



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

TESE DE DOUTORADO

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DE UM PROGRAMA DE VISITAS DOMICILIARES
(PIM) PARA PROMOÇÃO DO DESENVOLVIMENTO NA PRIMEIRA INFÂNCIA:
QUASE-EXPERIMENTO ANINHADO À COORTE DE NASCIMENTOS DE
PELOTAS DE 2015**

**EVALUATION OF THE IMPACT OF A HOME VISITING PROGRAM (PIM) TO
PROMOTING EARLY CHILDHOOD DEVELOPMENT: QUASI-EXPERIMENT
NESTED IN THE 2015 PELOTAS BIRTH COHORT**

Eduardo Viegas da Silva

Pelotas, RS

2023

Eduardo Viegas da Silva

Avaliação do impacto de um programa de visitas domiciliares (PIM) para promoção do desenvolvimento na primeira infância: quase-experimento aninhado à coorte de nascimentos de Pelotas de 2015

Evaluation of the impact of a home visiting program (PIM) to promoting early childhood development: quasi-experiment nested in the 2015 Pelotas Birth Cohort

A apresentação desta tese ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas é requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Joseph Murray
Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Pires Hartwig

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586a Silva, Eduardo Viegas da

Avaliação do impacto de um programa de visitas domiciliares (PIM) para promoção do desenvolvimento na primeira infância : quase-experimento aninhado à coorte de nascimentos de Pelotas de 2015 / Eduardo Viegas da Silva ; Joseph Murray, orientador ; Fernando Pires Hartwig, coorientador. — Pelotas, 2023.

266 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Epidemiologia. 2. Programa de visitas domiciliares. 3. Desenvolvimento infantil. 4. Serviços de saúde. 5. Avaliação de efetividade. I. Murray, Joseph, orient. II. Hartwig, Fernando Pires, coorient. III. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

Eduardo Viegas da Silva

Avaliação do impacto de um programa de visitas domiciliares (PIM) para promoção do desenvolvimento na primeira infância: quase-experimento aninhado à coorte de nascimentos de Pelotas de 2015

Evaluation of the impact of a home visiting program (PIM) to promoting early childhood development: quasi-experiment nested in the 2015 Pelotas Birth Cohort

Data da defesa: 28 de fevereiro de 2023

Banca examinadora:

Prof. Dr. Joseph Murray (presidente)

Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Iná da Silva dos Santos (examinadora)

Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Aluísio Jardim Dornellas de Barros (examinador)

Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Frances E. Aboud (examinadora)

McGill University/Canadá

Dedico esta tese a três mulheres lutadoras:

*Maria Leocilda Garcia Viegas,
Laura Viegas da Silva,
e Ana Paula Rigo.*

AGRADECIMENTOS

O percurso foi muito desafiador. Entrei, praticamente sem prévia experiência acadêmica, em um programa do mais alto nível técnico e organizacional. Muitas pessoas foram fundamentais. Sem elas, não teria sido possível realizar esta tese.

Agradeço ao meu orientador, **Joseph Murray**, pelo respeito com o qual me recebeu em Pelotas, me ouviu, e me transmitiu tranquilidade e confiança. Pela dedicação com a qual pensou sobre os pontos mais sensíveis do percurso do doutorado, e da tese. Pelo conteúdo das suas contribuições técnicas, as quais foram contínuas, detalhadas e responsivas aos meus objetivos profissionais. Pelo cuidado nos momentos mais difíceis. E por me convidar a estudar o desenvolvimento humano.

Aos meus pais, **José Ronaldo da Silva e Laura Viegas da Silva**, pelo amor de sempre e pelo indicativo firme e recorrente de que estudar era o caminho. E à minha irmã, **Simone Viegas da Silva Bonatto**, pelo exemplo vivo à frente.

À **Ana Paula Rigo**, pelo suporte seguro e sensível nas horas ruins. Pelo respeito ao tempo investido na tese. Pela sua altivez. Por todos os nossos encontros.

Ao meu co-orientador, **Fernando Pires Hartwig**, pelas discussões estimulantes, pelas contribuições decisivas para a tese, e pelo cuidado nos momentos mais difíceis.

I thank Professor **Aisha Yousafzai** for welcoming me at Harvard School of Public Health with affection and attention, opening the doors for a dream come true. For the in-depth contributions in the papers of the thesis. And for the opportunity to expand knowledge and exchanges in the field of childhood development.

Aos **professores(as) e demais funcionários(as)** que fizeram e fazem do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPEL um local extraordinário em termos de treinamento e produção em epidemiologia, com alto impacto na saúde global.

Aos **colegas de doutorado**, que dividiram ansiedades, inseguranças, realizações, euforia e muito afeto. São muitos(as) os(as) amigos(as) que esta caminhada me deu! A Eloísa e o Mathias poderão contar quase tudo.

Às equipes do programa Primeira Infância Melhor no município de Pelotas, **Tatiana e Jaqueline**, e na Secretaria Estadual da Saúde, **Karine, Bruno, Gisele e Carolina**, pelo interesse, pelo comprometimento e pelo exemplo que me deram.

Aos **colegas do Centro Estadual de Vigilância em Saúde**, que entenderam a relevância do processo de qualificação profissional. E que dividiram a trincheira, com conhecimento e coragem, no enfrentamento à pandemia de COVID-19.

Ao meu primo-irmão **Lucas**, pela casa, pela família, e pela bicicleta que me embalou em Pelotas.

Àqueles que agarram firme na mão, e voam: **João, Miguel, Catarina e Pedro**.

RESUMO

VIEGAS DA SILVA, Eduardo. **Avaliação do impacto de um programa de visitas domiciliares (PIM) para promoção do desenvolvimento na primeira infância: quase-experimento aninhado à coorte de nascimentos de Pelotas de 2015**. 2023. 266 p. Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

O adequado desenvolvimento na primeira infância é fundamental para o bem estar ao longo da vida. Dar suporte a todas as crianças para que alcancem o pleno desenvolvimento é chave para romper ciclos de desigualdades evitáveis em saúde física e mental, escolaridade e renda na idade adulta. Ensaio clínico randomizado demonstraram o sucesso de intervenções com visitas domiciliares no suporte ao desenvolvimento infantil nos primeiros anos de vida, nos quais há elevada plasticidade cerebral. Porém, a efetividade destes programas em larga-escala em condições de vida real depende da qualidade de sua implementação: fidelidade ao conteúdo, adequada dosagem entregue e foco nas famílias mais vulneráveis. Implementado desde 2003 no estado do Rio Grande do Sul - Brasil, o programa Primeira Infância Melhor (PIM) emprega visitas domiciliares semanais, idealmente da gestação até os 4 anos de idade, para apoiar famílias socialmente vulneráveis na promoção de oportunidades de aprendizado precoce e de cuidado responsivo. O programa também busca promover a integração com serviços de saúde e sociais. Embora o PIM tenha atendido mais de 250.000 crianças até o momento, há limitadas evidências de estudos de avaliação de seu impacto. Nós conduzimos um estudo quase-experimental do impacto do PIM por meio da vinculação de dados do Sistema de Informação do PIM e da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015, identificando crianças que receberam o programa na cidade de Pelotas e informações relevantes acerca de sua implementação. O primeiro objetivo da tese foi avaliar o efeito sobre o desenvolvimento na primeira infância, medido com o inventário de desenvolvimento *Battelle* (versão de rastreamento) aos 4 anos de idade. Usando pareamento por escore de propensão para construção de grupo controle com características pré-intervenção similares às do grupo de crianças que recebeu o PIM, não foi encontrado efeito para o grupo PIM como um todo. No entanto, para o subgrupo que ingressou no PIM durante a gestação, houve uma diminuição na prevalência de baixo escore de desenvolvimento – 60% de redução (RP = 0,40; IC 95% 0,18 a 0,89). O segundo objetivo foi avaliar efeitos do PIM sobre o uso de serviços de saúde preventivos (consultas de pré-natal, consultas pós-natais de monitoramento, visita ao dentista e vacinação) e de recuperação (atendimentos de urgência e hospitalizações) até os dois anos de idade. Baseado em análises com escore de propensão, não foram encontradas evidências de efeito sobre nenhum desfecho ocorrido após o nascimento. Foi encontrado um efeito do PIM sobre a realização de número adequado

de consultas de pré-natal - 13% de aumento (PR = 1,13; IC 95% 1,01 to 1,27). Análise de sensibilidade sugeriu que este efeito sobre uso de serviço preventivo durante a gestação foi potencializado por duração mais longa da intervenção com menor rotatividade de visitantes. O terceiro objetivo foi examinar a disponibilidade de fortes preditores do desenvolvimento infantil para rastreamento de gestantes na Atenção Primária à Saúde, visando identificar famílias para inclusão no PIM. O desfecho foi medido com o inventário de desenvolvimento *Battelle* (versão de rastreamento) aos 4 anos de idade. Usando método de árvore de inferência condicional, a escolaridade materna e a escolaridade paterna foram identificadas como os mais fortes preditores, de forma consistente com duas análises exploratórias complementares. Porém, a capacidade destes dois preditores, em conjunto, de explicar a variância do desfecho, e seu poder discriminatório, foram baixos (R-quadrado ajustado = 5,3%; área sob a curva ROC = 0,62, IC 95% 0,60 a 0,64). Ambos os preditores apresentaram associações lineares com o desfecho, permitindo a geração de um escore de vulnerabilidade para baixo desenvolvimento infantil. Com base em tal escore, para famílias do decil mais vulnerável a cobertura do PIM (com início na gestação) foi baixa, mas seu foco foi adequado, em especial dentre famílias que receberam o PIM por 12 meses ou mais, indicando que maior dosagem foi entregue para quem mais necessitava. Em conclusão, benefícios do PIM para desenvolvimento infantil e uso de serviços de saúde foram identificados somente dentre crianças para as quais o PIM iniciou durante a gestação, o que apontou a necessidade de desenvolver estratégias para inclusão de mais mulheres gestantes de famílias com menores escolaridades materna e paterna, fatores mais relevantes durante a gestação para o futuro desenvolvimento infantil.

PALAVRAS-CHAVE. Desenvolvimento infantil. Programa de visitas domiciliares. Avaliação de efetividade. Uso de serviços de saúde.

ABSTRACT

VIEGAS DA SILVA, Eduardo. **Evaluation of the impact of a home visiting program (PIM) to promoting early childhood development: quasi-experiment nested in the 2015 Pelotas Birth Cohort.** 2023. 266 p. PhD Thesis in Epidemiology. Post-Graduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas, Pelotas, 2023.

Adequate early childhood development provides a critical foundation for well-being across the life span. Supporting optimal early development for all children is key to breaking cycles of avoidable inequalities in physical and mental health, education, and income in adulthood. Randomised controlled trials of home visiting interventions have demonstrated success in supporting child development in the first years of life when brain plasticity is high. However, effectiveness in real-life settings of large-scale programs depends on the quality of implementation: fidelity to the content, adequate dosage delivered, and focus on the most vulnerable families. Implemented since 2003 in the state of Rio Grande do Sul, in Brazil, the Primeira Infância Melhor programme (PIM) uses weekly home visits, ideally from pregnancy until age 4-years, to support socially vulnerable families in providing early learning opportunities and responsive caregiving to young children. The programme also aims to promote integration with health and social services. Although PIM has served more than 250,000 children to date, there is little evaluation research on its impact. We conducted a quasi-experimental study of the impact of PIM by linking data from the PIM Information System with the 2015 Pelotas Birth Cohort Study, identifying children who received PIM in Pelotas city, and relevant implementation information. The first objective of the thesis was to evaluate the effect of PIM on early childhood development, measured with the Battelle Developmental Inventory (screening version) at age 4-years. Using propensity score matching to build control group with similar pre-intervention characteristics as the group of children who received PIM, no effect was found for PIM as a whole. However, for a subgroup of children enrolled in PIM during pregnancy there was a reduction in the proportion with a low developmental score at age 4 years – 60% decrease (PR = 0.40; 95% CI 0.18 to 0.89). The second objective was to assess effects of PIM on use of preventive (prenatal visits, well child visits, dentist visit and vaccination) and recovery (emergency room visits and hospitalizations) health services up to age 2-years. Based on propensity score analyses, no evidence of effects were found on any outcome occurring after birth. There was an effect of PIM on realising an adequate number of prenatal visits – 13% increase (PR = 1.13; 95% CI 1.01 to 1.27). Sensitivity analysis suggested this effect on pregnancy service use was potentiated by longer duration of the intervention with lower visitor turnover. The third objective was to examine the availability of strong predictors of child development for screening pregnant women in Primary Health Care, to identify families for inclusion in PIM. The outcome was measured with the Battelle Developmental Inventory (screening version) at age 4-years. Using a conditional inference tree method, maternal education and

paternal education were identified as the strongest predictors, consistent with two complementary exploratory analyses. However, the capacity of those two predictors to jointly explain outcome variance, and their discriminatory power, were low (adjusted R-squared = 5.3%; area under the ROC curve = 0.62, 95% CI 0.60 to 0.64). Both predictors showed linear associations with the outcome, allowing generation of a score of vulnerability for poor child development. Based on that score, for families in the most vulnerable decile, PIM coverage (starting during pregnancy) was low, while focus was adequate, especially among families who received PIM for 12 months or more, indicating higher dosage was delivered to those most in need. In conclusion, benefits of PIM for child development and health service use were only identified among children for whom PIM initiated during pregnancy, highlighting the need to develop strategies to include more pregnant women in families with low maternal and paternal schooling, factors in pregnancy which were most relevant to later child development.

KEYWORDS. Childhood development. Home visiting program. Effectiveness evaluation. Health services use.

APRESENTAÇÃO

Esta tese foi orientada pelo Professor Joseph Murray e pelo Professor Fernando Pires Hartwig. A definição dos objetivos da pesquisa e o início da redação do projeto ocorreram ao longo do ano de 2019. No ano de 2020, o projeto de pesquisa foi qualificado por banca examinadora composta pela Professora Iná da Silva dos Santos e pelo Professor Aluísio Jardim Dornellas de Barros.

O presente volume final segue orientações regimentais do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGEpi) da Universidade Federal de Pelotas, e as normas gerais da universidade. Sua primeira seção apresenta o projeto de pesquisa. Na segunda seção são descritas as alterações ao projeto de pesquisa, realizadas após a sua qualificação. A terceira seção relata os trabalhos de campo executados pelo doutorando.

As seções subsequentes apresentam os 3 artigos que compõem a tese. O primeiro artigo, intitulado “Effectiveness of a large-scale home visiting programme (PIM) on early child development in Brazil: quasi-experimental study nested in a birth cohort”, foi publicado na revista *BMJ Global Health* no mês de Janeiro de 2022. Seu objetivo foi avaliar a efetividade do PIM em condições de rotina (vida real) sobre o desenvolvimento infantil aos 4 anos de idade.

O segundo artigo, intitulado “Effects of a large-scale home visiting program on use of preventive and recovery health services in Brazil”, será submetido à revista *Pediatrics*, após as considerações dos membros da banca. Seu objetivo foi avaliar os efeitos do PIM em condições de rotina (vida real) sobre o uso de serviços preventivos e de recuperação da saúde do pré-natal aos 2 anos de idade.

O terceiro artigo, intitulado “Predictors of childhood development for screening pregnant women most in need of support in Brazil”, será submetido à revista *Journal of Global Health*, após as considerações dos membros da banca e demais co-autores. Seu objetivo foi examinar a disponibilidade de fortes preditores do baixo escore de desenvolvimento infantil aos 4 anos de idade, que possam ser empregados no rastreamento de gestantes na Atenção Primária à Saúde, para potencial inclusão em programas de promoção do desenvolvimento na primeira infância. Com base nos preditores identificados, avaliou-se a cobertura e o foco do PIM, quando iniciado na gestação, em Pelotas.

A sétima seção apresenta uma nota à imprensa, como forma complementar de divulgação dos resultados. Os resultados do artigo 1 foram discutidos e divulgados em conjunto com as coordenações municipal e estadual do PIM. Os resultados dos artigos 2 e 3 serão objeto de discussão com tais coordenações, após a banca de defesa da tese, com vistas a promoção de melhorias na implementação do programa, de acordo com o entendimento e decisão de seus gestores e demais trabalhadores.

SUMÁRIO

1. Projeto de pesquisa.....	15
2. Alterações no projeto de pesquisa.....	117
3. Relatório dos trabalhos de campo/Fieldwork report.....	120
4. Artigo original 1.....	125
5. Artigo original 2.....	163
6. Artigo original 3.....	214
7. Nota à imprensa.....	264

1. PROJETO DE PESQUISA



**Universidade Federal de Pelotas
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Social
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia**



PROJETO DE PESQUISA

Avaliação do impacto de um programa de visitas domiciliares (PIM) e de seu potencial em reduzir desigualdades no desenvolvimento infantil: quase-experimento aninhado à Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015

Eduardo Viegas da Silva

Orientador: Prof. Dr. Joseph Murray

Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Pires Hartwig

Pelotas, Dezembro de 2020

Eduardo Viegas da Silva

Avaliação do impacto de um programa de visitas domiciliares (PIM) e de seu potencial em reduzir desigualdades no desenvolvimento infantil: quase-experimento aninhado à Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Joseph Murray
Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Pires Hartwig

Pelotas, 2020

Sumário

Artigos Planejados	20
Lista de definições e abreviaturas	21
Lista de figuras, quadros e tabelas.....	22
1. INTRODUÇÃO	23
2. MARCO TEÓRICO	25
3. REVISÃO DA LITERATURA	37
4. JUSTIFICATIVA	72
5. OBJETIVOS.....	74
5.1 Objetivo principal	74
5.1 Objetivos específicos.....	74
6. HIPÓTESES.....	74
7. METODOLOGIA	75
7.1 Artigo 1.....	77
7.2 Artigo 2.....	90
7.3 Artigo 3.....	95
8. LIMITAÇÕES	100
9. ASPECTOS ÉTICOS	101
10. FINANCIAMENTO	102
11. CRONOGRAMA	103
Referências	104
APÊNDICE A - Descrição do programa Primeira Infância Melhor	111
APÊNDICE B - Formulário de coleta de dados do Sistema de Informação do Primeira Infância Melhor	116

Resumo

O desenvolvimento na primeira infância é um determinante de desempenho escolar, produtividade e renda na idade adulta. Reduzir desigualdades no desenvolvimento no início da vida é um meio potente para romper o ciclo intergeracional da pobreza e chave para um bem estar social sustentável. Para isso, uma intervenção, o Primeira Infância Melhor, busca auxiliar famílias em maior vulnerabilidade a assumirem o protagonismo no cuidado responsivo e estimulante de suas crianças. Os objetivos deste projeto de tese são avaliar o efeito médio do programa sobre o desenvolvimento na primeira infância e, uma vez confirmado efeito significativo, mensurar o quanto este reduziu a desigualdade, associada à posição socioeconômica, no desfecho em toda a Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015. Será examinado, para avaliar a meta do programa de atenção integral com articulação intersetorial, o efeito sobre uso de serviços de saúde e cobertura vacinal. Além disso, será medida a cobertura do programa para a população em maior necessidade, com emprego de instrumento de rastreamento a ser construído e validado, baseado em preditores de risco de atraso no desenvolvimento passíveis de monitoramento populacional na gestação. O método deste quase-experimento envolverá vinculação de dados do banco da Coorte de 2015 com o banco do sistema de informação do PIM. As 798 crianças da coorte que receberam o PIM serão pareadas com um grupo que não recebeu, segundo escore de propensão predito por robusto conjunto de potenciais fatores de confusão. O desfecho de desenvolvimento na primeira infância foi medido aos 4 anos com a versão de rastreamento do Battelle. Os resultados informarão a gestão do programa com recomendações práticas que podem elevar seu impacto e poderão reforçar o *advocacy* para maiores investimentos neste formato de intervenção em países de baixa e média renda.

Artigos Planejados

Artigo 1: Avaliação do efeito de um programa de visitas domiciliares (PIM) e do seu potencial em reduzir desigualdades no desenvolvimento na primeira infância.

Objetivo geral: Avaliar o efeito médio do Primeira Infância Melhor sobre escore de desenvolvimento infantil aos 4 anos de idade, para crianças nascidas em Pelotas em 2015 que receberam a intervenção em comparação com um grupo controle da mesma coorte de nascimentos, e posteriormente analisar o quanto este efeito foi capaz de reduzir a desigualdade no desfecho, associada à posição socioeconômica, em toda a coorte.

Artigo 2: Avaliação do efeito de um programa de visitas domiciliares na primeira infância (PIM) sobre o uso de serviços de saúde.

Objetivo geral: Avaliar o efeito médio do Primeira Infância Melhor sobre o uso de serviços de saúde do nascimento aos 2 anos de idade e sobre a cobertura vacinal do calendário básico referente ao 1º ano de vida, para crianças nascidas em Pelotas em 2015 que receberam a intervenção em comparação com um grupo controle da mesma coorte de nascimentos.

Artigo 3: Instrumento de rastreamento para identificar gestantes em maior necessidade de programa de visitas domiciliares para promoção do desenvolvimento na primeira infância.

Objetivo geral: Construir um instrumento de rastreamento da população-alvo em maior risco de atraso, ainda na gestação, para subsidiar a busca ativa pelo Primeira Infância Melhor; e aplicar o instrumento no cálculo da cobertura do programa entre crianças nascidas em Pelotas em 2015 que apresentavam maior necessidade da intervenção.

Lista de definições e abreviaturas

APS: Atenção Primária à Saúde

BDIST: Battelle's Development Inventory – screening version

CPE: Centro de Pesquisas Epidemiológicas

GAD: Gráfico Acíclico Direcionado

DP: Desvio Padrão

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

EDI: Early Development Instrument

ESF: Estratégia de Saúde da Família

IC: Intervalo de Confiança

ODS: Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

PIM: Primeira Infância Melhor

RS: Rio Grande do Sul

Sispim: Sistema de Informação do Primeira Infância Melhor

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFPel: Universidade Federal de Pelotas

Lista de figuras, quadros e tabelas

Figura 1. Gráfico Acíclico Direcionado de relações causais determinantes do desenvolvimento na primeira infância.

Figura 2. Trajetórias de desenvolvimento cerebral e comportamental em função da exposição a fatores de risco e de proteção.

Figura 3. Fluxograma de identificação e seleção de revisões sistemáticas de avaliação do efeito de intervenções parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância.

Figura 4. Fluxograma de identificação e seleção de estudos primários de avaliação da efetividade de programas parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância.

Figura 5. Potenciais confundidores da associação do PIM com desenvolvimento infantil, para os quais deverá haver bom balanceamento entre os grupos intervenção e controle.

Figura 6. Parâmetros causais de interesse na análise do efeito da intervenção PIM sobre o desenvolvimento na primeira infância na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015.

Figura 7. Ilustração da ocorrência de erro por exclusão e erro por inclusão na cobertura de um programa.

Figura 8. Variáveis passíveis de coleta na gestação com potencial poder explicativo do risco de atraso no desenvolvimento na primeira infância organizadas em níveis hierárquicos.

Quadro 1. Revisões sistemáticas de intervenções parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância.

Quadro 2. Estudos primários de avaliação da efetividade de programas parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância.

Quadro 3. Variáveis confundidoras que serão utilizadas para construção do escore de propensão de participação no PIM.

Quadro 4. Variáveis que serão utilizadas para construção dos desfechos de uso de serviços de saúde.

Quadro 5. Calendário de vacinação para o 1º ano de vida no Brasil, válido em 2015.

Quadro 6. Variáveis passíveis de coleta na gestação com potencial poder explicativo do risco de atraso no desenvolvimento na primeira infância.

Tabela 1. Taxas de acompanhamento da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015.

Tabela 2. Cálculo de poder para diferença padronizada entre médias em escala de desenvolvimento na primeira infância.

1. INTRODUÇÃO

Entre os anos 1990 e 2015 a taxa de mortalidade geral em crianças menores de 5 anos de idade caiu 53% em todo o mundo. Entretanto, grande parte destas sobreviventes cresce em ambientes adversos. Estimativa baseada em dados de extrema pobreza e de retardo no crescimento linear apontou que 43% das crianças com menos de 5 anos de idade em países de baixa e média renda (totalizando mais de 250 milhões) encontram-se em risco de não atingir seu potencial de desenvolvimento (LU; BLACK; RICHTER, 2016). Outra estimativa, baseada em predição com de dados de inquéritos realizados em 35 países de baixa e média renda, extrapolou os achados apontando que globalmente 81 milhões de crianças com 3 e 4 anos de idade estariam em risco de atraso no desenvolvimento cognitivo ou socioemocional no ano de 2010 (McCOY et al., 2016).

Uma terceira análise estudou 330.613 crianças, com dados de inquéritos domiciliares nacionais em 63 países de baixa e média renda, nos quais empregou-se instrumento com 10 itens para mensurar um indicador combinado de desenvolvimento na primeira infância. Foi estimado que 25% das crianças entre 3 e 5 anos de idade se encontravam em risco de atraso no desenvolvimento (GIL et al., 2020).

Considerando a magnitude e a transcendência do problema, o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 4 das Nações Unidas para o ano de 2030, de “Garantir educação de qualidade, inclusiva e equitativa, e promover oportunidades de aprendizagem ao longo da vida para todos”, traz consigo o subitem 4.2 de “até 2030, garantir que todas as meninas e meninos tenham acesso a desenvolvimento de qualidade na primeira infância e a cuidados e educação pré-escolar, para que estejam prontas para o ingresso na escola primária”. A definição deste objetivo baseia-se na crença de que assegurar que nenhuma criança, em nenhum lugar, seja deixada para trás é um meio poderoso para reduzir desigualdades sociais de maneira sustentável (UN GENERAL ASSEMBLY, 2015).

A posição socioeconômica influencia a distribuição de fatores de risco e de proteção relacionados à saúde, nutrição, segurança, cuidado responsivo e oportunidades de aprendizado (BLACK et al., 2017). Em decorrência disto, as desigualdades no desenvolvimento na primeira infância entre países e entre subgrupos populacionais dentro de países, em especial nos de baixa e média renda,

são grandes (GIL et al., 2020).

Estas desigualdades são passíveis de detecção ainda no primeiro ano de vida (RUBIO-CODINA et al., 2015) (BLACK et al., 2017). Uma vez consolidado o atraso em nível individual, há maior risco de prejuízos na idade adulta, pois a função cognitiva ao ingresso na escola primária é forte preditora de desempenho escolar, produtividade e renda (ENGLE et al., 2007). Deste modo, mecanismos de determinação precoce de trajetórias de desenvolvimento contribuem para a manutenção de desigualdades ao longo do ciclo vital e através das gerações no nível familiar (SANIA et al., 2019).

Ao reconhecer que o acúmulo de fatores de risco desde a gestação tem efeito sobre o desenvolvimento de competências fundamentais, como a formação de vínculos sociais e o aprendizado como um todo, resta clara a necessidade de agir no período mais sensível, em especial nos primeiros 1.000 dias desde a concepção, nos quais a plasticidade cerebral oportuniza a ação mais efetiva de fatores protetores.

Uma das estratégias para preencher esta lacuna são os programas de suporte parental com visitas domiciliares. Quando compostas por currículo qualificado, iniciadas no período sensível e implementadas com rigor, tais intervenções apresentam efeito positivo moderado a grande sobre o desenvolvimento na primeira infância em países de baixa e média renda (ABOUD; YOUSAFZAI, 2015; BRITTO et al., 2017; MEJIA; CALAM; SANDERS, 2012; PRADO et al., 2019; RAO et al., 2014).

No entanto, a alta heterogeneidade entre resultados de avaliações de intervenções cujos currículos são similares embasa a necessidade de investigações em nível local. Singularidades dos programas, tais como o perfil dos visitantes e o foco ser maior na promoção da interação parental ou na estimulação direta da criança; além de outros aspectos como a qualidade da implementação e as características contextuais de determinado território, condicionam seu impacto.

Ao focar a intervenção nas famílias em pior posição socioeconômica, com maior risco de acúmulo de adversidades, é possível que seja alcançada a redução da desigualdade no desenvolvimento na primeira infância em um território. O efeito sobre a desigualdade depende diretamente da efetividade do programa e da sua cobertura para o público-alvo em maior necessidade.

O Primeira Infância Melhor (PIM) auxilia famílias em vulnerabilidade social para que promovam o desenvolvimento integral das crianças de zero a 6 anos (VERCH, 2017). Para responder se o programa, primeiramente, apresentou efeito positivo sobre

o desenvolvimento na primeira infância, e posteriormente o quanto seu impacto reduziu a desigualdade no desenvolvimento em toda a Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015, no sul do Brasil, este projeto descreve as bases teóricas que sustentam as hipóteses do estudo e a metodologia a ser empregada para atingir os objetivos propostos.

2. MARCO TEÓRICO

Esta seção explora os mecanismos determinantes do desenvolvimento na primeira infância, os principais fatores de risco e proteção e a teoria de mudança a partir da qual se estruturam a metodologia e o currículo do PIM.

2.1 Desenvolvimento na primeira infância

O desenvolvimento na primeira infância compreende mudanças em um amplo escopo de habilidades, que ocorrem desde a concepção até os 6 anos de idade. É um processo interativo que envolve o crescimento físico e a maturação neurológica, motora, cognitiva, de linguagem, comportamental, social e afetiva (SANTOS et al., 2014).

Durante esta dinâmica a criança transita da dependência total dos cuidadores para níveis crescentes de independência. Este movimento depende da aquisição de capacidades fundamentais nos domínios cognitivo (no aprendizado e na resolução de problemas), de linguagem (no uso da linguagem, leitura e comunicação), socioemocional (na interação com outras pessoas e autocontrole) e motor (motricidade fina e grossa) (SHAFFER; KIPP, 2010).

Atingir certo desempenho nos diferentes domínios neuropsicossociais, alcançando um nível considerado normal de desenvolvimento global, permite o ganho de competências futuras mais complexas. Este processo é necessário ao alcance de objetivos familiares, sociais, acadêmicos e profissionais, através dos quais o sujeito constrói sua trajetória e contribui com o coletivo (MEANEY, 2010).

Habilidades do desenvolvimento são programadas para ocorrer em período pré-estabelecido pelo cérebro. Por exemplo, dos três aos cinco anos ocorre o maior ganho em função executiva. Na primeira infância o cérebro possui maior plasticidade ou capacidade de adaptação e flexibilização de seus circuitos (BLAIR, 2016).

A montagem da arquitetura básica do cérebro e sua conectividade e função ocorrem principalmente durante o pré-natal e os primeiros dois anos de vida. As alterações mais duradouras são os circuitos do cérebro (sinaptogênese) e o processo de otimização da transmissão neuronal (mielinização). Aos dois anos de idade o cérebro apresenta cerca de 80% do tamanho adulto e a mielinização está praticamente completa (ZELAZO; LEE, 2010). Em paralelo a estas mudanças estruturais, se desenvolvem, em diferentes regiões do cérebro, suas principais funções, como a visão e a audição, a linguagem e a fala, e as funções cognitivas superiores no córtex pré-frontal (THOMPSON; NELSON, 2001).

Na investigação de mecanismos envolvidos, a neurociência tem identificado fenótipos neurais e sua ligação com o desenvolvimento. Experimentos em modelos animais, com indução de estresse ambiental durante a gestação, sugerem que a exposição fetal a altos níveis de glicocorticóides eleva o risco de baixo peso ao nascer, de menor desenvolvimento neuromotor e de desregulação emocional ao longo da vida (HACKMAN; FARAH; MEANEY, 2010). A exposição crônica a fatores de risco pode provocar a desregulação do sistema hipotálamo-hipófise-adrenocortical, com consequências também sobre a atividade elétrica cerebral ligada à eficiência da cognição (FERNALD; GUNNAR, 2009).

Por outro lado, um ambiente com adequada estimulação sensorial, cognitiva e motora regula a expressão de sinais celulares envolvidos na formação das sinapses, na ramificação dendrítica e na integração de novos neurônios em circuitos funcionais (HACKMAN; FARAH; MEANEY, 2010).

Em função disto, especialmente na primeira infância a aprendizagem é fortemente influenciada pelo meio onde a criança se encontra e com o qual interage, em um processo que afeta os múltiplos domínios do desenvolvimento (SAMEROFF, 2009; SANTOS et al., 2014).

2.2 Principais determinantes do desenvolvimento na primeira infância

Os determinantes do desenvolvimento na primeira infância podem ser entendidos num modelo bioecológico, organizado em subconjuntos aninhados a partir de fatores que conformam um campo macro ou distal, passando por um conjunto de aspectos intermediários até aqueles mais micro, que atuam de forma proximal na formação do fenótipo do indivíduo (BRONFENBRENNER, 1979). As relações causais entre estes determinantes são ilustradas no Gráfico Acíclico Direcionado (GAD) da

Figura 1.

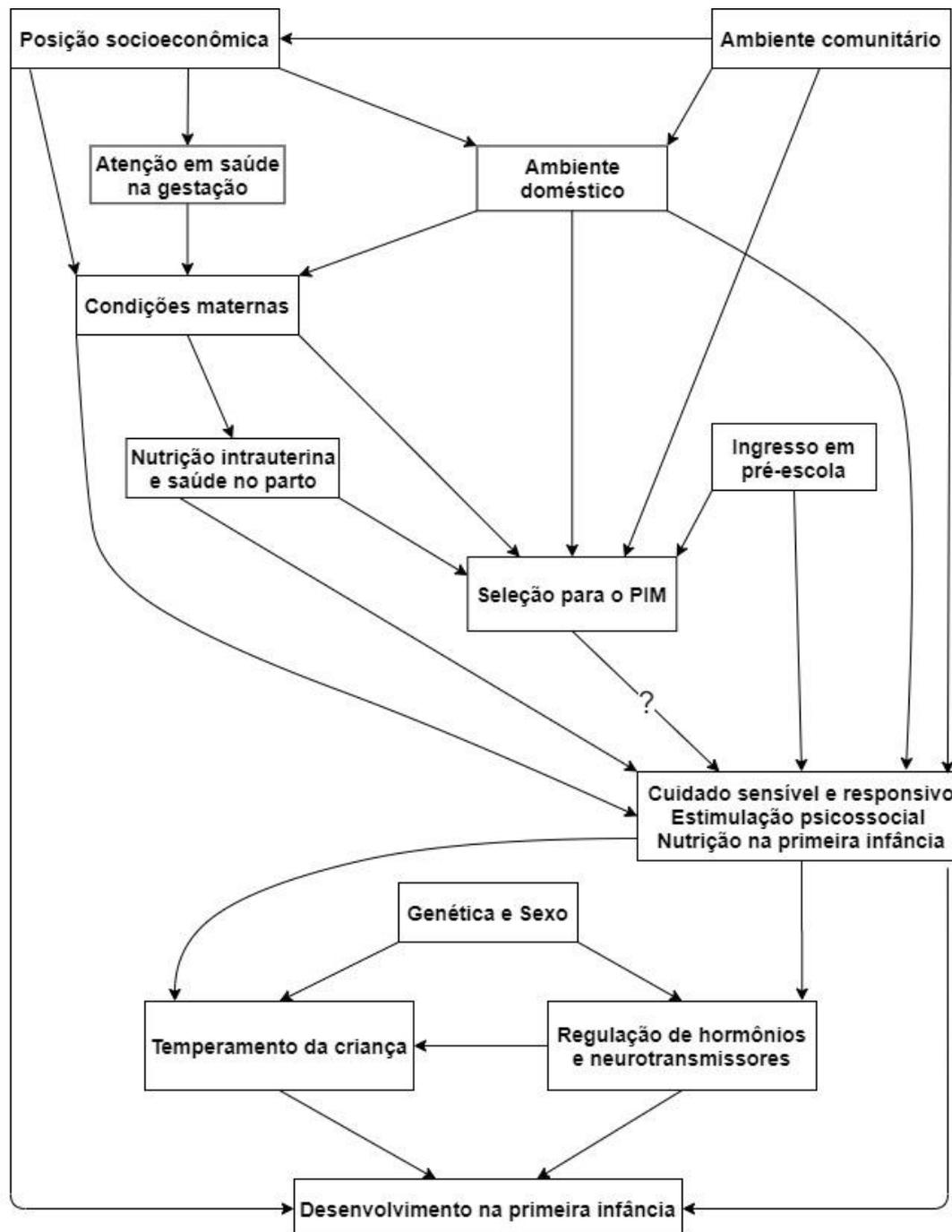


Figura 1. Gráfico Acíclico Direcionado de relações causais determinantes do desenvolvimento na primeira infância.

O macrosistema mais distal, composto por cultura e crenças locais, assim como por políticas públicas, em especial nas áreas econômica e social, influencia o ambiente comunitário e a posição socioeconômica nos quais a primeira infância ocorrerá (BRONFENBRENNER, 1979).

A partir disto, riscos relacionados ao ambiente comunitário e à posição

socioeconômica constituem uma rede de causas contribuintes que adquire força suficiente para determinar trajetórias de desenvolvimento na primeira infância. A violência urbana afeta a habilidade dos pais em proteger a criança do padrão de agressividade social no qual está inserida (WACHS; BLACK; ENGLE, 2009). Estruturas básicas de saneamento e de abastecimento de água tratada afetam a incidência de doenças infecciosas. O acesso a equipamentos públicos que propiciem hábitos de vida saudáveis tende a elevar a coesão social (LU; BLACK; RICHTER, 2016), trazendo melhores oportunidades de aprendizado.

Este contexto comunitário se sobrepõe à posição socioeconômica da família na determinação do funcionamento ou grau de instabilidade intradomiciliar (MAUGHAN; ROWE; MURRAY, 2018), o qual é decisivo para o desenvolvimento na primeira infância. A ausência de planejamento familiar pode levar à diminuição do espaçamento temporal entre as concepções, com nascimento de um filho em menos de 24 meses após o nascimento do anterior, o que repercute na disponibilidade de atenção parental. A menor presença ou apoio do pai durante a gestação e nos primeiros anos de vida igualmente se associa com suspeita de atraso no desenvolvimento (DE MOURA et al., 2010).

Estudos empíricos são consistentes ao mensurar a força da associação com tais fatores de risco distais. Por exemplo, na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, menor escolaridade materna, menor índice de riqueza, desemprego parental e maior densidade morador/dormitório foram associados com suspeita de atraso no desenvolvimento global aos 2 anos de idade (BARROS et al., 2010; DE MOURA et al., 2010) e com suspeita de atraso no desenvolvimento cognitivo aos 6 anos de idade (CAMARGO-FIGUERA et al., 2014). Em sumarização mais abrangente, metanálise que incluiu dados de 20.882 crianças de 21 estudos em países de baixa e média renda encontrou relação dose-resposta entre escolaridade parental e desenvolvimento (SANIA et al., 2019).

A desigualdade no desenvolvimento associada à pobreza surge ainda no primeiro ano de vida, acentua-se ao longo da primeira infância e pode atingir cerca de 1 DP de desigualdade entre quintis extremos de posição socioeconômica no início da idade escolar (HAMADANI et al., 2014; RUBIO-CODINA et al., 2015). A ampliação da variância no escore total medido por escala de rastreamento de suspeita de atraso no desenvolvimento, ao longo da idade pré-escolar, evidencia o caráter cumulativo deste

atraso.

A baixa posição socioeconômica também se associa com pior padrão de uso de serviços de saúde preventivos, como, por exemplo, menor número de consultas de pré-natal. Falhas no acesso a cuidados primários em saúde na gestação e no perinatal em geral correlacionam-se com outras vulnerabilidades de âmbito familiar, com consequentes exposições intrauterinas a fatores de risco para o desenvolvimento fetal e na primeira infância.

Derivam do ambiente familiar e do uso adequado de serviços de saúde as condições maternas ou características da mãe que influenciam de forma mais direta o desenvolvimento fetal e infantil, tais como maternidade na adolescência, diabetes gestacional (DE MOURA et al., 2010) e depressão (WACHS; BLACK; ENGLE, 2009). A depressão materna, por sua vez, é associada ao uso de álcool e outras drogas pela mãe (BLACK et al., 2009).

Tais condições maternas são preditoras de retardo do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e apgar 5 minutos < 7, fatores associados a suspeita de atraso no desenvolvimento (BLACK et al., 2009; DE MOURA et al., 2010). Além disso, afetam marcadores de risco pós-natais como o histórico de hospitalizações (DE MOURA et al., 2010).

Na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 a depressão materna foi associada a um padrão de uso tardio de serviços de saúde, com menor média de consultas preventivas e maiores médias de consultas por doença e de contatos com serviços de emergência no segundo ano de vida (CALLO-QUINTE et al., 2019).

Estes determinantes aumentam a probabilidade de exposição da criança a fatores de risco mais proximais ao desfecho. A sensibilidade e responsividade no cuidado parental possui papel central no desenvolvimento infantil (COOPER et al., 2009). Mães com depressão conversam menos com seus filhos e transmitem emoções positivas com menor frequência (MORAIS; LUCCI; OTTA, 2013).

Situações como negligência e maus tratos por parte dos cuidadores tornam os vínculos inseguros, afetando o desenvolvimento socioemocional e a capacidade em regular emoções. Tal exposição eleva a ocorrência posterior de problemas comportamentais como agressividade (MAUGHAN; ROWE; MURRAY, 2018; THABET; KARIM; VOSTANIS, 2006; WALKER, 2007).

A fragilidade no vínculo com os pais pode ser acompanhada de um ambiente

doméstico de baixa estimulação, com menor disponibilidade de insumos importantes para o desenvolvimento. A existência de livros infantis e de outros brinquedos próprios para a faixa etária da criança facilita a interação parental e promove habilidades em letramento e aprendizado de números (MANU et al., 2019). De fato, ter sido contada história de livro infantil para a criança tem sido associado com melhor desenvolvimento (DE MOURA et al., 2010).

O engajamento dos cuidadores em atividades e brincadeiras induz ganho em habilidades correspondentes à faixa etária. O suporte para finalizar tarefas auxilia na maturação de um aprendizado embrionário. Há uma “zona proximal de desenvolvimento” que pode estar represada e, por meio da estimulação oportuna, ser precipitado um ganho no desenvolvimento real (VYGOTSKY, 1978).

A falta de cuidado sensível e responsivo, além de gerar baixa estimulação e vínculos afetivos frágeis, pode acarretar falhas na rotina de nutrição da criança, com consequente retardo de crescimento linear, deficiência de iodo e de ferro (HORTA et al., 2017; WALKER et al., 2011). Neste contexto nutricional, foi evidenciada relação dose-resposta entre aleitamento materno e desenvolvimento cognitivo e escolaridade aos 30 anos de idade (VICTORA et al., 2015).

Não obstante, estudos têm demonstrado que os determinantes do crescimento linear são apenas parcialmente os mesmos associados ao desenvolvimento global. Atuar sobre a nutrição na primeira infância é necessário, mas insuficiente quando o objetivo é o pleno neurodesenvolvimento (PRADO et al., 2019). Neste sentido, estudo com dados de 4 coortes de nascimentos em países de baixa e média renda encontrou uma contribuição combinada de características sociais (recursos econômicos e capacidade parental da família) expressivamente superior a de características biológicas sobre a função cognitiva na infância (RICHTER et al., 2020).

Um dos determinantes mais proximais ao desfecho, no GAD da Figura 1, destaca o papel da regulação hormonal e de neurotransmissores. Devido ao estresse crônico ser um possível mediador entre múltiplas adversidades e desenvolvimento da criança, a concentração de hormônios relacionados passou a ser usada como medida marcadora (WESTER; VAN ROSSUM, 2015).

No intuito de evidenciar alguns dos mecanismos descritos no presente marco teórico, análises estabeleceram a proporção do efeito indireto da pobreza sobre o desenvolvimento na primeira infância que passa por mediadores específicos. Em

estudo realizado em Bangladesh o aumento em um estrato da variável quintil socioeconômico foi associado ao ganho de 0,3 DP no desenvolvimento cognitivo (IC95% 0,27 a 0,32) aos 64 meses. As variáveis educação materna, educação paterna, crescimento linear e nível de estimulação no domicílio mediaram 86% deste efeito da pobreza sobre o desenvolvimento cognitivo. Os quatro mediadores apresentaram efeitos independentes. Adicionalmente, foi identificado que a combinação das variáveis crescimento linear e nível de estimulação no domicílio mediou 66% do efeito da escolaridade da mãe e 40% da escolaridade do pai sobre o desenvolvimento cognitivo (HAMADANI et al., 2014).

Com objetivo semelhante, estudo conduzido em Bogotá, com crianças dos 6 aos 42 meses de famílias de baixa e média renda, ratificou tais caminhos causais. O efeito da pobreza sobre o desenvolvimento na primeira infância foi reduzido, ao se inserir as escolaridades da mãe e do pai no modelo multivariável, em 58% para linguagem receptiva, 48% para linguagem expressiva e motricidade fina, 39% para cognição e 32% para desenvolvimento socioemocional. A inclusão posterior de variável de estimulação no domicílio no modelo reduziu em 67% a variância remanescente para linguagem receptiva, em 38% para desenvolvimento socioemocional, em 35% para linguagem expressiva e em 33% para cognição. Os autores identificaram ainda que o nível de estimulação no domicílio mediou parte da associação da escolaridade da mãe com o desenvolvimento (RUBIO-CODINA et al., 2015).

Uma dinâmica específica foi reportada no estudo colombiano: enquanto a escolaridade parental mediou proporção constante do efeito da posição socioeconômica sobre o desfecho entre os 6 e os 42 meses, o nível de estimulação domiciliar mediou proporção maior desta lacuna até os 30 meses de idade e, após este período, passou a explicar parcela menor da associação. Uma hipótese é que ao redor do terceiro ano de vida a criança se torna mais autônoma para buscar o estímulo e, portanto, menos dependente do nível de estimulação basal do ambiente (RUBIO-CODINA et al., 2015).

Alguns preditores do desfecho são exógenos no GAD da Figura 1. O sexo feminino tem apresentado melhores escores totais em escala de rastreamento de suspeita de atraso no desenvolvimento na primeira infância (BARROS et al., 2010). Por sua vez, fatores genéticos influenciam o desenvolvimento e podem modificar o efeito de fatores de risco e de proteção (WALKER et al., 2011).

A complexidade envolvida na determinação do desenvolvimento na primeira infância não impede a formação de trajetórias consolidadas de desigualdade. Mais que isso, o atraso no início da vida repercute no desempenho escolar e no subsequente nível de renda na idade adulta, criando de forma sistemática uma correlação intragrupo familiar através das gerações.

2.3 Intervenções de promoção do desenvolvimento na primeira infância

Intervenções efetivas e implementadas com rigor podem dar suporte a trajetórias de melhor desenvolvimento. A Figura 2 ilustra diferentes prognósticos em função da carga de exposição a fatores de risco e de proteção. A curva azul representa o impacto hipotético de uma intervenção efetiva, resultando na diminuição da magnitude da diferença entre as curvas vermelha e verde.

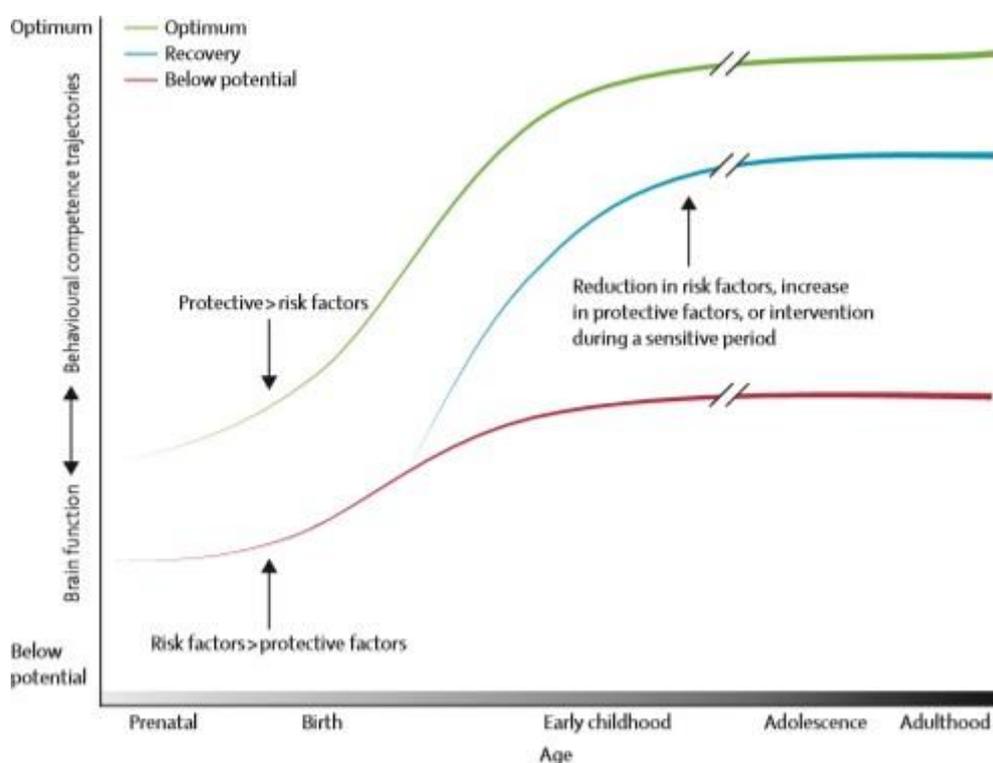


Figura 2. Trajetórias de desenvolvimento cerebral e comportamental em função da exposição a fatores de risco e de proteção. Fonte: WALKER et. al., p. 1332, 2011.

A racionalidade que dá suporte ao efeito hipotético de uma intervenção sobre a redução da desigualdade pressupõe cobertura com efetividade (TANAHASHI, 1978), focada em famílias em maior risco de atraso no desenvolvimento na primeira infância. Dentre estas famílias haveria pior nível médio de desenvolvimento em situação contrafactual de ausência da intervenção.

Um pressuposto é que a magnitude das desigualdades na posição socioeconômica, em uma população, está associada com a magnitude das desigualdades no desenvolvimento na primeira infância. O programa atenuaria a variância no desenvolvimento na primeira infância associada à pobreza (ATTANASIO et al., 2014).

Por exemplo, entre países da África central e oeste a amplitude da variação das estimativas de prevalência de cada país, para suspeita de atraso no desenvolvimento, foi maior em comparação com a variação da prevalência estimada entre países da Europa e Ásia central (GIL et al., 2020). Portanto, haveria melhor oportunidade para redução da desigualdade no desenvolvimento ao se implementar um programa com foco em famílias em maior risco no primeiro continente.

Conforme apontado no GAD da Figura 1, o ingresso em pré-escola foi relacionado a ganhos no desenvolvimento infantil (RAO et al., 2014). Esta associação dependeria da qualidade do cuidado ofertado fora do domicílio. A taxa de cuidadores por criança e a existência de um programa curricular estruturado e adequado são algumas características determinantes.

Contudo, a literatura aponta que experiências estimulantes no domicílio, advindas do cuidado afetivo e da proteção dos pais, da família como um todo e da comunidade, impactam o desenvolvimento de forma mais permanente (RAO et al., 2014). Sobretudo se a intervenção for efetiva em melhorar o ambiente onde a criança vivencia a maior parte de suas relações interpessoais (ZERCHER; SPIKER, 2004).

A estratégia de implementação de programas de suporte parental visa apoiar a família na assunção das responsabilidades com o desenvolvimento da criança. O objetivo de promover mudanças comportamentais dos cuidadores e construção de ambiente doméstico mais estimulante, em meio a um cenário de vulnerabilidade social, requer a atuação sobre múltiplos fatores de risco, e idealmente a integração intersetorial de cuidados em saúde, educacionais e de proteção social (ZERCHER; SPIKER, 2004).

Intervenções parentais buscam centralmente melhorar a interação com a criança, conhecimentos, comportamentos, atitudes e práticas dos pais. Seu impacto está relacionado à capacidade em promover sensibilidade e responsividade no cuidado. A sensibilidade define-se pela atenção, desde o nascimento, aos movimentos e sons de uma criança pequena como sinais de comunicação para indicar

necessidades e desejos. Já a responsividade diz respeito à capacidade dos pais e cuidadores em responder apropriadamente a esses sinais (BLACK et al., 2017).

Frequentemente tais intervenções também visam atingir um espectro mais amplo de resultados, que vai além da promoção do cuidado parental em um ambiente doméstico estimulante. A melhoria do uso de serviços preventivos de saúde, como consultas de rotina e cobertura vacinal, por vezes é uma meta (RAO et al., 2014; VERCH, 2017) e depende de articulação com a Atenção Primária à Saúde (APS) no território.

Visitas domiciliares são um meio comum de implementação destes programas. O ambiente doméstico tende a elevar a percepção de conforto da família e, em decorrência disto, permite um melhor aproveitamento das atividades. Também oportuniza o planejamento dos encontros subsequentes com base em necessidades singulares. Por outro lado, famílias elegíveis podem não ingressar ou não permanecer no programa devido ao desejo de não receber um agente público na privacidade da casa (ZERCHER; SPIKER, 2004).

A capacidade do visitador em envolver os pais nestas atividades é chave para a efetividade do programa (DRUGG, 2011). A ênfase no suporte parental para fortalecer habilidades no manejo do comportamento infantil, no estímulo ao desenvolvimento e na redução de negligência e maus-tratos é a característica principal destes programas. Para isso, é fundamental que o currículo da intervenção priorize exercitar a estimulação psicossocial da criança diretamente nas visitas, em tarefas que engajem os pais em um ritmo contínuo de estimulação também no intervalo temporal entre as visitas.

Para haver custo-efetividade, é decisivo que a intervenção tenha início no período mais sensível - os primeiros 1.000 dias a partir da concepção. É comum o início ocorrer após o nascimento. No entanto, a programação materna acontece de forma importante ao longo da gestação, a partir das experiências individuais neste período. Em função disto, a construção de um ambiente domiciliar estimulante pode ser mais efetiva quando iniciada no período pré-natal (BRITTO et al., 2017).

Em síntese, a integração intersetorial, o foco em crianças de famílias vulneráveis, o início no período mais sensível, a duração e intensidade das visitas, o treinamento dos visitadores e um currículo que priorize a interação direta com a criança mediante engajamento parental nas atividades presenciais de estimulação são reconhecidos

como fatores associados a maior efetividade destes programas (ENGLE et al., 2007).

Conforme ilustra o GAD da Figura 1, a seleção das gestantes e crianças para receber o PIM é dependente de aspectos relacionados ao ambiente comunitário, à posição socioeconômica, ao ambiente doméstico e às condições maternas. Esta dependência decorre do direcionamento dos recursos do programa para comunidades em maior vulnerabilidade social. O desenho da intervenção não prevê cobertura universal, e sim o foco em famílias em maior necessidade (Apêndice A), nas quais a baixa posição socioeconômica leva ao acúmulo de fatores de risco para atraso no desenvolvimento na primeira infância.

Outro fator que influencia a seleção para o PIM é o ingresso da criança em pré-escola. O programa prioriza crianças não inseridas neste tipo de cuidado fora do domicílio, sendo comum o desligamento da criança do programa devido ao ingresso em pré-escola (Apêndice A).

Como estes preditores da seleção para o PIM também influenciam o desenvolvimento na primeira infância, constituem potenciais confundidores do caminho causal entre o programa e o desfecho. Dada a complexidade da rede causal envolvida, este conjunto de determinantes, a ser condicionado na estimativa do efeito causal do PIM, é bastante amplo.

Uma condição intrínseca do programa, que afeta a seleção de crianças para o atendimento, é a disponibilidade de visitantes treinados e equipados com os insumos necessários, atuando em determinada comunidade. Em Pelotas, não haveria número suficiente de visitantes para a cobertura de todas as crianças em necessidade.

O GAD descreve ainda a hipótese de que o possível efeito do PIM passa por mudanças em mediadores. Estes mecanismos de ação envolveriam a promoção de um cuidado mais sensível e responsivo, por meio de melhoria na interação parental, redução de maus-tratos e construção de um ambiente domiciliar mais estimulante. Neste, seria elevada a oferta de materiais facilitadores do aprendizado, como livros para contação de histórias, e sobretudo desenvolvida uma rotina de engajamento dos cuidadores nestas atividades. Uma parcela menor do efeito indireto do programa seria mediada por práticas como aleitamento materno e melhor nutrição de modo geral, assim como melhor padrão de uso de serviços preventivos de saúde.

Como um exemplo de estudo de eficácia realizado no Brasil, pesquisa conduzida em Pernambuco incluiu 156 famílias de baixa posição socioeconômica. A intervenção

foi composta por 3 encontros em grupo e 10 visitas domiciliares, realizadas entre os 13 e 17 meses de idade da criança. O efeito foi positivo grande para o desenvolvimento cognitivo e motor aos 18 meses (0,55 DP; $p < 0,001$) para o subgrupo com >100 pontos na escala Bayley II MDI e PDI na linha de base e ainda maior (1,00 DP; $p < 0,001$) para o subgrupo com <100 pontos na linha de base (EICKMANN et al., 2003).

Entretanto, a implementação em larga escala destes programas enfrenta dificuldades, por exemplo, na vinculação das famílias com maior acúmulo de fatores de risco e na padronização da qualidade da abordagem e do conteúdo entregue (RICHTER et al., 2017). A estruturação sobre plataformas já existentes nas comunidades, utilizando a rede de saúde e de assistência social como facilitadoras, pode oportunizar melhor cobertura (BRITTO et al., 2017).

Monitorar a cobertura de intervenções para o desenvolvimento na primeira infância é crucial para acelerar o progresso no ODS 4. Para isso, a métrica para determinar a população-alvo dos programas precisa ser mais claramente definida internacionalmente, com base em dados populacionais (MILNER et al., 2019).

Na Colômbia a elegibilidade para programa de estimulação na primeira infância foi definida por um algoritmo “*Proxi means test*” de avaliação da vulnerabilidade socioeconômica (ATTANASIO et al., 2018), porém os critérios são sigilosos. De forma geral, o índice de bens tem sido recomendado como uma medida de posição socioeconômica em países de baixa e média renda para análises de desigualdades na cobertura de ações de cuidado em saúde reprodutiva, materna, neonatal e infantil (BARROS; VICTORA, 2013).

Estudo com dados de 5 coortes em países de baixa e média renda comparou a contribuição de determinantes biológicos e sociais sobre o desempenho cognitivo na infância. O efeito dos determinantes sociais foi preponderante, com capacidade parental (escolaridade materna e paterna) contribuindo com 64%, e recursos no domicílio (densidade de pessoas por dormitório e índice de bens) com 29,4% da performance cognitiva (RICHTER et al., 2020). Estas evidências indicam quais determinantes devem prioritariamente compor critérios de risco, para seleção da população-alvo.

Nesta linha de investigação, estudo preditivo com dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 identificou determinantes precoces do

desenvolvimento cognitivo aos 6 anos de idade. As variáveis identificadas foram: gênero da criança, cor da pele dos pais, número de filhos da mãe, desemprego parental, renda domiciliar, escolaridade materna, número de pessoas por quarto, duração da amamentação, déficit de altura para a idade, déficit de circunferência craniana para a idade, tabagismo parental na gestação e percepção materna da saúde da criança. O modelo final apresentou área sob a curva ROC de 0,8, com sensibilidade de 72% e especificidade de 74%. Os autores discutiram que as condições sociais foram fortes determinantes do desfecho cognitivo (CAMARGO-FIGUERA et al., 2014).

Para programas desenhados para ter início na gestação, propõe-se que devem ser considerados os principais fatores de risco para atraso no desenvolvimento que sejam passíveis de rastreamento a nível populacional no período pré-natal. Ocorre que o PIM estabelece uma grande quantidade de critérios para elegibilidade ao programa (Apêndice A), e na realidade dos contatos do visitador com as famílias no território esta seleção pode não ser realizada com acurácia, havendo considerável variabilidade entre comunidades e entre municípios. O manual do gestor do programa Criança Feliz, por sua vez, elenca como público prioritário famílias inseridas no Cadastro Único para Programas Sociais do Governo Federal ou no Benefício de Prestação Continuada (BRASIL, 2019).

Neste cenário, o desenho do programa se beneficiaria caso disponível uma métrica clara e de simples mensuração para rastreamento populacional na gestação e identificação da população-alvo em maior risco de atraso no desenvolvimento na primeira infância. O critério seria útil em especial para seleção de famílias em situações de insuficiência de recursos para cobrir todo o público prioritário.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão teve o objetivo de resumir a literatura acerca do efeito de intervenções parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância, com um enfoque em programas implementados em larga-escala. Foi dividida em três seções: 3.1 descreve resultados da busca por revisões sistemáticas; 3.2 apresenta estudos primários de avaliação de efetividade; 3.3 apresenta estudos que avaliaram processos e resultados do PIM.

3.1 Revisões sistemáticas acerca do efeito de intervenções parentais com

visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância

Devido a existência de revisões sistemáticas sobre o tema, o primeiro objetivo foi resumir seus achados a fim de obter um panorama geral da literatura. Em busca nas bases de dados PubMed, PsycInfo e Web of Science, realizada em 29/09/2020, sem limites de data de publicação ou língua, foram utilizados os descritores: ((systematic reviews OR systematic review) AND (program evaluation OR health impact assessment) AND (child development)). Foi utilizado o programa Mendeley de gerenciamento de referências.

Mediante leitura sequencial de títulos, resumos e textos completos, foram incluídas revisões publicadas sobre o efeito de: 1) Intervenções de estimulação psicossocial com crianças em algum período entre a gestação e os 5 anos de idade; 2) Envolvendo contato direto com a criança e com cuidador(a) em visitas domiciliares; 3) Com desfechos quantitativos para ao menos um domínio do desenvolvimento infantil; 4) Voltadas a famílias em vulnerabilidade social, mas não restrita a crianças pré-maturas, com retardo de crescimento linear ou portadoras de condições mentais específicas, como autismo.

As 12 revisões selecionadas foram publicadas entre os anos de 2004 e 2020 e incluíram de 6 a 207 estudos primários. Cinco incluíram apenas avaliações em países de baixa e média renda, 4 apenas em países de alta renda e 3 agregaram avaliações de intervenções implementadas em ambos os contextos. O delineamento dos estudos primários elegíveis foi restrito a Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) em 4 revisões, abrangeu ECR e quase-experimentos em 4 revisões e outras 4 não foram restritivas, incluindo estudos com diversos desenhos. A Figura 3 apresenta o fluxograma de identificação e seleção dos estudos.

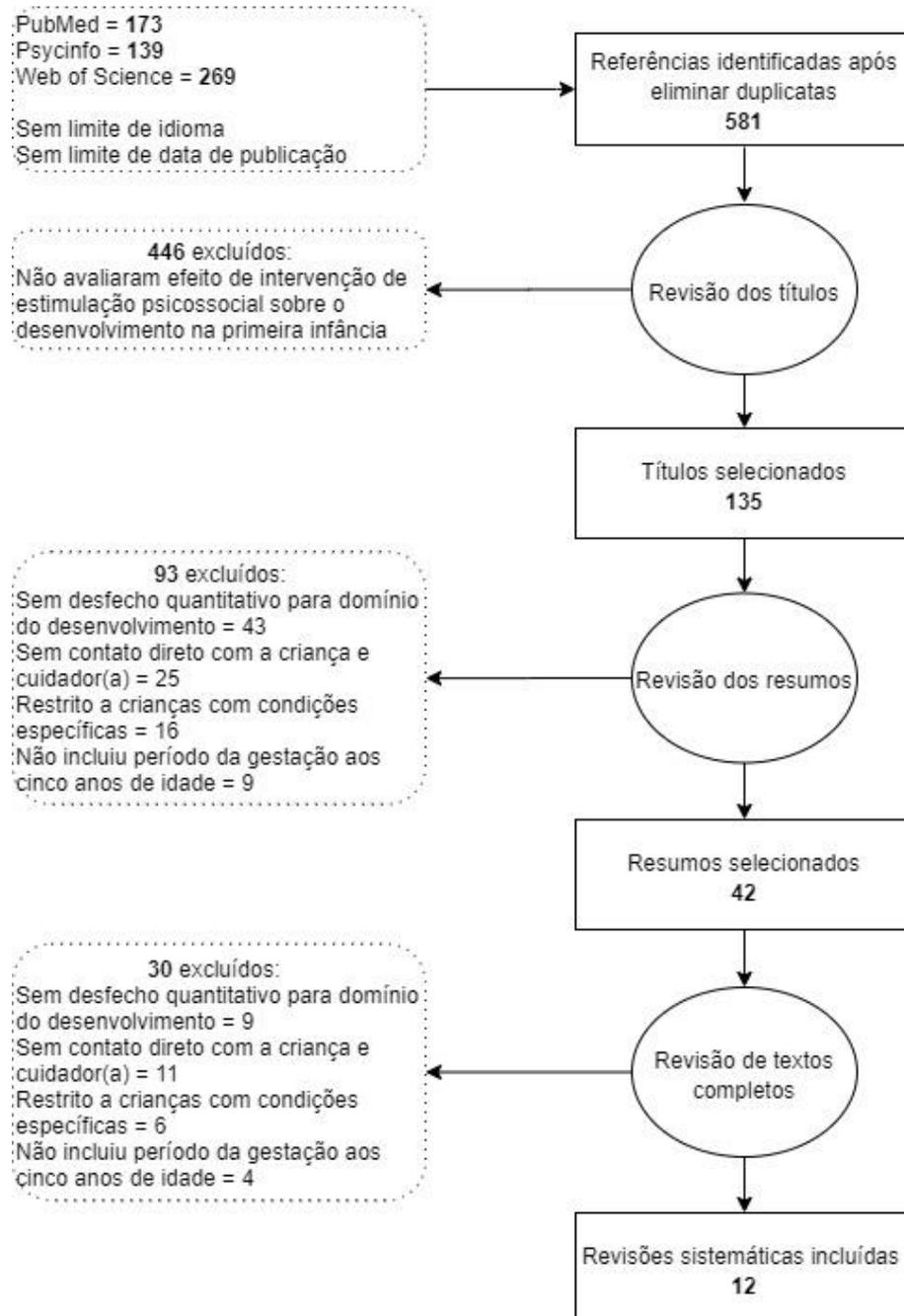


Figura 3. Fluxograma de identificação e seleção de revisões sistemáticas de avaliação do efeito de intervenções parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância.

3.1.1 Resultados

O Quadro 1 descreve aspectos metodológicos e os principais resultados das 12 revisões sistemáticas selecionadas. No texto abaixo, inicialmente serão descritos os estudos conduzidos em países de baixa e média renda e posteriormente aqueles em países de alta renda.

Ao sumarizar os resultados de 3 revisões sistemáticas prévias, metanálise

reportou que programas parentais em países de baixa e média renda apresentaram efeito positivo grande em escores de desenvolvimento psicossocial (0,35 DP; IC95% 0,14 – 0,56) e cognitivo (0,36 DP; IC95% 0,22 – 0,49), e efeito positivo moderado sobre o domínio motor (0,13 DP; IC95% 0,07 – 0,19). Alguns programas avaliados usaram somente visitas domiciliares enquanto outros empregaram encontros em grupo, sendo que as intervenções que combinaram os dois métodos alcançaram melhores resultados (BRITTO et al., 2017).

Em metanálise de 21 ECR, sendo 15 avaliações de programas em países de baixa e média renda, foi igualmente encontrado efeito positivo grande para o desenvolvimento cognitivo aos dois anos de idade ($d=0,42$; IC95% 0,36 - 0,48), assim como para o de linguagem ($d=0,47$; IC95% 0,37 – 0,56). Foi observada, em 9 dos 21 ECR, melhora significativa da estimulação no ambiente domiciliar, medida com o inventário HOME, a qual foi discutida pelos autores como provável mediadora do efeito das intervenções (ABOUD; YOUSAFZAI, 2015).

Uma maior magnitude de efeito sobre o domínio psicossocial (0,94 DP; IC95% 0,04 – 4,47) foi encontrada em revisão sistemática de 8 ECR de intervenções parentais em países de baixa e média renda, sendo 4 baseadas em visitas domiciliares. No entanto, assim como nas demais revisões, o efeito foi bastante heterogêneo entre os estudos primários (MEJIA; CALAM; SANDERS, 2012).

Em revisão que sumarizou 20 estudos (ECR e quase-experimentos) em países de baixa e média renda, foi encontrado efeito sobre o desenvolvimento cognitivo de 0,48 DP (IC95% -0,08 a 2,30) para intervenções parentais e de 0,70 DP (IC95% -0,05 a 2,46) para participação em pré-escola. As autoras destacaram que em médio e longo prazos o efeito das intervenções domiciliares foi mais sustentado. Sua hipótese é que mudanças comportamentais dos cuidadores e construção de ambiente doméstico mais estimulante, prováveis mecanismos de ação destes programas, favoreçam a permanência do benefício sobre o desenvolvimento (RAO et al., 2014).

Alguns estudos compararam programas de suplementação nutricional com programas de suporte parental. Metanálise que incluiu 75 ECR concluiu que intervenções de suplementação nutricional tiveram efeito positivo de boa magnitude para desfechos de altura e peso para a idade, mas seu impacto em medidas cognitivas foi pequeno (entre 0,05 e 0,08 DP). Já intervenções de promoção de cuidado responsivo e oportunidades de aprendizagem tiveram um efeito 5 vezes maior sobre

domínios do desenvolvimento infantil (entre 0,38 e 0,48 DP). Em análise de subgrupo que incluiu apenas estudos primários em países de baixa e média renda, as intervenções parentais apresentaram efeito positivo grande em escores de desenvolvimento cognitivo (0,49 DP; IC95% 0,27 - 0,72), de linguagem (0,43 DP; IC95% 0,11 - 0,76) e motor (0,39 DP; IC95% 0,13 - 0,65) (PRADO et al., 2019).

Em países de alta renda a magnitude do efeito dos programas, de modo geral, foi menor. Metanálise de 60 estudos, com diversos delineamentos, de avaliação de intervenções com visitas domiciliares na primeira infância nos Estados Unidos encontrou efeito positivo moderado sobre o desenvolvimento cognitivo (0,18 DP; IC95% 0,11 - 0,26) e socioemocional (0,10 DP; IC95% 0,04 - 0,15) (SWEET; APPELBAUM, 2004).

Outra metanálise, de 13 ECR de intervenções parentais em países de alta renda com foco em crianças de 0 a 12 meses de famílias vulneráveis, também encontrou efeito positivo moderado, medido logo após a intervenção, para problemas comportamentais da criança ($d=0,14$; IC95% 0,03 - 0,26); e efeito positivo grande para relação parental ($d=0,44$; IC95% 0,09 - 0,80) e para sensibilidade materna ($d=0,46$; IC95% 0,26 - 0,65). Não foi encontrado efeito estatisticamente significativo para desenvolvimento cognitivo. Na discussão foi destacada a necessidade de avaliar desfechos em médio e longo prazos (RAYCE et al., 2017).

Sem sumarizar medida de efeito por metanálise, revisão sistemática de 21 ECR avaliou a efetividade de programas baseados em visitas domiciliares por paraprofissionais, com foco em famílias vulneráveis, majoritariamente implementados em países de alta renda. A maior parte dos estudos não encontrou associações significantes. Alguns estudos apontaram benefícios para desenvolvimento cognitivo (5 de 9), de linguagem (2 de 5) e problemas de comportamento (2 de 3). Melhor cobertura vacinal no grupo intervenção foi identificada no único estudo que avaliou este desfecho. Os benefícios foram maiores quando a intervenção teve início no período pré-natal (PEACOCK et al., 2013).

Em avaliação do Positive Parenting Program (Triple P), em seu nível 5, de maior intensidade de encontros individuais e em grupo, metanálise de ECR e quase-experimentos majoritariamente conduzidos na Austrália e nos Estados Unidos identificou efeito positivo grande em curto prazo sobre desfechos socioemocionais e comportamentais das crianças (0,53 DP; $p<0,01$). Efeito positivo grande foi

encontrado em longo prazo sobre os mesmos desfechos (0,79 DP; $p < 0,01$). As maiores magnitudes de benefícios foram encontradas em intervenções iniciadas mais cedo na vida (SANDERS et al., 2014).

Com foco no impacto de programas com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento da linguagem, revisão sistemática de 11 ECR encontrou efeito positivo pequeno em 6 estudos, sendo que todas as intervenções que se mostraram efetivas tiveram início na gestação. Os autores destacam que um dos fatores que podem afetar a alta heterogeneidade dos resultados de programas implementados em diferentes países é o nível de cuidado ofertado ao grupo controle. Em um contexto no qual todos os cidadãos possuem bom acesso à saúde e seguridade social o efeito tenderia a ser menor. Esta hipótese explicaria porque avaliações do programa Family Nurse Partnership nos Estados Unidos têm revelado efeitos substancialmente maiores do que os observados no Reino Unido (HENWOOD et al., 2020).

Em revisão ampla de ECR e quase-experimentos, com o objetivo de estabelecer quais programas de visitas domiciliares eram efetivos em países de alta renda, 12 foram considerados programas baseados em evidências. Destes, 9 foram efetivos para problemas de comportamento, 5 para desenvolvimento cognitivo, 5 para a redução de maus-tratos e 5 apresentaram efeito benéfico sobre uso de serviços de saúde, com mais encontros preventivos e menos hospitalizações (AVELLAR; SUPPLEE, 2013).

3.1.2 Conclusões

Em síntese, considerando o conjunto das 12 revisões sistemáticas, a literatura embasa a conclusão de que programas parentais com visitas domiciliares, quando implementados com rigor, possuem efeito positivo moderado a grande sobre os domínios cognitivo, de linguagem, motor e psicossocial do desenvolvimento na primeira infância (Quadro 1).

No entanto, a elevada heterogeneidade dos resultados entre estudos primários não se encontra suficientemente explicada. A inconsistência no efeito medido de programas com currículos similares é considerável. Avaliações não encontraram efeito significativo (HENWOOD et al., 2020; PEACOCK et al., 2013; RAO et al., 2014; RAYCE et al., 2017), o que pode refletir dificuldades de implementação deste tipo de intervenção complexa nos diferentes territórios.

Um potencial modificador de efeito é a posição socioeconômica da população-

alvo. O impacto seria menor quando a vulnerabilidade social é extrema. Uma atuação limitada a determinantes proximais do desenvolvimento seria insuficiente para produzir um efeito causal sustentado ao longo do tempo e de magnitude relevante. Por outro lado, estudo na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 relatou maior benefício da estimulação sobre o escore de desenvolvimento em filhos de mães com menor escolaridade (BARROS et al., 2010). Uma hipótese é que crianças de famílias mais vulneráveis, com maior risco de atraso quando não estimuladas, teriam uma zona proximal de desenvolvimento maior, a ser ativada pela estimulação, uma vez que esta esteja presente no cotidiano da criança.

Portanto, é necessário avaliar se o método de implementação do programa encontra-se adequado para enfrentar o padrão de desigualdade local no desenvolvimento infantil - por exemplo o de exclusão marginal frequente em desfechos em saúde em países de média renda. Para isso, é preciso gerar evidências acerca da capacidade do programa em atingir seu objetivo de cobertura com efetividade (TANAHASHI, 1978) para famílias em maior risco.

Quadro 1. Revisões sistemáticas de intervenções parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância.

Autor; Ano	Método da revisão	Desenho dos estudos primários	Número de estudos primários	Intervenção avaliada e desfechos	Local das intervenções	População- alvo	Resultados
Aboud FE, Youzafzai AK; 2014	Metanálise	Ensaio clínicos randomizados, quase- experimentos e estudos sem grupo controle	21 estudos. 09 intervenções foram implementadas por meio de visitas domiciliares	Intervenções de estimulação psicossocial sobre desfechos de desenvolvimento cognitivo e de linguagem	Países de baixa e média renda	Da gestação aos 2 anos de idade em famílias vulneráveis	Efeito positivo grande sobre o desenvolvimento cognitivo (0,42 DP; IC95% 0,36 - 0,48) e de linguagem (0,47 DP; IC95% 0,37 - 0,56)
Avellar AS, Supplee LH; 2013	Revisão sistemática sem metanálise	Ensaio clínicos randomizados e quase- experimentos	207 estudos de avaliação do impacto de 32 modelos de programas implementados em larga escala	Programas com visitas domiciliares sobre a saúde e o desenvolvimento infantis e a ocorrência de maus- tratos	Estados Unidos na maior parte. Um programa foi implementado na Nova Zelândia	Da gestação aos 5 anos de idade em famílias vulneráveis	Dos 12 modelos considerados baseados em evidências, 5 apresentaram efeito benéfico sobre uso de serviços de saúde, 5 sobre o desenvolvimento cognitivo, 5 sobre a redução de maus-tratos e 9 sobre o desenvolvimento social ou problemas de comportamento
Brito RP, et al.; 2017	Overview de 3 revisões sistemáticas, com metanálise	Ensaio clínicos randomizados e quase- experimentos	Incluiu estudos primários de 3 revisões sistemáticas prévias. A metanálise incluiu 13 estudos para o desfecho de desenvolvimento psicossocial, 19 para o cognitivo e 9 para o motor	Programas de suporte parental sobre os domínios do desenvolvimento infantil	Países de baixa e média renda	Da gestação aos 5 anos de idade em famílias vulneráveis	Efeito positivo grande em escores de desenvolvimento psicossocial (0,35 DP; IC95% 0,14 - 0,56) e cognitivo (0,36 DP; IC95% 0,22 - 0,49). Efeito positivo moderado para desenvolvimento motor (0,13 DP; IC95% 0,07 - 0,19)

Autor; Ano	Método da revisão	Desenho dos estudos primários	Número de estudos primários	Intervenção avaliada e desfechos	Local das intervenções	População- alvo	Resultados
Efevbera Y, et al.; 2018	Revisão sistemática sem metanálise	2 ensaios clínicos randomizados, 2 quase-experimentos e 2 observacionais	6 estudos, sendo 5 intervenções parentais (2 destas por meio de visitas domiciliares) e 1 para professores em escola infantil	Programas que integraram intervenções para o desenvolvimento na primeira infância com prevenção de maus tratos sobre desfechos de desenvolvimento cognitivo e problemas de conduta da criança e punição física pelos pais	Países de baixa e média renda	5 intervenções para pré-escolares e 1 para crianças de 6 a 12 anos. 5 das 6 intervenções para crianças de famílias vulneráveis	1 ECR não encontrou efeito para nenhum desfecho; 1 ECR encontrou melhora em escala de problemas de conduta da criança; 1 quase-experimento identificou redução em problemas de conduta ($p < 0,05$) e menor uso de punição física da criança ($p < 0,05$); 1 quase-experimento identificou melhora no QI aos 4 anos ($p < 0,001$) e diminuição de punição física ($p < 0,01$)
Henwood T, et al.; 2020	Revisão sistemática sem metanálise	Ensaio clínicos randomizados	11 estudos	Programas com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento da linguagem na primeira infância	7 nos Estados Unidos, 1 no Reino Unido, 1 na Alemanha, 1 na África do Sul e 1 no Chile	Da gestação aos 6 anos de idade em famílias vulneráveis	6 dos 11 estudos encontraram efeito positivo pequeno sobre o desenvolvimento da linguagem. Estes 6 iniciaram a intervenção na gestação
Mejia A, et al.; 2012	Metanálise	Ensaio clínicos randomizados	17 estudos. 10 para o desfecho de desenvolvimento psicossocial e 7 para problemas comportamentais e emocionais	Programas de suporte parental sobre desenvolvimento psicossocial e problemas comportamentais	Países de baixa e média renda	Da gestação aos 12 anos de idade em famílias vulneráveis	Efeito positivo grande (0,94 DP; IC95% 0,04 – 4,47) sobre escores de desenvolvimento psicossocial e Efeito positivo grande (0,81 DP; IC95% 0,24 - 2,01) sobre problemas comportamentais e emocionais

Autor; Ano	Método da revisão	Desenho dos estudos primários	Número de estudos primários	Intervenção avaliada e desfechos	Local das intervenções	População- alvo	Resultados
Peacock S, et al.; 2013	Revisão sistemática sem metanálise	Ensaio clínico randomizado	21 estudos	Programas com visitas domiciliares sobre desenvolvimento infantil e desfechos de saúde	17 estudos avaliaram intervenções em países de alta renda e 4 em países de baixa e média renda	Crianças de até 6 anos de idade em famílias vulneráveis	Para o desenvolvimento cognitivo 5 estudos apresentaram efeito positivo e 4 não. Para o desenvolvimento da linguagem 2 estudos apresentaram efeito positivo e 3 não. Para problemas comportamentais 2 estudos apresentaram efeito positivo e 1 não. Para hospitalizações 2 estudos apresentaram efeito positivo e 4 não. Para cobertura vacinal o único estudo incluído apresentou efeito positivo
Prado EL, et al.; 2019	Metanálise	Ensaio clínico randomizado	13 estudos para o desfecho de desenvolvimento cognitivo, 8 para o de linguagem e 12 para o motor. Para o subgrupo de intervenções em países de baixa e média renda incluiu-se 11 estudos para o desfecho de desenvolvimento cognitivo, 7 para o de linguagem e 10 para o motor	Programas de suporte parental sobre os domínios cognitivo, motor, socioemocional e de linguagem do desenvolvimento infantil	14 países de baixa e média renda e 2 países de alta renda	Da gestação aos 5 anos de idade em famílias vulneráveis	Efeito positivo grande em escores de desenvolvimento cognitivo (0,48 DP; IC95% 0,27 - 0,68), de linguagem (0,42 DP; IC95% 0,13 - 0,72) e motor (0,38 DP; IC95% 0,15 - 0,61). Análise de subgrupo, de intervenções em países de baixa e média renda, apontou efeito positivo grande sobre desenvolvimento cognitivo (0,49 DP; IC95% 0,27 - 0,72), de linguagem (0,43 DP; IC95% 0,11 - 0,76) e motor (0,39 DP; IC95% 0,13 - 0,65)

Autor; Ano	Método da revisão	Desenho dos estudos primários	Número de estudos primários	Intervenção avaliada e desfechos	Local das intervenções	População- alvo	Resultados
Rao N, et al.; 2014	Metanálise	Ensaio clínicos randomizados e quase-experimentos	20 estudos	Programas de suporte parental com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento cognitivo	Países de baixa e média renda, a maioria na América Latina e Caribe	Da gestação aos 8 anos de idade em famílias vulneráveis	Efeito positivo grande de 0,48 DP (IC95% -0,08 a 2,30) sobre o desenvolvimento cognitivo
Rayce S B, et al.; 2017	Metanálise	Ensaio clínicos randomizados e quase-experimentos	13 estudos, sendo 9 de intervenções com visitas domiciliares	Intervenções parentais, com no mínimo 3 sessões e ao menos metade ocorridas após o nascimento, sobre o desenvolvimento infantil ou a relação parental	Países ocidentais de alta renda da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD)	Crianças de 0-12 meses de famílias vulneráveis	Efeito positivo moderado sobre problemas de comportamento (d=0,14; IC95% 0,03 a 0,26) e positivo grande sobre relação parental (d=0,44; IC95% 0,09 a 0,80) e sensibilidade materna (d=0,46; IC95% 0,26 a 0,65). Não houve efeito significativo para desenvolvimento cognitivo (d=0,13; IC95% -0,08 a 0,41), comportamentos internalizantes (d=0,16; IC95% -0,03 a 0,33) e externalizantes (d=0,16; IC95% -0,01 a 0,30)
Sanders MR, et al.; 2014	Metanálise	Ensaio clínicos randomizados, quase-experimentos e estudos sem grupo controle	101 estudos, sendo 12 para o nível 5 do Triple-p, o qual envolve maior número de sessões individuais e em grupos de pais	Nível 5 do programa Triple P sobre o desenvolvimento social, emocional e comportamental da criança; e relações parentais	Austrália e Estados Unidos na maior parte dos estudos primários	Do nascimento aos 18 anos em famílias vulneráveis	Efeito positivo grande em curto prazo, de 0,53 DP (p<0,01) sobre desfechos socioemocionais e comportamentais. Em longo prazo, efeito positivo grande de 0,79 DP (p<0,01) sobre desfechos socioemocionais e comportamentais

Autor; Ano	Método da revisão	Desenho dos estudos primários	Número de estudos primários	Intervenção avaliada e desfechos	Local das intervenções	População- alvo	Resultados
Sweet MA, Appelbaum MI; 2004	Metanálise	Ensaio clínico randomizado, quase- experimento e estudo sem grupo controle	41 estudos sobre o desfecho de desenvolvimento cognitivo e 24 estudos sobre o socioemocional	Intervenções com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento cognitivo e socioemocional	Estados Unidos	Crianças de até 05 anos de idade em famílias vulneráveis	Efeito positivo moderado sobre o desenvolvimento cognitivo (d=0,18; IC95% 0,11 - 0,26) e socioemocional (d=0,10; IC95% 0,04 - 0,15)

3.2 Estudos primários de avaliação da efetividade de programas parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância

Esta seção objetivou identificar programas implementados em larga escala com efetividade empiricamente demonstrada, assim como revisar quais características dos programas e das populações-alvo influenciaram a efetividade das intervenções. Foi realizada busca de artigos primários nas bases de dados PubMed, PsycInfo e Web of Science, em 29/09/2020, sem limites de data de publicação ou língua. Foram utilizados os seguintes descritores: ((home visits) AND (program evaluation OR health impact assessment) AND (child development)).

Mediante leitura sequencial de títulos, resumos e textos completos, foram incluídos estudos primários de: 1) Intervenções de estimulação psicossocial com crianças em algum período entre a gestação e os 5 anos de idade; 2) Envolvendo visitas domiciliares na presença da criança e do(a) cuidador(a); 3) Voltadas a famílias em vulnerabilidade social, mas não restrita a crianças pré-maturas, com retardo de crescimento linear ou portadoras de condições mentais específicas, como autismo; 4) Com desfechos quantitativos para ao menos um domínio do desenvolvimento infantil; 5) Que avaliaram efetividade em larga escala e não a eficácia da intervenção em condições explicitamente controladas pelos pesquisadores; 6) Nas quais os visitantes não eram profissionais com formação de ensino superior. A Figura 4 apresenta o fluxograma de identificação e seleção dos estudos.

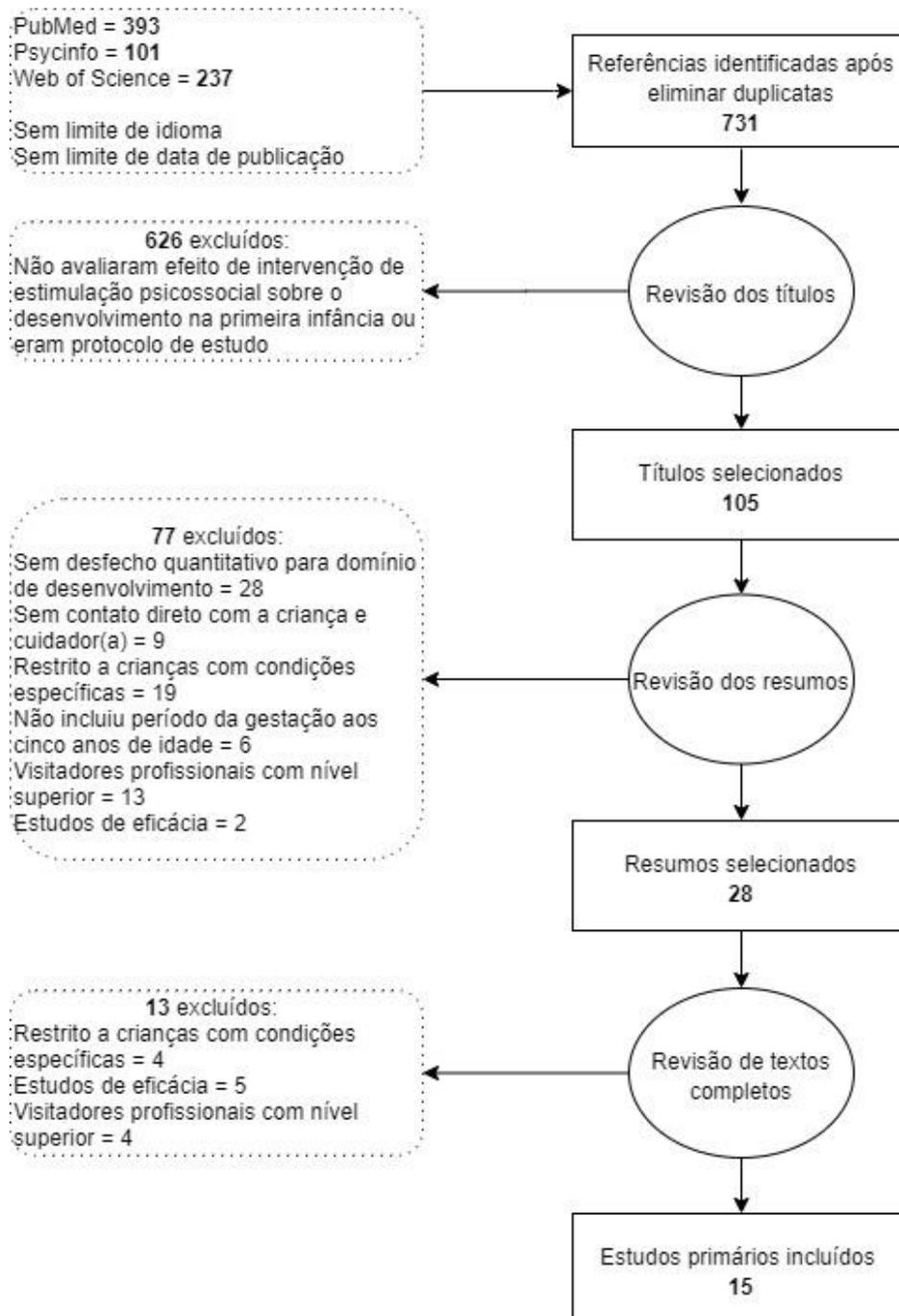


Figura 4. Fluxograma de identificação e seleção de estudos primários de avaliação da efetividade de programas parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância.

3.2.1 Resultados

O Quadro 2 descreve aspectos metodológicos e os principais resultados dos 15 estudos selecionados. Nos parágrafos subsequentes são destacados fatores que influenciaram a efetividade das intervenções. Inicialmente são descritos aspectos relacionados ao tema da implementação dos programas. Após, são apresentados modificadores de efeito e mediadores encontrados nestes estudos, e por fim os

resultados relatados acerca do período sensível em termos de janela de oportunidade.

No intuito de examinar se a intensidade e o conteúdo das visitas estavam de acordo com os objetivos almejados, avaliações descreveram aspectos da implementação dos programas. Estudo randomizado em 96 municípios na Colômbia (n=1.263) demonstrou ser possível utilizar a rede de programas de transferência de renda para dar escala nacional a intervenções de estimulação na primeira infância. A população-alvo de 1 a 2 anos de idade foi definida ao levar-se em conta que, ao término da participação, as crianças estivessem em processo natural de ingresso em pré-escolas. Efeitos positivos moderados da intervenção de estimulação psicossocial foram encontrados para desenvolvimento cognitivo (d=0,26; p=0,002) e linguagem receptiva (d=0,22; p=0,032). Não houve efeito significativo sobre linguagem expressiva e motricidade fina. Não foi observada modificação do efeito da estimulação quando combinada com suplementação nutricional (ATTANASIO et al., 2014).

Além disso, os autores discutiram que o efeito observado sobre o desenvolvimento cognitivo (d=0,26) diminuiria em 1/3 a desigualdade entre crianças vivendo em extrema pobreza e aquelas vivendo em classes médias. Para esta estimativa, foi usada como referência a distribuição do desfecho de desenvolvimento cognitivo medido em inquérito representativo de domicílios de baixa e média renda de Bogotá, capital do país (ATTANASIO et al., 2014).

Em estudo de coorte aninhado a um ECR, que acompanhou apenas o grupo que recebeu a intervenção, em comunidades rurais na Índia, Paquistão e Zâmbia (n=145), maior número de visitas foi associado a melhores escores de desenvolvimento cognitivo aos 36 meses (Quintis 1-2 (menor dose) com escore médio Bayley II MDI=97,8 e quintis 3-5 (maiores doses) com escore=103,4 (p=0,0017)). Adicionalmente, foi identificado que mães com escolaridade secundária ou universitária receberam em média mais visitas (70), em comparação com mães sem nenhum ano de escolaridade (61) (p=0,04). Ainda, crianças que tiveram 5 ou mais consultas de pré-natal apresentaram maior média de visitas recebidas após o nascimento (71), em comparação com crianças sem nenhuma consulta de pré-natal (65) (p=0,017). As perdas de visitas agendadas foram em primeiro lugar devidas à ausência da mãe ou da criança em casa (40,3%), e em segundo lugar ao fato de o visitador estar doente ou com impossibilidade de realizar a visita (23,9%) (WALLANDER et al., 2014).

O programa Philani+ Intervention, avaliado na África do Sul, apresentou, em ECR (n=1.238), efeito positivo sobre desempenho em teste de vocabulário ($p=0,039$) e menor ocorrência de hospitalizações ($p=0,026$) aos 36 meses de idade, assim como maior tempo de aleitamento materno exclusivo medido aos 18 meses. O conteúdo da intervenção não envolveu um currículo estruturado com foco na estimulação da criança. Logo, seu efeito sobre a linguagem suscitou a discussão de algumas hipóteses. Os autores destacaram o processo de seleção das visitadoras, o qual envolveu análise da competência social e do sucesso no desenvolvimento de suas próprias famílias, o que pode ter gerado melhor suporte para cuidados parentais mais estimulantes no grupo intervenção (TOMLINSON et al., 2016).

A qualidade da implementação do programa é decisiva para sua efetividade também em países de alta renda. Em avaliação do Health Start Program nos Estados Unidos, ECR (n=643) não encontrou efeito aos 2 anos na amostra geral sobre desenvolvimento mental ou psicomotor. Entretanto, para usuários vinculados a uma das três agências responsáveis pela execução da intervenção na área do estudo, o grupo intervenção apresentou melhor desenvolvimento psicomotor (93,0 vs 89,5 pontos; $p=0,04$). Os visitantes desta agência foram melhor avaliados pelas famílias em comparação com os das outras duas agências envolvidas (DUGGAN et al., 1999).

Neste estudo, do total da amostra do grupo intervenção (N=373), apenas 49% seguia no programa após 1 ano do nascimento, sendo os dois principais motivos para desligamento a recusa voluntária em permanecer (31%) e mudança para fora do território do estudo (11%). Os autores discutiram que o fato de as famílias elegíveis ao programa serem identificadas mediante rastreamento populacional das mais vulneráveis gera maior proporção de perdas em comparação a programas nos quais as famílias buscam a inserção voluntariamente (DUGGAN et al., 1999).

A heterogeneidade dos resultados de avaliações da efetividade de programas que possuem estrutura e processos similares traz a necessidade de analisar modificadores do efeito. Em ECR (n=233) de avaliação do programa Preparing for life, na Irlanda, foi encontrada redução de 13% na probabilidade de problemas comportamentais ($p<0,05$). Regressão quantílica identificou que esta se concentrou em meninos em maior risco na linha de base, para os quais houve 1 DP de redução na escala de problemas externalizantes aos 2 anos de idade (DOYLE et al., 2016).

Avaliação posterior do programa Irlandês, igualmente com o delineamento de ECR, analisou trajetórias de desenvolvimento com coletas aos 1, 1,5, 2, 3 e 4 anos, encontrando duas trajetórias latentes, uma de alto desenvolvimento e outra de baixo desenvolvimento, para os desfechos cognitivo, comportamental e de uso de serviços de saúde por doença. Identificou-se que a intervenção foi associada a maior chance de melhor trajetória para os 3 desfechos. Para problemas de comportamento externalizantes a intervenção foi efetiva apenas para crianças com maior nível de problemas aos 12 meses, indicando um efeito compensatório, com maior benefício para as crianças que mais precisavam. Para desenvolvimento cognitivo não houve modificação do efeito aos 48 meses segundo o valor do desfecho aos 12 meses, indicando um efeito médio constante e independente do nível cognitivo na linha de base (CÔTÉ et al., 2018).

Em estudo de coorte retrospectivo (n=3.179) foi empregado escore de propensão com base em 21 características das famílias para ponderação pelo inverso da probabilidade da exposição recebida, a fim de avaliar a efetividade do Families First Home Visiting Program em larga escala, em Manitoba/Canadá. A ponderação produziu excelente balanceamento para as covariáveis de confusão medidas. Foi encontrado efeito significativo sobre a redução de hospitalizações decorrentes de maus-tratos (RR=0,59; IC95% 0,35 – 0,39), mas não houve diferença entre os grupos para nenhum domínio do desenvolvimento aos 5 anos de idade (CHARTIER et al., 2017).

De forma distinta, ECR nos Estados Unidos (n=325) encontrou efeito positivo de programa com visitas domiciliares por paraprofissionais, em larga escala, sobre índice de desenvolvimento mental (3,2 pontos na escala Bayley II MDI; IC95% 1,2 a 5,2) e na redução de problemas internalizantes de comportamento (-2,8 pontos no escore CBCL; IC95% -4,2 a -1,5). Porém, o subgrupo mais vulnerável não obteve tais benefícios. O estudo não encontrou diferenças quanto a consultas preventivas de saúde e cobertura vacinal (CALDERA et al., 2007).

Em ECR de avaliação do programa Early Head Start, com amostra restrita a 3 localidades semirurais dos Estados Unidos (n=265), foi identificado efeito positivo moderado sobre desenvolvimento cognitivo (0,19 DP; p<0,05) e engajamento e segurança da criança junto aos pais (0,14 DP; p<0,05). Para engajamento e segurança da criança junto aos pais o efeito foi limitado ao subgrupo cujas mães

possuíam escolaridade inferior ao ensino médio completo. A escolaridade materna não modificou o efeito sobre desenvolvimento cognitivo (ROGGMAN; BOYCE; COOK, 2009).

Outro ECR de avaliação do Early Head Start (n=951) se propôs a responder sob quais condições a efetividade do programa se concretizava. O efeito sobre o desenvolvimento infantil foi mais positivo para crianças cujas visitas tiveram maior proporção de tempo investida em atividades de estimulação da criança. Ocorre que nas visitas às famílias cuja mãe era de cor da pele preta ou não possuía companheiro estável uma proporção menor do tempo foi focada em tais atividades. Além disso, mães de cor branca receberam em média mais visitas e mães adolescentes receberam em média menos visitas. Os visitantes relataram que algumas famílias eram mais fáceis de engajar que outras. O estudo registrou situação em que maiores dificuldades de implementação do programa em ambientes de maior acúmulo de riscos levaram a menor intensidade para quem mais precisava (RAIKES et al., 2006).

Em um terceiro estudo sobre o Early Head Start, ECR de avaliação do programa em 10 regiões dos Estados Unidos (n=1.875) teve o objetivo de examinar o quanto o efeito de visitas domiciliares sobre a interação parental aos 24 meses mediou o efeito sobre desenvolvimento da criança aos 36 meses de idade. 54% do efeito sobre desenvolvimento cognitivo foi mediado pela qualidade da interação parental. Uma vez que os resultados sobre os desfechos da criança só foram significativos aos 36 meses, e não aos 24 meses, as autoras discutiram que pode ter havido, cronologicamente, primeiro a transformação da qualidade do cuidado parental e posteriormente o benefício para o desenvolvimento na primeira infância (RAIKES et al., 2014).

ECR conduzido em Sindh no Paquistão (n=1.489) avaliou programa com visitas domiciliares mensais por paraprofissionais ligados à APS local. Foi encontrado efeito positivo grande aos 24 meses sobre desenvolvimento cognitivo (d=0,60; IC95% 0,5 - 0,8), de linguagem (d=0,70; IC95% 0,5 - 0,8) e motor (d=0,50; IC95% 0,4 - 0,7). Não foi encontrado efeito significativo sobre desenvolvimento socioemocional. Na discussão, o fato da medida socioemocional ser complexa para a idade e baseada majoritariamente no relato da mãe foi apontado como uma limitação. Os autores indicaram ainda a necessidade de entender mediadores do efeito e que a avaliação de biomarcadores de estresse, como cortisol, pode auxiliar na compreensão da rede causal (YOUSAFZAI et al., 2014).

Quanto à janela de oportunidade para início da intervenção, quase-experimento de avaliação do Roving Caregiving Program em Santa Lucia no Caribe (n=419) não identificou efeito sobre desenvolvimento cognitivo na amostra como um todo. Entretanto, houve efeito positivo para o subgrupo de crianças que ingressaram no programa antes de 18 meses de idade. Ressalva-se que a alocação da intervenção e seleção do grupo controle ocorreu em nível de comunidade seguindo critérios de tamanho da população e proporção de pessoas vivendo abaixo da linha da pobreza, mas em parte se deu por conveniência, o que limita a validade interna do estudo (JANSSENS; ROSEMBERG, 2014).

Por outro lado, ECR de avaliação de programa em área rural de Bangladesh (n=463), para o qual foi encontrado efeito positivo grande sobre desenvolvimento cognitivo ($d=1,60$; $p<0,0001$) e de linguagem ($d=0,89$; $p<0,0001$) aos 2 anos de idade, não identificou modificação do efeito segundo a idade da criança ao ingressar no programa, antes ou após os 12 meses (ABOUD et al., 2013).

Estudo com alocação randomizada em 2 centros de saúde em Santiago do Chile (n=99) não encontrou diferença na proporção de crianças com atraso no desenvolvimento da linguagem ou socioemocional medidos aos 48 meses, entre as crianças que receberam intervenção com visitas domiciliares da gestação aos 9 meses de idade e as do grupo controle. Mais cedo, aos 12-15 meses de idade, foi encontrado efeito sobre o desenvolvimento da linguagem. Os autores discutiram que a intervenção pode ter sido em período curto demais para atingir efeito sustentado a médio prazo e propuseram que programas com foco em famílias vulneráveis devem durar pelo menos 2 anos (ARACENA et al., 2013).

3.2.2 Conclusões

Conforme esperado, a maior parte dos estudos primários foram ao encontro dos resultados das revisões sistemáticas, indicando efeito positivo moderado a grande sobre os domínios do desenvolvimento na primeira infância. Entretanto, restam incertezas em função da alta heterogeneidade nos resultados dos estudos primários, inclusive entre estudos de boa qualidade metodológica. A variabilidade do efeito entre programas e inclusive de um mesmo programa implementado em diferentes territórios é elevada.

Interação parental e ambiente domiciliar estimulantes foram identificados como importantes mediadores do efeito. Em decorrência disto, a capacidade do visitador em

criar vínculo com a família a fim de dar suporte a mudanças comportamentais por parte dos cuidadores é decisiva.

Foi observado que o efeito pode diferir entre subgrupos tanto devido à variabilidade na qualidade da implementação do programa, em função de características do subgrupo, quanto devido à interação com características da população-alvo em um cenário de qualidade homogênea da implementação.

A literatura aponta que a efetividade é extremamente dependente da intensidade da intervenção e de um currículo que reforce a estimulação direta da criança nas visitas, com engajamento parental nas atividades. Portanto, grupos em maior risco de não receber o número adequado de visitas ou não aderir às atividades devem ser tratados com prioridade.

Quadro 2. Estudos primários de avaliação da efetividade de programas parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância.

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Aboud FE, et al.; 2013	Programa in rural Bangladesh; Meherpur em Bangladesh	Ensaio clínico randomizado	Crianças de até 2 anos de idade em famílias vulneráveis	Intervenção com início antes de 12 meses de idade (115); intervenção com início após 12 meses de idade (111); controle com início antes de 12 meses de idade (115); controle com início após 12 meses de idade (122)	Paraprofissionais locais (family welfare assistants); Ao longo de 10 meses, em encontros em grupo e em visitas domiciliares houve provisão de brinquedos e diálogos estimulantes diretos com a criança, assim como suporte ao cuidado parental responsivo e incentivo à diminuição de punição física	Escala Bayley III, para os domínios Cognitivo, Linguagem receptiva e linguagem expressiva, modificada para a realidade de Bangladesh sem estudo de validação. Aplicada em diferentes idades até os 2 anos	Efeito positivo grande da intervenção iniciada antes dos 12 meses sobre desenvolvimento cognitivo (d=1,60; p<0,0001), linguagem receptiva (d=0,89; p<0,0001) e linguagem expressiva (d=1,13; p<0,0001). Efeito positivo grande da intervenção iniciada após os 12 meses sobre desenvolvimento cognitivo (d=1,30; p<0,0001), linguagem receptiva (d=0,77; p<0,0001) e linguagem expressiva (d=0,84; p<0,0001)	Não houve diferença entre os grupos para uso de serviços preventivos de saúde	Não foi encontrada diferença estatisticament e significativa entre os grupos que ingressaram no programa antes ou após os 12 meses de idade	Não avaliado

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Aracena M, et al.; 2013	Estudo em 2 centros de saúde em Santiago do Chile	Estudo com alocação randomizada e seguimento longitudinal	Da gestação aos 9 meses de idade em famílias vulneráveis	Intervenção (50); controle (49)	Paraprofissionais ; 12 visitas em média ao longo da intervenção com uso de material educativo elaborado para a intervenção	Preschool language scale III e subescala socioemocional do BSDI aos 48 meses	Não houve diferença na proporção de crianças com suspeita de atraso no desenvolvimento da linguagem ou socioemocional entre os grupos	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Attanasio OP, et al.; 2014	Programa para beneficiários do Famílias em Acción de transferência de renda; 96 municípios com 2.000 a 42.000 habitantes na Colômbia	Ensaio clínico fatorial randomizado em clusters	Crianças com 1 a 2 anos de idade no início da intervenção em famílias vulneráveis	Intervenção com estimulação (318); intervenção nutricional (308); intervenção combinada (319); grupo controle (318)	Mães líderes comunitárias e outras não profissionais identificadas por elas; Visitas domiciliares semanais por 18 meses, com demonstração de brincadeiras, construção caseira de brinquedos e leitura de livros ilustrados	Escala Bayley III, para os domínios Cognitivo, Linguagem receptiva, linguagem expressiva e motricidade fina; medida em média aos 2 anos de idade	Efeito positivo moderado sobre desenvolvimento cognitivo (d=0,26; p=0,002) e linguagem receptiva (d=0,22; p=0,032). Não foi encontrado efeito significativo para linguagem expressiva e motricidade fina	Não avaliado	Não houve modificação do efeito da estimulação quando combinada com suplementação nutricional	Não avaliado

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Caldera D, et al.; 2007	Healthy Families Alaska; Alaska nos Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	Da gestação aos 2 anos de idade em famílias vulneráveis	Intervenção (162); Controle (163)	Paraprofissionais ; Foco na interação parental e em atividades diretas com a criança para o desenvolvimento infantil. Aproximadamente 50% dos participantes permaneciam no programa após 12 meses de sua inclusão	Escala Bayley II MDI e PDI, e escore CBCL aos 2 anos de idade	Grupo intervenção obteve em média 3,2 (IC95% 1,2 a 5,2) pontos a mais na escala Bayley II MDI. Outro benefício foi a redução (-2,8; IC95% -4,2 a -1,5) no escore CBCL para comportamentos internalizantes	Não houve diferença entre os grupos para consultas preventivas da criança ou cobertura vacinal aos 2 anos de idade	Famílias menos violentas e com menor acúmulo de outros riscos na linha de base obtiveram maior benefício com o programa. Famílias que receberam > 20 visitas apresentaram efeito positivo na escala Bayley II PDI, além da MDI	Escore HOME de estimulação e eficácia materna preencheram critérios para serem testados como mediadores, mas não atenuaram o efeito do programa ao serem incluídos na regressão multivariável

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Chartier MJ, et al.; 2017	Families First Home Visiting; Manitoba no Canadá	Coorte retrospectiva de base populacional. Empregou escore de propensão com 21 preditores para cálculo de pesos para IPTW	Da gestação aos 5 anos de idade em famílias vulneráveis	Intervenção (1.491); Controle (1.688)	Paraprofissionais com ensino médio completo; Foco na interação parental, em atividades diretas com a criança para o desenvolvimento infantil e na conexão da família com serviços de saúde. Tempo médio de permanência no programa de 18 meses	Escala EDI aos 5 anos de idade	Não houve diferença entre os grupos para nenhum domínio do desenvolvimento	Probabilidade de hospitalização por maus-tratos menor no grupo intervenção aos 3 anos de idade, com razão de riscos de 0,59 (IC95% 0,35 - 0,99). Teste de sensibilidade e para confundimento com valor gama = 0,01	Não avaliado	Não avaliado

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Cotê SM. et al.; 2018	Preparing for life; Irlanda	Ensaio clínico randomizado	Da gestação aos 5 anos de idade em famílias vulneráveis	Intervenção (115); controle (118)	Paraprofissionais de diversas áreas da educação e serviço social; Visitas a cada 2 semanas envolveram demonstração de brincadeiras e discussões com os pais acerca do alcance de marcos do desenvolvimento e práticas parentais	Child behavior checklist medido aos 2, 3 e 4 anos; Development profile-III aos 1, 1,5, 2, 3 e 4 anos; Vocabulary checklist aos 1, 1,5 e 2 anos.	Maior chance de trajetórias de melhor desenvolvimento (OR=2,89 IC95% 1,55-5,50; NNT=4) e de melhor vocabulário (OR=2,02 IC95% 1,08 - 3,82; NNT=6) no grupo intervenção	Maior chance de trajetórias de menor uso de serviços de saúde por doença no grupo intervenção mas sem significância estatística (OR=1,68; IC95% 0,78-3,75)	Para problemas de comportamento externalizantes a intervenção foi efetiva apenas para crianças em maior risco na linha de base. Para desenvolvimento cognitivo não houve esta modificação de efeito	Não avaliado
Doyle O. et al.; 2016	Preparing for life; Irlanda	Ensaio clínico randomizado	Da gestação aos 5 anos de idade em famílias vulneráveis	Intervenção (115); controle (118)	Paraprofissionais de diversas áreas da educação e serviço social; Visitas a cada 2 semanas envolveram demonstração de brincadeiras e discussões com os pais acerca do alcance de marcos do desenvolvimento e práticas parentais	Child behavior checklist medido aos 24 meses de idade	O grupo intervenção apresentou probabilidade 13% menor de problemas comportamentais (p<0,05)	Não avaliado	Regressão quantílica identificou que o efeito sobre problemas comportamentais se concentrou em meninos com maior risco na linha de base, para os quais houve efeito de 1 DP de redução na escala de problemas externalizantes	Não avaliado

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Duggan AK, et al.; 1999	Health Start Program; Havaí nos Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	Do nascimento aos 5 anos de idade em famílias vulneráveis	Intervenção (373); Controle (270)	Paraprofissionais recrutados na comunidade; Visita semanal com foco na relação de confiança com a família e no fortalecimento para resolução de problemas	Escala Bayley II MDI e PDI aos 12 e 24 meses de idade	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a escala mental ou psicomotora aos 1 ou 2 anos de idade	Não houve diferença no uso de serviços de saúde de emergência e na ocorrência de hospitalizações entre os grupos	Para usuários de uma das três agências responsáveis pela implementação o grupo intervenção apresentou melhor desenvolvimento psicomotor aos 2 anos (93,0 vs 89,5 pontos; p=0,04)	Não avaliado
Janssens W, Rosemberg C; 2014	Roving Caregiving Program; Santa Lucia no Caribe	Quase-experimento	Crianças até os 36 meses de idade	Intervenção (197); controle (222)	Paraprofissionais ; Duas visitas por semana, com interação direta com a criança com uso de brinquedos e músicas, sendo requerida a presença do cuidador na interação	Escala Mullen of Early Learning no baseline e aos 36 meses	Não houve efeito sobre desenvolvimento cognitivo na amostra como um todo	Não avaliado	Efeito positivo sobre desenvolvimento cognitivo apenas no subgrupo de crianças que ingressou no programa antes dos 18 meses de idade	Não avaliado

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Raikes HH, et al.; 2006	Early head start programs; 11 programas em 11 regiões dos Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	Da gestação aos 3 anos de idade em famílias vulneráveis	Intervenção (372); controle (579)	Paraprofissionais ; Suporte aos pais para cuidado responsivo e estimulação por meio de brincadeiras. Três quartos do tempo da visita focado na melhoria da relação dos pais com a criança	Escala Bayley II MDI e Peabody Picture Vocabulary III aos 14 e 36 meses	Efeito positivo maior para crianças com proporção maior do tempo das visitas focado em atividades de estimulação. Níveis altos de desenvolvimento aos 14 meses foram correlacionados com maiores níveis aos 36 meses, indicando trajetórias de melhor desenvolvimento	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Raikes HH, et al.; 2014	Early head start programs; 10 programas em 10 regiões dos Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	Da gestação aos 3 anos de idade em famílias vulneráveis	Total de 1.875 nos 10 programas	Paraprofissionais ; Suporte aos pais para cuidado responsivo e estimulação por meio de brincadeiras. Três quartos do tempo da visita foi focado na melhoria da relação dos pais com a criança	Escala Bayley MDI II, Peabody Picture Vocabulary III e Child Engagement of Parent and Sustained Attention to Objects, todos medidos aos 36 meses	Efeito positivo moderado sobre desenvolvimento cognitivo (0,12 DP; $p<0,05$) e engajamento da criança com os pais e nas brincadeiras (0,16 DP; $p<0,05$). Não foi encontrado efeito significativo para desenvolvimento da linguagem	Não avaliado	Não avaliado	54% do efeito sobre desenvolvimento cognitivo e 47% do efeito sobre engajamento da criança com os pais e nas brincadeiras, aos 36 meses, foi mediado pela qualidade da interação parental aos 24 meses

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Roggman LA, et al.; 2009	Early head start programs; 2 programas em regiões semi rurais dos Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	Da gestação aos 3 anos de idade em famílias vulneráveis	Intervenção (110); controle (155)	Paraprofissionais ; Suporte aos pais para cuidado responsivo e estimulação por meio de brincadeiras. Três quartos do tempo da visita é focado na melhoria da relação dos pais com a criança	Bayley II MDI coletado aos 36 meses; escore de engajamento e segurança medido aos 18 meses	Efeito positivo moderado sobre desenvolvimento cognitivo (0,19 DP; $p<0,05$) e engajamento e segurança da criança junto aos pais (0,14 DP; $p<0,05$). Não foi encontrado efeito significativo para desenvolvimento da linguagem	Não avaliado	Para engajamento e segurança da criança junto aos pais o efeito foi limitado ao subgrupo cujas mães possuíam escolaridade inferior ao ensino médio completo. A escolaridade materna não modificou o efeito sobre desenvolvimento cognitivo	Não avaliado

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Tomlinson M, et al.; 2016	Philani+ Intervenção; 24 bairros da Cidade do Cabo na África do Sul	Ensaio clínico randomizado	Da gestação aos 36 meses de idade em famílias vulneráveis	Intervenção (644); controle (594)	Paraprofissionais agentes comunitários de saúde; 6 visitas no pré-natal, 5 até os 2 meses e após em longos intervalos. Usadas experiências prévias bem-sucedidas das visitadoras para apoiar as famílias em atividades diárias e com a criança	Peabody Picture Vocabulary Test aos 36 meses	O grupo intervenção apresentou melhor resultado no teste de vocabulário (p=0,039)	O grupo intervenção apresentou menor ocorrência de hospitalizações (p=0,026) e maior tempo médio com aleitamento materno exclusivo	Não avaliado	Não avaliado

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Wallander JL, et al.; 2014	Estudo observacional aninhado ao ensaio clínico randomizado do BRAIN-HIT; Comunidades rurais da Índia, Paquistão e Zâmbia	Coorte aninhada a um Ensaio Clínico Randomizado	Do nascimento aos 3 anos de idade em famílias vulneráveis	145 indivíduos incluídos na análise do efeito da dose da intervenção parental com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância	Paraprofissionais; Visitas domiciliares quinzenais com atividades lúdicas de estimulação, praticadas pelos pais na presença do visitador, que forneceu feedback. Cartões com as atividades a serem realizadas entre as visitas eram deixados com os pais	Escala Bayley II MDI e PDI medida aos 36 meses	Quintis 1-2 (de menor dose de visitas domiciliares) com escore médio MDI = 97,8 e quintis 3-5 (maiores doses) com escore médio MDI = 103,4 (p=0,0017); Escolaridade materna secundária ou universitária apresentou maior média de visitas recebidas, 70, em comparação com mães sem nenhum ano de escolaridade, 61 (p=0,04). Crianças com 5 ou mais consultas de pré-natal apresentaram maior média de visitas recebidas, 71, em comparação com as sem nenhuma consulta, 65 (p=0,017)	Não avaliado	A associação entre menor dose de visitas e escore de desenvolvimento mental medido aos 36 meses foi moderada pelo escore medido aos 12 meses	Não avaliado

Autor e Ano	Programa e local	Delineamento	Público-alvo	Grupos (N)	Tipo de visitador e conteúdo	Instrumento e idade da medida de desenvolvimento	Efeito sobre desenvolvimento infantil	Efeito sobre uso de serviços de saúde	Modificadores do efeito	Mediadores do efeito
Yousafzai AK, et al.; 2014	Programa Lady Health Worker; Sindh no Paquistão	Ensaio clínico fatorial randomizado em clusters	Do nascimento aos 2 anos de idade em famílias vulneráveis	Intervenção com estimulação (383); intervenção nutricional (364); intervenção combinada (374); grupo controle (368)	Paraprofissionais ligados à APS local; Encontros em grupo mensais e visitas domiciliares mensais para atividades lúdicas de estimulação envolvendo pais e crianças sob observação do visitador	Escala Bayley III, para os domínios Cognitivo, Linguagem, motor e socioemocional medida aos 12 e aos 24 meses de idade	Efeito positivo grande aos 24 meses sobre desenvolvimento cognitivo (d=0,6; IC95% 0,5 - 0,8), de linguagem (d=0,7; IC95% 0,5 - 0,8) e motor (d=0,5; IC95% 0,4 - 0,7). Não foi encontrado efeito sobre desenvolvimento socioemocional	Não avaliado	Não houve modificação do efeito da estimulação quando combinada com suplementação nutricional	Não avaliado

3.3 Avaliações prévias do Primeira Infância Melhor

Esta seção apresenta estudos encontrados na literatura que avaliaram processos ou resultados do PIM. Foi realizada, em 22/09/2020, busca nas bases de dados Pubmed, Psycinfo, Biblioteca Virtual em Saúde e Web of Science/Scielo, com emprego de diversos descritores em buscas sucessivas. A estratégia foi complementada por pesquisa no google por dissertações, teses e relatórios em geral, além do exame de listas de referências das publicações encontradas. Ao todo foram selecionados 3 artigos, 1 tese de doutorado, 1 dissertação de mestrado e 2 relatórios detalhados de pesquisas. As publicações reportaram resultados de avaliações de diversos aspectos do programa.

3.3.1 Resultados

Estudo ecológico avaliou a associação do PIM com mortalidade infantil ao comparar municípios do estado do RS que implementaram o programa com os que não implementaram. Foi empregado o método de diferenças em diferenças, mediante ajuste para variáveis socioeconômicas, de sistema de saúde local e de tempo transcorrido desde a adesão do município ao PIM. Não foi encontrada associação com mortalidade geral ou mortalidade por diarreia. Para o subgrupo de municípios cobertos pelo programa há 7 ou mais anos, o PIM foi associado a uma redução anual de -0,68 (IC95% -1,34 a -0,01) mortes por causas externas por 1.000 nascidos vivos (RIBEIRO et al., 2018).

Em outro estudo ecológico foi estimada a associação do PIM com o desempenho dos alunos de escolas públicas do Rio Grande do Sul (RS) em português e matemática, com uso de dados da Avaliação Nacional da Alfabetização de 2014. As unidades de análise foram as escolas, dicotomizadas entre aquelas cujos bairros eram majoritariamente cobertos pelo PIM e as localizadas em bairros sem cobertura do programa. Os resultados sugeriram notas médias maiores na prova de leitura nas escolas de bairros que possuem o PIM ($p=0,02$), mas não houve consistência entre diferentes séries e o desenho do estudo não permite inferência causal (BORBA, 2018).

A efetividade do programa em nível individual foi examinada por estudo transversal coordenado pela McMaster University/Canadá. Professores de escolas

primárias foram capacitados para aplicar versão adaptada para o português do Early Development Instrument (EDI) em crianças de suas classes. A amostragem em múltiplos estágios selecionou 364 crianças expostas ao PIM em 8 municípios, de várias regiões do estado. 207 crianças que não tinham frequentado qualquer programa de educação infantil foram identificadas pelos professores nas mesmas classes, para compor o grupo controle. Todas as crianças incluídas no estudo cursavam seu primeiro ano de escola. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para nenhum dos cinco domínios de desenvolvimento do EDI, após ajuste para escolaridade da mãe, renda familiar, idade e sexo (JANUS; DUKU, 2012).

No mesmo estudo, em análises de subgrupos, houve dois achados relevantes: dentre as crianças cuja mãe pertencia ao estrato de maior escolaridade (9 ou mais anos) o PIM apresentou efeito positivo moderado e estatisticamente significativo de 0,24 DP sobre o desenvolvimento cognitivo; e as crianças que receberam o PIM por dois ou mais anos apresentaram efeito positivo moderado sobre o desenvolvimento cognitivo, de 0,14 DP (valor- $p=0,036$) (JANUS; DUKU, 2012). É possível que a ausência de efeito na amostra total tenha sido decorrente de confusão residual, uma vez que o grupo intervenção apresentou menor média de renda familiar per capita, devido ao foco do programa em famílias vulneráveis, e que o modelo de ajuste incluiu poucos confundidores medidos por trabalhadores do PIM em 8 municípios.

Além das avaliações de resultados relatadas acima, outros estudos visaram entender pontos fortes e fracos dos processos envolvidos na intervenção. Em estudo que avaliou a qualidade do conteúdo e das relações interpessoais em visitas domiciliares de 7 programas para o desenvolvimento infantil em países da América Latina e Caribe, foram acompanhadas 5 visitas do PIM no município de Ronda Alta, em 2014. Aplicou-se questionário contendo 31 itens, desenvolvido pela Universidade de West Indies da Jamaica e administrado por pesquisador treinado. O PIM foi bem avaliado na maioria dos quesitos. Observou-se bom planejamento das visitas e que a maior parte de seu tempo foi empregada na estimulação direta da criança. Embora tenha havido boa relação do(a) visitador(a) com o(a) cuidador(a), esta concentrou-se mais em pactuações acerca de materiais necessários para a próxima visita do que no suporte ao cuidado responsivo e sensível (LEER et al., 2016). Os resultados são úteis

apenas para gerar hipóteses, dada a amostragem de conveniência e o número reduzido de observações.

Estudo qualitativo realizou entrevistas semiestruturadas com 15 famílias atendidas pelo PIM, em um município do interior do estado. O objetivo foi conhecer as percepções dos usuários. As famílias reconheceram o apoio do programa na promoção do desenvolvimento e no fortalecimento da relação parental. Pontuaram ainda que a troca constante dos visitantes interfere negativamente nos resultados (SANTOS DOS SANTOS et al., 2019).

Em tese de doutorado que investigou a adequação dos instrumentos de registro utilizados pelo PIM em Pelotas, foi concluído que os formulários eram insuficientemente claros, com observações breves e pouco aprofundadas, o que implicou em sua reestruturação. Foi discutida a necessidade do aprimoramento da educação permanente de visitantes e monitores, para torná-los observadores sistemáticos e críticos. Um dos objetivos específicos da pesquisa avaliou o perfil da população atendida pelo PIM em Pelotas. Das 225 famílias estudadas, 42% residia em moradias com até 3 cômodos e 30% das famílias declarou renda total de até um salário mínimo. A autora concluiu que a população atendida estava de acordo com o alvo do programa (COSTA, 2015).

Dissertação que investigou a formação e o desempenho do visitante no PIM aplicou questionário junto a 121 visitantes em 17 municípios do estado selecionados aleatoriamente. Os visitantes relataram bom entendimento de seu papel e compreensão da importância de orientar as famílias com base em suas necessidades. Demonstraram compreender que fortalecer o vínculo afetivo entre as famílias e suas crianças é uma conquista decisiva para o sucesso do trabalho. Expressaram ainda carência por formações que abordem as realidades das famílias. A autora discute que o número significativo de visitantes que relataram realizar as atividades no lugar dos cuidadores quando estes não estão dispostos ou não entenderam suas orientações (24,4% relatou tomar esta atitude na maioria das vezes) seria um exemplo do prejuízo que esta carência de formação acarreta na prática (DRUGG, 2011).

Encontram-se em fase de coleta e análise de dados dois ECR, um de avaliação do PIM e outro de avaliação de programa implementado nacionalmente, o Criança Feliz. O primeiro é conduzido pela Fundação Getúlio Vargas e envolve municípios de

diversas regiões do estado do RS. O segundo trata-se de avaliação do impacto e da adequação da implementação do Criança Feliz, em diversas unidades da federação, coordenada pela Universidade Federal de Pelotas (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos: RBR-4x7dny). Os resultados destes estudos, acerca do impacto sobre o desenvolvimento na primeira infância, ainda não se encontram publicados.

3.3.2 Conclusões

Os resultados disponíveis até o momento informam sobre características do PIM, como o conteúdo das visitas e a percepção dos visitantes, assim como reforçam hipóteses acerca de sua efetividade por meio de dois estudos ecológicos e de um estudo transversal. Ainda não há reporte de resultados de avaliação longitudinal em nível individual com grupo controle comparável, que permita avaliar desfecho contrafactual.

4. JUSTIFICATIVA

Estima-se que cerca de 43% das crianças em países de baixa e média renda encontram-se em risco de não atingir seu potencial de desenvolvimento (Lu et al., 2016). A redução de desigualdades no início da vida é uma meta central (UN GENERAL ASSEMBLY, 2015), devido à sua transcendência em relação ao impacto sanitário, social e econômico ao longo do ciclo intergeracional. Para isso, atuar no período mais sensível, da gestação aos 2 anos de idade, é decisivo (BLACK et al., 2017).

Programas são baseados em evidências quando uma série de estudos de alta qualidade metodológica em diferentes cenários atestam sua efetividade (MEJIA; CALAM; SANDERS, 2012). De modo geral, revisões sistemáticas de ECR apontam efeito positivo moderado a grande de programas parentais com visitas domiciliares sobre o desenvolvimento na primeira infância em países de baixa e média renda. Entretanto, incertezas acerca da efetividade em larga escala permanecem em aberto, havendo elevada heterogeneidade na magnitude dos efeitos observados nos estudos primários (BRITTO et al., 2017; BROWN; RAGLIN BIGNALL; AMMERMMAN, 2018; MEJIA; CALAM; SANDERS, 2012; PEACOCK et al., 2013).

Esta inconsistência entre resultados de programas com currículos similares não se encontra suficientemente explicada. É frequente que o efeito seja limitado a subgrupos específicos e dependente da qualidade da implementação nos territórios, do número de visitas e da adesão das famílias às atividades propostas. Pode haver descompasso entre as metas do programa e as atividades executadas na prática. Por isso, é necessário avaliar localmente.

Neste contexto, evidências oriundas de ECR podem ser potencializadas por estudos observacionais, em especial na avaliação da efetividade de intervenções em larga escala (VICTORA; HABICHT; BRYCE, 2004). Famílias em extrema vulnerabilidade podem não ser incluídas em ECR por não aceitarem a inclusão. Programas muitas vezes não alcançam todos os elegíveis na base populacional.

O PIM é uma política pública cujo princípio é a atenção integral para auxiliar as famílias a assumirem o protagonismo no cuidado de suas crianças (VERCH, 2017). Por seu caráter pioneiro e adequação metodológica, tornou-se uma das bases para o programa Criança Feliz implantado em escala nacional. Em outubro de 2020, 58.212 crianças eram atendidas pelo PIM no Rio Grande do Sul (RS), e a cada ano cerca de 700 famílias são inseridas no programa em Pelotas. Porém, não existem até o momento resultados publicados de pesquisas empíricas de avaliação do impacto do PIM sobre desenvolvimento na primeira infância com método robusto de seleção de grupo controle.

O desenho da pesquisa envolverá vinculação de dados do banco da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 com o banco do sistema de informação do PIM (Sispim). A coorte de base populacional permite não apenas avaliar o impacto comparando o grupo intervenção com um grupo controle assumindo-se permutabilidade condicional com base em um conjunto robusto de potenciais confundidores coletados desde o perinatal; mas também estimar o quanto o programa foi capaz de reduzir a desigualdade relativa no desenvolvimento na primeira infância associada à posição socioeconômica em toda a coorte.

Avaliar o efeito do programa sobre o uso de serviços de saúde proverá evidências acerca do atingimento da meta do programa de integração com a rede de atenção à saúde. Além disso, considerando que expandir a cobertura mantendo a qualidade é um desafio na implementação de programas de saúde pública, o desenho

do estudo permitirá examinar a cobertura do PIM para as famílias em maior necessidade, de forma conectada com a avaliação de sua efetividade.

Os resultados informarão a gestão do programa com recomendações práticas que poderão elevar seu impacto. A análise do efeito de programa com visitas domiciliares sobre a redução da desigualdade no desenvolvimento na primeira infância em toda a população de um território é inédita na literatura. Ao informar o quanto da lacuna foi preenchida, poderá reforçar o *advocacy* para maiores investimentos neste formato de intervenção em países de baixa e média renda.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal

Avaliar o impacto de um programa de visitas domiciliares (PIM) e seu potencial em reduzir desigualdades no desenvolvimento na primeira infância.

5.1 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito médio do PIM sobre escore de desenvolvimento aos 4 anos de idade, para crianças nascidas em Pelotas em 2015 que receberam a intervenção em comparação com um grupo controle da mesma coorte de nascimentos.

- Mensurar o quanto o efeito do PIM reduziu a desigualdade relativa associada à posição socioeconômica no desenvolvimento na primeira infância em toda a coorte.

- Avaliar o efeito médio do PIM sobre o uso de serviços de saúde do nascimento aos 2 anos de idade e sobre a cobertura vacinal do calendário básico referente ao 1º ano de vida, para crianças nascidas em Pelotas em 2015 que receberam a intervenção em comparação com um grupo controle da mesma coorte de nascimentos.

- Construir um instrumento de rastreamento de gestantes em maior necessidade de programa de visitas domiciliares para promoção do desenvolvimento na primeira infância; e aplicar o mesmo para calcular a cobertura do PIM para crianças nascidas em Pelotas em 2015 em maior necessidade.

6. HIPÓTESES

- O grupo que recebeu o PIM apresentou em média 0,3 Desvio-Padrão a mais no escore total de desenvolvimento infantil em comparação com o grupo controle.

- O efeito do PIM reduziu em cerca de 20% a desigualdade relativa associada à posição socioeconômica no desenvolvimento na primeira infância.

- O grupo que recebeu o PIM apresentou maior média de consultas preventivas e maior cobertura vacinal; e apresentou menor média de contatos com serviços de urgência e de hospitalizações.

- A cobertura do PIM foi de cerca de 50% entre crianças em maior risco para atraso no desenvolvimento na primeira infância, nascidas em Pelotas no ano de 2015.

7. METODOLOGIA

A tese será composta por um quase-experimento dentro do estudo longitudinal prospectivo de base populacional Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015. Serão desenvolvidos três subestudos com objetivos complementares, para a mensuração do impacto da intervenção avaliada. O método utilizará grupo controle interno e proverá evidências acerca da plausibilidade de efeito causal do PIM sobre o desenvolvimento na primeira infância na população-alvo (HABICHT; VICTORA; VAUGHAN, 1999).

O quase-experimento é caracterizado pelo fato de que ocorreu a manipulação experimental da intervenção, mas não por parte do pesquisador. A equipe que executa o PIM na Secretaria Municipal de Saúde de Pelotas promoveu a alocação não aleatória da intervenção. As famílias incluídas foram aquelas identificadas pela equipe do município como elegíveis, para as quais havia recursos humanos e organizacionais disponíveis para o atendimento e que aceitaram ingressar no programa.

Na Coorte de Nascimentos de 2015 indivíduos são acompanhados desde a gestação, com coleta de variáveis de exposição e de desfecho relacionadas à saúde em diversos âmbitos - biológico, comportamental, social, de uso de serviços de saúde, entre outros.

Todos os nascimentos ocorridos em hospitais da cidade entre 01 de janeiro e 31

de dezembro de 2015 foram elegíveis para a coorte desde que as mães residissem na área urbana de Pelotas. Nascimentos cujas mães residiam em uma pequena vila de pescadores que não é classificada como área urbana e em uma área urbana isolada que foi anexada à cidade vizinha de Capão do Leão também foram incluídos, a fim de repetir o critério de elegibilidade utilizado nas Coortes de Pelotas anteriores e garantir comparabilidade entre estas. Equipes fixas de pesquisa fizeram plantão diário nos 4 hospitais onde 99,9% dos nascimentos ocorreram. Um quinto hospital onde ocorreram os nascimentos restantes foi visitado diariamente por uma equipe móvel (HALLAL et al., 2018).

Um estudo pré-natal envolveu 73,8% das mães que posteriormente deram à luz as crianças incluídas na coorte. No período perinatal, a maioria das mães de crianças elegíveis foi entrevistada até 1 dia (96,7%) ou até 2 dias (99,2%) após o parto. Um questionário padronizado registrado em equipamento digital foi utilizado para as entrevistas. Das 4.333 crianças nascidas vivas elegíveis ao estudo, foram incluídas com sucesso 4.275 (98,7%) (HALLAL et al., 2018).

Após o perinatal, a coorte teve acompanhamentos aos 3 meses, 12 meses, 24 meses e 48 meses de idade, tendo este último ocorrido entre os meses de fevereiro e novembro de 2019. Em todos os acompanhamentos buscou-se coletar dados de todos os indivíduos inicialmente incluídos no estudo. No acompanhamento dos 48 meses foram realizadas 4.010 entrevistas, representando uma taxa de acompanhamento de 95,4% (Tabela 1).

Tabela 1. Taxas de acompanhamento da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015.

Acompanhamento	Entrevistas realizadas	Perdas e recusas n (%)	Taxa de acompanhamento (%)
Pré-natal	3.199	1.134 (26,2)	73,8
Perinatal	4.275	58 (1,3)	98,7
3 meses	4.110	119 (2,8)	97,2
12 meses	4.018	198 (4,7)	95,3
24 meses	4.014	197 (4,7)	95,3
48 meses	4.010	198 (4,7)	95,4

O local do estudo é a cidade de Pelotas/RS, que possuía cerca de 344.000 habitantes no ano de 2015. O município apresentou Índice de Desenvolvimento Humano de 0,739 e Índice de Gini de 0,54 no censo do Instituto Brasileiro de Geografia

e Estatística de 2010 (ATLAS DE DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL, 2013).

O banco de dados que será analisado nesta tese será composto por dados oriundos de duas fontes: os formulários de coleta de dados dos acompanhamentos ocorridos no pré-natal, no perinatal, aos 3 meses, aos 12 meses, aos 24 meses e aos 48 meses de idade da Coorte de 2015; e os registros do PIM no sistema oficial Sispim.

Foi realizada vinculação de dados do Sispim com dados da coorte para estabelecer para cada indivíduo da coorte seu *status* em relação ao recebimento da intervenção. Uma descrição do PIM, de sua metodologia e do total de crianças da Coorte de 2015 que receberam o programa segundo idade de ingresso, tempo de permanência efetiva e motivo para a saída do programa é apresentada no Apêndice A. No Apêndice B é apresentado o formulário de coleta de dados no Sispim.

Os métodos específicos de cada um dos 3 artigos que comporão a tese serão abordados em seções separadas. Será utilizado o software Stata 15.0 para as análises. O nível de significância será de 5%. A abordagem será longitudinal visto que o objetivo é avaliar o impacto do PIM em coorte prospectiva, sendo que a intervenção se iniciou majoritariamente na gestação ou nos primeiros meses de vida e os desfechos foram medidos em torno dos 2 e 4 anos de idade.

7.1 Artigo 1

Avaliação do efeito de um programa de visitas domiciliares (PIM) e do seu potencial em reduzir desigualdades no desenvolvimento na primeira infância.

O objetivo é estabelecer primeiramente o efeito médio sobre o escore de escala de rastreamento de suspeita de atraso no desenvolvimento infantil, aos 4 anos de idade, no grupo que recebeu o PIM em comparação com um grupo controle. E após, analisar o quanto este efeito reduziu a desigualdade relativa associada à posição socioeconômica no desfecho em toda a coorte.

O quase-experimento dentro da Coorte de Nascimentos de base populacional de Pelotas de 2015 usará medidas do desfecho coletadas somente após a intervenção, uma vez que parcela relevante dos indivíduos iniciou a intervenção ainda na gestação ou nos primeiros meses de vida. Um grupo controle comparável em relação a um conjunto robusto de covariáveis confundidoras será selecionado por

meio de pareamento pelo escore de propensão de ter recebido a intervenção.

7.1.1 População-alvo e critérios de elegibilidade

A população-alvo são as crianças participantes do PIM no RS. A população em estudo são os nascidos vivos no ano de 2015 em Pelotas cujas mães residiam na área urbana do município.

O critério de inclusão é ser participante da Coorte de 2015 (elegibilidade para a coorte descrita no item 7) e ter a informação do desfecho em escala de rastreamento de suspeita de atraso no desenvolvimento infantil coletada no acompanhamento dos 48 meses de idade.

Serão excluídos os participantes da coorte que apresentaram problema de saúde mental grave (autismo, síndromes e outros). Também serão excluídos participantes da coorte que não receberam o PIM e que possuem irmão mais velho que recebeu, a fim de evitar contaminação no grupo controle. Esta identificação ocorrerá por meio do nome das mães das crianças da Coorte de 2015, os quais serão pesquisados no Sispim para identificação de recebimento da intervenção por irmão mais velho.

7.1.2 Operacionalização da intervenção

A intervenção avaliada será a participação no PIM. A definição ocorreu mediante coleta de dados no Sispim, desenvolvido e gerenciado pela Secretaria Estadual da Saúde do RS. O sistema de informação é alimentado pela equipe do PIM do município. O repasse de recurso financeiro ao município, para a execução do programa, é vinculado ao número de crianças cadastradas, sendo portanto improvável que o sistema não possua o registro de todas as crianças da coorte que receberam a intervenção.

Foi realizada vinculação com o banco da Coorte de 2015, por meio do cruzamento de três variáveis: nome da criança, data de nascimento da criança e nome da mãe. Foram identificadas com cadastro no Sispim 798 crianças participantes da coorte. Serão integradas ao banco da Coorte de 2015 as seguintes variáveis: idade no ingresso (gestacional ou da criança); data de ingresso; data de saída; motivo da saída; número de avaliações trimestrais do desenvolvimento da criança realizadas pelo PIM (como proxy de recebimento da estimulação no período).

A intervenção será operacionalizada de duas formas distintas, para estimar separadamente o efeito mediante análise por intenção de tratar e conforme o protocolo. Para a primeira, a dicotomização será entre os participantes da coorte que não foram cadastrados no Sispim para receber a intervenção (0 – Não recebeu) e os 798 que foram cadastrados para receber (1 - Recebeu). Para a segunda, a dicotomização será entre os participantes da coorte que não foram cadastrados no Sispim para receber a intervenção (0 – Não recebeu) e os 523 que foram incluídos no programa antes dos 24 meses de idade e permaneceram por mais de 6 meses (1 – Recebeu no período mais sensível e por um tempo minimamente consistente com os objetivos do programa).

No Apêndice A são descritos aspectos da abordagem do PIM e de seu conteúdo, assim como apresentados dados acerca da distribuição das crianças da Coorte de 2015 que receberam o programa segundo idade de ingresso e tempo de permanência. Também são descritos os motivos registrados no Sispim para inativação das crianças da Coorte de 2015 que receberam a intervenção.

Ressalta-se que as crianças do grupo controle e do grupo intervenção estiveram livres para participar em outros serviços ou programas voltados ao cuidado ou estimulação infantil, como pré-escolas.

7.1.3 Operacionalização do desfecho desenvolvimento na primeira infância

O desenvolvimento humano é um processo sistemático de mudança resultante da interação entre fatores ambientais e genéticos. Na infância, as mudanças, progressivas e cumulativas, persistem em direção a níveis mais complexos de funcionamento. Estas podem ocorrer de forma gradual e incremental ou envolver transições por etapas. Distintas bases teóricas embasam diferentes visões do processo. De todo modo, este deve culminar com a capacidade de participar dos mundos social, cognitivo e cultural (BRUNSOM, 2002).

Para fins de avaliação, o desenvolvimento na infância foi dividido, classicamente, em domínios ou dimensões. Cada domínio influencia e é influenciado pelos demais (BERK, 2006). A maioria dos testes de desenvolvimento infantil resumem o desempenho em um escore. Os diferentes domínios e capacidades são reconhecidos e fazem parte do teste que vai compor o escore final. Com esta medida na forma de uma variável contínua, é possível mensurar diferenças individuais e estabelecer níveis

de normalidade e anormalidade. Apesar de a concepção de desenvolvimento não se limitar aos escores fornecidos por testes, eles são fundamentais para estudos epidemiológicos, caso do presente.

O desenvolvimento na primeira infância foi coletado na Coorte de 2015, aos 48 meses de idade, com emprego da escala de rastreamento de suspeita de atraso *Battelle's Development Inventory – screening version* (BDIST). O BDIST é composto por 5 domínios:

a – Pessoal-social: interação com adultos; expressão de sentimento/afeto; autoconceito (por exemplo, conhece seu nome); interação com pares; colaboração (por exemplo, segue regras da vida cotidiana); papel social (por exemplo, reconhece diferenças entre homens e mulheres).

b - Adaptativo: atenção (por exemplo, presta atenção a sons ou atividades de pessoas a sua volta); alimentação (por exemplo, pega água da torneira/filtro/garrafa sem ajuda); vestir-se (por exemplo, se veste e tira a roupa sozinho); responsabilidade pessoal (por exemplo, completa tarefas de duas ações como pegar o giz de cera e fazer um desenho num papel); limpeza pessoal (por exemplo, dorme sem fazer xixi na cama).

c - Motor: controle motor (por exemplo, ficar em pé sozinho); coordenação motora; locomoção; motricidade fina; motricidade perceptiva (por exemplo, copia um triângulo).

d - Comunicação: receptiva; expressiva.

e - Cognitivo: discriminação perceptiva (por exemplo, identifica objetos pelo tato); memória; raciocínio e habilidades escolares; desenvolvimento conceitual (por exemplo, identifica diferentes tamanhos - grande e pequeno).

A ferramenta foi padronizada em inglês e espanhol (NEWBORG et al., 1988). No estudo de validação com amostra de 2.500 crianças, a versão completa do instrumento apresentou sensibilidade de 0,72 a 0,93 e especificidade de 0,79 a 0,88 (DUBY et al., 2006).

A versão de rastreamento do inventário consiste em itens que apresentaram as maiores correlações com o escore total do teste nos estudos de validação da versão completa do instrumento, e é utilizada para identificar crianças em suspeita de atraso

no desenvolvimento do nascimento aos 7 anos e 11 meses.

O instrumento de rastreamento foi traduzido para o português a partir da versão em espanhol e testado previamente com os entrevistadores para verificar a clareza e fidelidade às questões originais. Sessenta e seis itens da versão de rastreamento do inventário (dois itens para cada faixa de idade do nascimento aos 4-5 anos) foram coletados para todas as crianças avaliadas no acompanhamento dos 4 anos.

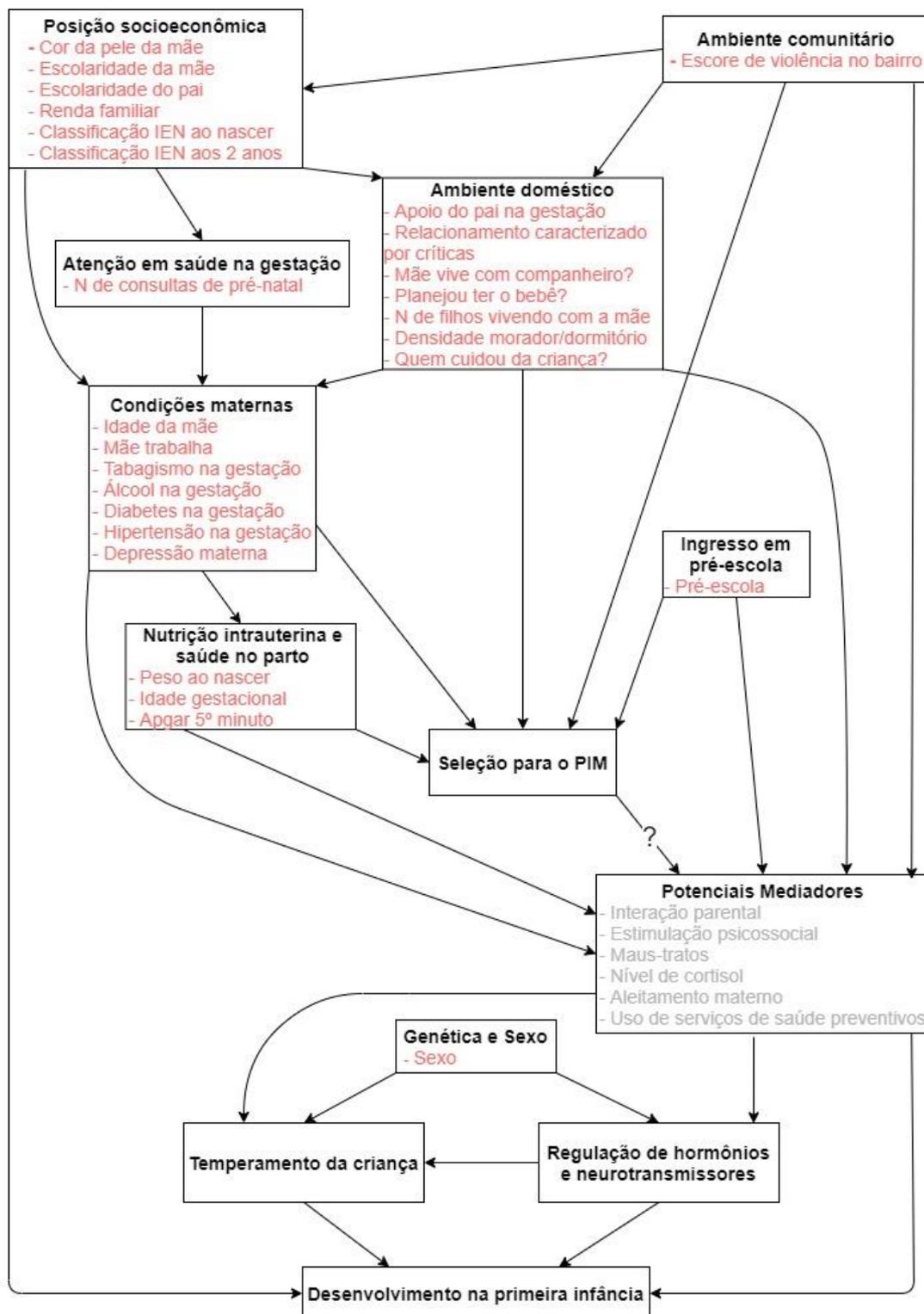
O escore total é uma medida sumária do nível geral de desenvolvimento da criança (NEWBORG et al., 1988). Alguns estudos têm demonstrado boa confiabilidade e validade do instrumento, que parece ser adequado também para determinar trajetórias do desenvolvimento em estudos longitudinais (BERLS; McEWEN, 1999).

Para gerar um escore total da criança, soma-se os escores de cada domínio e se analisa a variável de forma contínua. Este será padronizado para as análises, com base em sua distribuição na amostra do estudo, a fim de permitir a estimativa do efeito causal médio na escala do desvio padrão.

As entrevistas ocorreram no CPE e o BDIST foi aplicado por entrevistadoras treinadas e supervisionadas por especialista em desenvolvimento infantil. As mães e as responsáveis pela coleta estavam cegas acerca das hipóteses da presente pesquisa.

7.1.4 Variáveis confundidoras a serem utilizadas na geração do escore de propensão utilizado na montagem dos grupos de comparação

Seguindo o GAD apresentado na Figura 1 do Marco Teórico, a fim de atingir permutabilidade condicional e possivelmente obter parâmetros contrafactuais, as covariáveis medidas na coorte e apresentadas em GAD detalhado na Figura 5 serão incluídas em regressão logística para cálculo do escore de propensão de recebimento da intervenção. O Quadro 3 descreve a operacionalização destas variáveis, entendidas como potenciais confundidoras, as quais poderão sofrer transformações.



Em cor rosa as variáveis potenciais confundidoras que serão utilizadas para construção do escore de propensão de participação no PIM.

Em cor cinza os potenciais mediadores, os quais não entrarão na predição do escore de propensão de participação no PIM.

Figura 5. Potenciais confundidores da associação do PIM com desenvolvimento na primeira infância, para os quais deverá haver bom balanceamento entre os grupos intervenção e controle.

Quadro 3. Variáveis confundidoras que serão utilizadas para construção do escore de propensão de participação no PIM.

Variável	Tipo	Coleta na Coorte de 2015	Definição	Operacionalização
Ambiente comunitário				
Violência no bairro	Categórica politômica	Relato da mãe aos 4 anos	4 questões com as opções de resposta: (0) Muitas vezes (1) Às vezes (2) Raramente (3) Nunca	Escore total de violência no bairro com três categorias: 0 a 2 = 0 3 a 7 = 1 8 a 12 = 2
Posição socioeconômica				
Cor da pele da mãe	Categórica politômica	Autorelato da mãe no perinatal	(1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Morena/Parda (5) Indígena (9) Ignorado	(1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Morena/Parda (5) Indígena (9) Ignorado
Escolaridade da mãe	Numérica discreta	Relato da mãe no perinatal	Número de anos completos	Número de anos completos
Escolaridade do pai	Numérica discreta	Relato da mãe no perinatal	Número de anos completos	Número de anos completos
Renda familiar	Numérica contínua	Relato da mãe no perinatal	Renda de cada pessoa da família em reais	Renda total da família em reais
Classificação IEN	Numérica contínua	Relato da mãe no perinatal	Escore de índice de bens	Índice de bens da família em quintis
Classificação IEN	Numérica contínua	Relato da mãe aos 2 anos	Escore de índice de bens	Índice de bens da família em quintis
Ambiente doméstico				

Variável	Tipo	Coleta na Coorte de 2015	Definição	Operacionalização
Apoio do pai na gestação	Categórica politômica	Relato da mãe no perinatal	(1) Muito apoio (2) Mais ou menos (3) Pouco apoio (4) Nenhum apoio (9) Ignorado	(0) Muito apoio ou mais ou menos (1) Pouco apoio ou nenhum apoio
Relacionamento do casal caracterizado por críticas	Categórica politômica	Relato da mãe aos 3 meses	2 questões em escalas separadas: Cada escala de 1 (muito pouco) a 10 (muito frequentemente)	Primeiro o escore de cada escala é categorizado em baixo (0 a 3), médio (4 a 6) ou alto (7 a 10). Após, se combinam as escalas em 3 categorias: poucas críticas (baixo-baixo ou baixo-médio); medianas críticas (médio-médio ou baixo-alto); muitas críticas (médio-alto ou alto-alto)
Mãe vive com marido ou companheiro	Categórica dicotômica	Relato da mãe no perinatal	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
Planejou ter o bebê	Categórica politômica	Relato da mãe no perinatal	(0) Planejou (1) Sem querer (2) Mais ou menos (9) Ignorado	(0) Planejou (1) Sem querer ou mais ou menos
Número de filhos vivendo com a mãe	Numérica discreta	Relato da mãe no perinatal	Número de filhos	(0) 0 ou 1 filho (1) 2 ou mais filhos
Quem cuidou da criança a maior parte do tempo no último mês	Categórica politômica	Relato da mãe aos 3 meses	(1) Mãe (2) Pai (3) Avó	(0) Mãe

Variável	Tipo	Coleta na Coorte de 2015	Definição	Operacionalização
			(4) Empregada ou babá (5) Func. de creche (6) Outra ≥ 15 anos (7) Outra < 15 anos	(1) Pai (2) Outra pessoa
Densidade morador/dormitório	Numérica contínua	Relato da mãe aos 3 meses	Número de pessoas/número de peças de dormir	Número de pessoas por peça de dormir
Condições maternas				
Idade da mãe	Numérica discreta	Relato da mãe no perinatal	Número de anos completos	(0) 20 ou mais anos (1) < 20 anos
Número de consultas de pré-natal	Numérica discreta	Relato da mãe no perinatal	Numero de consultas	(0) 6 ou mais consultas (1) < 6 consultas
Tabagismo na gestação	Categórica dicotômica	Relato da mãe no perinatal	Fumo por trimestre da gestação	(0) Nunca fumou na gestação (1) Fumou em algum trimestre da gestação
Consumo de álcool na gestação	Categórica dicotômica	Relato da mãe no perinatal	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
Diabetes na gestação	Categórica dicotômica	Relato da mãe no perinatal	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
Hipertensão na gestação	Categórica dicotômica	Relato da mãe no perinatal	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
Depressão materna	Numérica discreta	Relato da mãe aos 3 meses	Questionário Edimburgo (escore de 0 a 30)	(0) < 10 pontos (1) 10 ou mais pontos
Mãe com trabalho	Categórica	Relato da mãe no perinatal	(0) Não	(0) Não

Variável	Tipo	Coleta na Coorte de 2015	Definição	Operacionalização
remunerado na gestação	dicotômica		(1) Sim	(1) Sim
Nutrição intrauterina e saúde no parto				
Peso ao nascer	Numérica contínua	Medida no perinatal	Número de gramas	(0) 2.500 gramas ou mais (1) < 2.500 gramas
Idade gestacional	Numérica discreta	Medida no perinatal	Número de dias	(0) 37 semanas ou mais (1) < 37 semanas
Apgar 5º minuto	Categórica ordinal	Coletado no perinatal	Escore de 0 a 10	(0) 7 ou mais (1) < 7
Sexo				
Sexo da criança	Categórica dicotômica	Coletado no perinatal	(0) Feminino (1) Masculino	(0) Feminino (1) Masculino
Pré-escola				
Participação em pré-escola	Categórica politômica	Coletado aos 12 e 24 meses	Cuidada em creche até os 12 meses; Frequentando creche aos 24 meses	(0) Nunca frequentou (1) Em algum momento (2) Em ambos os momentos

7.1.5 Análise de dados para estabelecer o efeito médio do PIM sobre o desenvolvimento na primeira infância

Análises descritivas da intervenção, do desfecho e das variáveis confundidoras serão realizadas para caracterização da amostra. Variáveis categóricas serão apresentadas em forma de frequências absolutas, prevalências e seus intervalos de confiança. As variáveis contínuas com distribuição próxima da normal serão descritas por meio de média e desvio padrão, e quando tiverem distribuição assimétrica por meio de mediana e intervalo interquartil.

As variáveis descritas no Quadro 3, com plausibilidade teórica de serem potenciais confundidores, entrarão como preditores em um modelo de regressão logística tendo a participação no PIM como variável dependente. Esta regressão será utilizada para calcular o escore de propensão de participação no PIM. O escore de propensão é a probabilidade predita de um indivíduo ser exposto a determinado fator ou intervenção com base em uma série de características relevantes. O método tem sido utilizado para o controle de confundimento em estudos de coorte (AUSTIN; STUART, 2015; CHARTIER et al., 2017). A ideia é tornar os grupos intervenção e controle comparáveis com respeito às variáveis consideradas confundidoras da associação da intervenção com o desfecho. Um pressuposto importante para atingir permutabilidade condicional é que todas as covariáveis cujo ajuste elimina confundimento entre alocação da intervenção e o desfecho sejam medidas e incluídas no cálculo do escore de propensão.

Após, será avaliada a sobreposição das curvas de distribuição destes escores de propensão do grupo que recebeu o PIM em relação ao restante das crianças da Coorte de 2015, que não receberam. Havendo sobreposição, será realizado pareamento, mediante vinculação à observação com valor mais próximo no escore de propensão. Será realizado pareamento sem repetição (ou seja, cada indivíduo só pode ser selecionado para o grupo controle uma vez), iniciando pelos indivíduos do grupo intervenção com maior valor do escore de propensão (pois espera-se que, para estes, seja mais difícil encontrar pares adequados). Tendo em vista as várias estratégias disponíveis de pareamento, será feita análise de sensibilidade comparando os resultados obtidos com uso de diferentes estratégias.

Uma vez montados os pares, a fim de avaliar se o processo de pareamento

tornou os grupos comparáveis em relação as covariáveis medidas, será avaliado o balanceamento entre os grupos para os confundidores descritos no Quadro 3. Será utilizado o ponto de corte limite de 10% para diferenças padronizadas nas médias ou proporções de cada covariável. Também será avaliado o balanceamento para versões transformadas de covariáveis contínuas.

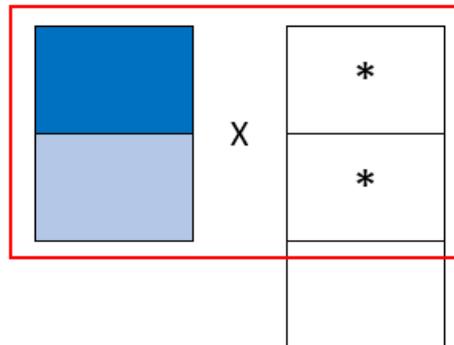
Confirmado o bom balanceamento, será examinado se a média padronizada na escala de desenvolvimento infantil no grupo intervenção foi maior que a média padronizada no grupo controle. Para isso, será ajustada regressão linear na qual os pares de indivíduos serão tratados como clusters com emprego do comando svy. A regressão permitirá que variáveis anteriormente utilizadas no cálculo do escore de propensão sejam novamente inseridas, visando um ajuste mais robusto. Tendo em vista o processo de pareamento, o resultado pode ser interpretado como o efeito causal médio do PIM no grupo intervenção.

Em um primeiro momento será conduzida análise por intenção de tratar, considerando todas as 798 crianças da coorte cadastradas no Sispim como o grupo intervenção. Após, será obtido o efeito médio da intervenção conforme o protocolo para o subgrupo de 523 indivíduos que ingressou no PIM antes dos 24 meses de idade e recebeu a intervenção por mais de 6 meses (estimulados no período mais sensível e por um tempo minimamente consistente com os objetivos do programa) (Figura 6). Para a análise conforme o protocolo, o processo de pareamento será refeito, a fim de oportunizar a seleção dos melhores controles possíveis para cada indivíduo do grupo intervenção.

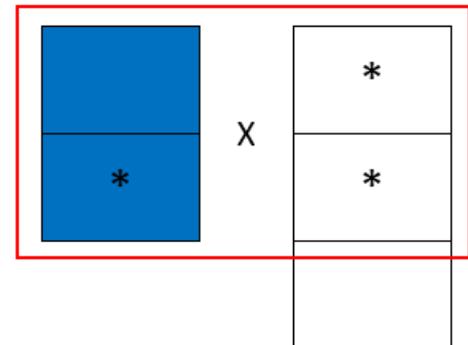
Coorte de 2015 completa

PIM mais de 6 meses e início antes dos 2 anos
PIM menos de 6 meses ou início após os 2 anos
Não incluídos no PIM

Análise por intenção de tratar: Efeito do PIM no grupo incluído no PIM



Análise por protocolo: Efeito do PIM por mais de 6 meses e início antes dos 24 meses de idade no grupo incluído no PIM



Cada grupo é identificado textualmente em “Coorte de 2015 completa”;

Cores azuis indicam a intervenção (possivelmente contrafactual) aplicada ao grupo;

Grupos envolvidos na comparação desejada são indicados em caixas vermelhas;

*Indica parâmetros contrafactuais.

Figura 6. Parâmetros causais de interesse na análise do efeito do PIM sobre o desenvolvimento na primeira infância na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015.

7.1.6 Cálculo de poder

Foi calculado o poder para identificar diferença padronizada entre as médias do desfecho nos grupos intervenção e controle, com uso do software Openepi. Conforme descreve a Tabela 2, o cálculo considerou uma diferença entre as médias da ordem de 0,2 desvio padrão, e também foi calculada a diferença mínima identificável com um poder de 80%.

Tabela 2. Cálculo de poder para diferença padronizada entre médias em escala de desenvolvimento na primeira infância.

Tamanho da amostra	Tamanho da amostra menos 20% para perdas de desfecho e confundidores	Intervalo de confiança bicaudal	Desvio Padrão	Diferença entre médias	Poder
798 pares*	638 pares	95%	1	0,2	95%
			1	0,16	80%
523 pares**	418 pares	95%	1	0,2	82%
			1	0,19	80%

*Total de participantes da Coorte de 2015 que recebeu a intervenção;

**Número de participantes da Coorte de 2015 que recebeu a intervenção por mais de 6 meses e ingressou no PIM antes dos 24 meses de idade.

7.1.7 Análise para estabelecer o efeito do PIM sobre a redução da desigualdade

no desenvolvimento na primeira infância

Caso encontrado efeito estatisticamente significativo do PIM, será mensurada a decorrente redução da desigualdade relativa, associada à posição socioeconômica, no desenvolvimento na primeira infância em toda a coorte. Para isso, será calculado o índice de concentração do desfecho suspeita de atraso no desenvolvimento em função do estratificador índice de bens contínuo, o qual foi previamente calculado com emprego de Análise de Componentes Principais.

O índice de concentração será medido, primeiramente, para toda a coorte conforme a realidade observada. Após, será gerado índice de concentração para a situação contrafactual na qual o grupo que recebeu o PIM apresentaria o nível de atraso no desenvolvimento observado no grupo controle (desigualdade relativa caso não implementada a intervenção). A diferença entre os dois índices quantifica a redução na desigualdade relativa em função do PIM. Tendo em vista a dependência dos índices observado e contrafactual, intervalos de confiança de 95% para esta diferença serão calculados utilizando *bootstrap*.

7.2 Artigo 2

Avaliação do efeito de um programa de visitas domiciliares na primeira infância (PIM) sobre o uso de serviços de saúde.

No âmbito do quase-experimento aninhado à Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015, o objetivo deste artigo será responder se uma das metas do PIM - a integração com a rede de atenção à saúde, ocorreu com efetividade, resultando em melhor padrão de uso de serviços de saúde.

Será estabelecido o efeito médio do programa sobre o uso de serviços de atenção à saúde da criança do nascimento aos 2 anos de idade e sobre a cobertura vacinal do calendário básico referente ao 1º ano de vida.

7.2.1 População-alvo e critérios de elegibilidade

A população-alvo são as crianças participantes do PIM no RS. A população em estudo são os nascidos vivos no ano de 2015 em Pelotas cujas mães residiam na área urbana do município.

Os critérios de inclusão são: ter a informação coletada aos 2 anos de idade para o desfecho de cobertura vacinal e ter a informação coletada para o desfecho de uso

de serviços de atenção à saúde da criança aos 1 e 2 anos de idade.

Serão excluídos os participantes da Coorte de 2015 que não receberam o PIM e que possuem irmão mais velho que recebeu, a fim de evitar contaminação no grupo controle.

7.2.2 Operacionalização da intervenção

A intervenção avaliada será a participação no PIM, descrita na seção 7.1.2 e no Apêndice A. Das 798 crianças participantes da coorte que receberam a intervenção, 324 ingressaram no PIM até os 6 meses de idade (Apêndice A). Estas 324 crianças irão compor o grupo intervenção para as análises do presente artigo.

7.2.3 Operacionalização dos desfechos de uso de serviços de saúde

Serão avaliados quatro desfechos:

1. Proporção de crianças com cobertura total para o calendário básica de vacinação do Ministério da Saúde referente ao 1º ano de vida;
2. Média de consultas de rotina (preventivas) do nascimento aos 2 anos;
3. Média de atendimentos em pronto atendimento (urgência) do nascimento aos 2 anos;
4. Média de hospitalizações do nascimento aos 2 anos.

A plausibilidade para o efeito do PIM sobre os desfechos positivos, média de consultas preventivas e cobertura vacinal, reside na abordagem do programa durante a gestação e os primeiros meses de vida da criança. Para este período, os materiais de apoio ao visitador orientam para o acompanhamento do puerpério na APS, a vacinação oportuna e práticas de aleitamento materno.

O conjunto de ações previstas inclui também educação em saúde para higiene e alimentação adequadas da criança, assim como orientações gerais para prevenção de acidentes. Deste modo, a execução do PIM, conforme preconizado nos materiais de apoio e arcabouço teórico do programa, engloba um conjunto de ações que visam atuar sobre determinantes em saúde, com possível impacto sobre os desfechos negativos média de atendimentos em serviços de urgência e hospitalizações.

O quadro 4 apresenta a descrição das variáveis de desfecho e sua operacionalização. Para as variáveis de contagem de contatos com serviços de saúde

serão somados os valores obtidos para o primeiro e para o segundo ano de vida, obtendo-se uma contagem única para cada variável para cada indivíduo.

A cobertura vacinal total será definida como o recebimento de todas as doses preconizadas pelo Ministério da Saúde para o calendário básico referente ao 1º ano de vida. Será operacionalizada de forma derivada a partir de mensuração dos quatro imunobiológicos descritos no Quadro 4 e destacados no Quadro 5. Para evitar perda da informação por atraso no registro no cartão da criança (BUFFARINI; BARROS; SILVEIRA, 2020), a medida considerada será a do acompanhamento dos 2 anos de idade.

Quadro 4. Variáveis que serão utilizadas para construção dos desfechos de uso de serviços de saúde.

Desfecho	Variável	Tipo	Coleta na Coorte de 2015	Definição	Operacionalização
Uso de serviços de atenção à saúde da criança nos 2 primeiros anos de vida	Número de consultas de rotina (preventivas)				
	Número de consultas de rotina no 1º ano de vida	Numérica discreta	Relato da mãe aos 12 meses	Número de consultas até os 6 meses somado ao número de consultas dos 7 aos 12 meses	Número de consultas
	Número de consultas de rotina no 2º ano de vida	Numérica discreta	Relato da mãe aos 24 meses	Número de consultas após os 12 meses de idade	Número de consultas
	Número de atendimentos em pronto atendimento (urgência)				
	Número de atendimentos em pronto atendimento (urgência) no 1º ano de vida	Numérica discreta	Relato da mãe aos 12 meses	Número de atendimentos	Número de atendimentos
	Número de atendimentos em pronto atendimento (urgência) no 2º ano de vida	Numérica discreta	Relato da mãe aos 24 meses	Número de atendimentos	Número de atendimentos
	Número de hospitalizações				
	Número de hospitalizações no 1º ano de vida	Numérica discreta	Relato da mãe aos 12 meses	Número de hospitalizações	Número de hospitalizações
	Número de hospitalizações no 2º ano de vida	Numérica discreta	Relato da mãe aos 24 meses	Número de hospitalizações	Número de hospitalizações
Cobertura com esquema básico de vacinação no 1º ano de vida	Vacinas do calendário básica de 2015 do Ministério da Saúde do Brasil				
	Recebeu uma dose de BCG	Catagórica dicotômica	Consulta ao cartão de vacinas ou relato da mãe aos 2 anos	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
	Recebeu uma dose da tríplice viral (SRC)	Catagórica dicotômica	Consulta ao cartão de vacinas ou relato da mãe aos 2 anos	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
	Recebeu 3 doses da vacina para poliomielite	Numérica discreta	Consulta ao cartão de vacinas ou relato da mãe aos 2 anos	Número de doses	(0) Não (1) Sim
	Recebeu 3 doses da vacina pentavalente	Numérica discreta	Consulta ao cartão de vacinas ou relato da mãe aos 2 anos	Número de doses	(0) Não (1) Sim

Quadro 5. Calendário de vacinação para o 1º ano de vida no Brasil, válido em 2015.

Idade em meses	Vacinas								
	BCG	Poliomielite	Pentavalente	Tríplice Viral	Hepatite B	Decavalente	C Meningocócica	Rotavírus	Hepatite A
0 (birth)	x				x				
1									
2		x	x			x		x	
3							x		
4		x	x			x		x	
5							x		
6		x	x			x			
7									
8									
9									
10									
11									
12				x					x

x Indica uma dose

x Indica uma dose do calendário básico de vacinação para o 1º ano de vida

Pentavalente: Tétano, Coqueluche, Difteria, Meningite e Hepatite B

Tríplice viral: Sarampo, Caxumba e Rubéola

Fonte: Adaptado do Ministério da Saúde/Brasil e de BUFFARINI; BARROS; SILVEIRA, 2020.

7.2.4 Plano de análise

Será realizado pareamento por escore de propensão seguindo a sequência de passos descrita na seção 7.1.4. Análises descritivas da intervenção, do desfecho e do balanceamento das variáveis confundidoras serão apresentadas.

Para avaliar diferenças de médias será ajustada regressão linear na qual os pares de indivíduos serão tratados como clusteres com emprego do comando svy. Para examinar o efeito da intervenção sobre a cobertura com calendário básico de vacinação, será ajustada regressão de Poisson com variância robusta para obtenção de razão de prevalências, na qual os pares de indivíduos serão tratados como clusteres com emprego do comando svy.

7.3 Artigo 3

Instrumento de rastreamento para identificar gestantes em maior necessidade de programa de visitas domiciliares para promoção do desenvolvimento na primeira infância.

O objetivo deste artigo será construir e validar um instrumento de definição da população-alvo de gestantes em maior necessidade de receber a intervenção PIM. A ferramenta deve ser passível de aplicação populacional no período pré-natal, no qual o programa deve idealmente selecionar famílias em maior vulnerabilidade para atraso no desenvolvimento na primeira infância.

Há necessidade de uma métrica clara para monitoramento da cobertura do programa. O instrumento será aplicado para identificar as crianças em maior risco e, a partir da definição deste subgrupo, calcular a cobertura atingida pelo PIM na Coorte de 2015 (% das crianças em maior risco para atraso que receberam a intervenção) e o foco do programa (% das crianças participantes do programa que possuíam maior risco de atraso).

7.3.1 População-alvo e critérios de elegibilidade

A população-alvo são as crianças residentes no RS. A população em estudo são os nascidos vivos no ano de 2015 em Pelotas cujas mães residiam na área urbana do município.

Os critérios de inclusão são: ser participante da Coorte 2015; ter participado da

coleta de dados no acompanhamento do pré-natal; e ter a informação do desfecho em escala de rastreamento de suspeita de atraso no desenvolvimento infantil coletada no acompanhamento dos 4 anos de idade.

7.3.2 Operacionalização da exposição

As exposições passíveis de coleta durante a gestação, que serão analisadas quanto a capacidade de explicar a variação do desfecho de suspeita de atraso no desenvolvimento aos 4 anos de idade, estão descritas no Quadro 6 e dispostas em níveis hierárquicos na Figura 9.

Quadro 6. Variáveis passíveis de coleta na gestação com potencial poder explicativo do risco de atraso no desenvolvimento na primeira infância.

Variável	Tipo	Coleta na Coorte de 2015	Definição	Operacionalização
Idade da mãe	Numérica discreta	Relato da mãe no pré-natal	Número de anos completos	(0) 20 ou mais anos (1) < 20 anos
Escolaridade da mãe	Numérica discreta	Relato da mãe no pré-natal	Número de anos completos	Número de anos completos
Escolaridade do pai	Numérica discreta	Relato da mãe no pré-natal	Número de anos completos	Número de anos completos
Renda familiar	Numérica contínua	Relato da mãe no perinatal	Renda de cada pessoa da família em reais	Renda total da família em salários mínimos
Mãe com trabalho remunerado na gestação	Categórica dicotômica	Relato da mãe no pré-natal	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
Densidade morador/dormitório	Numérica contínua	Relato da mãe aos 3 meses	Número de pessoas/número de peças de dormir	Número de pessoas por peça de dormir
Número de filhos vivendo com a mãe	Numérica discreta	Relato da mãe no pré-natal	Número de filhos	(0) 0 ou 1 filho (1) 2 ou mais filhos
Mãe mora com marido ou companheiro	Categórica dicotômica	Relato da mãe no pré-natal	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
Consumo de álcool na gestação	Categórica dicotômica	Relato da mãe no pré-natal	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
Tabagismo na gestação	Categórica dicotômica	Relato da mãe no pré-natal	Fumo da mãe por trimestre da gestação; Fumo do companheiro	(0) Mãe e pai não fumavam na gestação (1) Ao menos um do casal fumava na gestação
Depressão materna	Numérica discreta	Relato da mãe no pré-natal	Questionário Edimburgo (escore de 0 a 30)	(0) < 11 pontos (1) 11 ou mais pontos

7.3.3 Operacionalização do desfecho

Para análise classificatória dos determinantes de suspeita de atraso no desenvolvimento na primeira infância, o desfecho utilizado será o escore no BDIST aos 4 anos. A variável será operacionalizada na forma dicotômica. O ponto de corte será o percentil 10 da amostra de toda a Coorte de 2015.

Após construção do escore de definição da população-alvo em maior necessidade da intervenção, serão calculados o foco e a cobertura atingidos pelo PIM. O foco é a proporção das crianças participantes do programa que possuíam maior risco de atraso (identificadas pelo instrumento construído); a cobertura é a proporção de crianças em maior risco para atraso (identificadas pelo instrumento construído) que receberam a intervenção. Será estabelecida a magnitude do erro por exclusão e do erro por inclusão (Figura 7).

A variável que define o recebimento do PIM será categorizada de forma politômica ordinal: (0) não recebeu a intervenção; (1) ingresso em idade posterior aos 24 meses ou permanência inferior a 6 meses no programa; (2) ingresso antes dos 24 meses de idade e permanência superior a 6 meses.

Serão descritos o foco e a cobertura em duas abordagens distintas. A primeira considerará todas as crianças que foram cadastradas no Sispim como cobertas, sinalizando a capacidade do programa em identificar e realizar um primeiro contato com estas famílias. A segunda considerará como cobertas apenas as crianças que ingressaram no programa antes dos 24 meses de idade e permaneceram por mais de 6 meses, assumindo um período minimamente consistente com os objetivos do programa.



Figura 7. Ilustração da ocorrência de erro por exclusão e erro por inclusão na cobertura de um programa.

7.3.4 Plano de análise

Será empregado método de análise classificatória com árvore de inferência condicional para identificação das variáveis do Quadro 6 com maior poder explicativo do desfecho dicotômico. A prevalência do desfecho em cada grupo gerado pelo método da classificação será tratada como o valor do escore de risco na gestação para atraso no desenvolvimento na primeira infância. Será estabelecido ponto de corte de maior acurácia mediante observação da área sob a curva ROC.

Após, com o objetivo de avaliar a validade externa do método de classificação, será realizada validação cruzada com 10 subgrupos aleatoriamente constituídos dentre os participantes da Coorte de 2015, comparando os resultados preditos com os observados no subgrupo momentaneamente excluído.

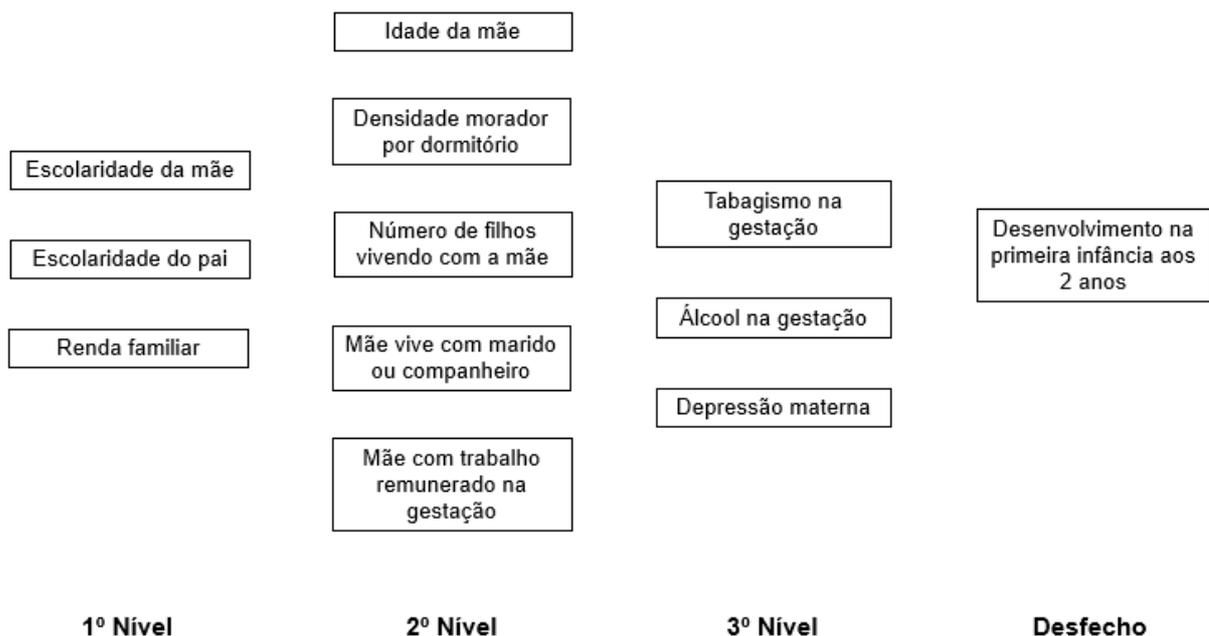


Figura 8. Variáveis passíveis de coleta na gestação com potencial poder explicativo do risco de atraso no desenvolvimento na primeira infância organizadas em níveis hierárquicos.

8. LIMITAÇÕES

O estudo possui algumas limitações. As consideradas como principais, dadas as especificidades do desenho e da estrutura esperada dos dados, são brevemente discutidas abaixo.

A falta de randomização enquanto determinante exógena da alocação das crianças nos grupos intervenção ou controle pode acarretar confusão residual, em que pese o robusto conjunto de potenciais confundidores que serão balanceados. É difícil prever a direção e a magnitude deste possível viés, pois não se sabe como operariam fatores de confusão não medidos. Sua direção depende da capacidade do PIM em ter alcançado ou não as crianças da Coorte com maior acúmulo de fatores de risco não medidos. Sua magnitude depende da força do fator não medido e do quanto seu efeito não foi captado pelas covariáveis medidas.

Dado que o PIM intervém junto à família como um todo e à comunidade, pode haver contaminação do grupo controle, levando a um possível viés conservador. Para atenuar o problema, serão excluídos do pareamento os participantes da coorte que

não receberam o PIM mas que possuem irmão mais velho, da mesma mãe, que recebeu a intervenção.

É possível que a estrutura de dados do desfecho de desenvolvimento infantil na Coorte de 2015 apresente correlação intragrupo no nível da comunidade de residência. Se assume que esta correlação é fraca, sem impacto importante nas estimativas de erro padrão.

Há falta de dados que permitam avaliar com maior profundidade a qualidade da implementação da intervenção, como número de visitas recebidas por cada criança e consistência entre o conteúdo trabalhado pelos visitantes e o preconizado no material de apoio. Esta falta de dados inviabiliza uma avaliação da implementação do programa e limitará a discussão dos resultados. Não obstante, o objetivo principal da tese é avaliar o impacto do PIM sobre desfechos finais, em condições reais em larga escala.

9. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto “Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015: a influência dos determinantes precoces nos desfechos em saúde ao longo do ciclo vital” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas (número de registro do CAAE: 26746414.5.0000.5313). O bio-repositório foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (número de registro do CAAE: 38976214.0.0000.5317). A coleta dos instrumentos psicossociais aos 4 anos foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (número de registro do CAAE: 03837318.6.0000.5317).

Antes de cada acompanhamento da coorte, os participantes preencheram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) que explica todas as etapas do momento da pesquisa em que estão participando e garante confidencialidade dos dados individuais. Também são informados que a qualquer momento da pesquisa podem desistir ou negar alguma etapa.

Para este projeto de tese, foram obtidas autorizações das Secretarias Municipal e Estadual da Saúde, por meio de carta de aceite, para utilização dos dados constantes no Sispim. Serão respeitados o sigilo das informações dos participantes do PIM, sejam eles as crianças, familiares, cuidadores, visitantes e demais trabalhadores do programa.

Foram obtidas aprovações dos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (parecer 4059341) e da Escola de Saúde Pública do Rio Grande do Sul (parecer 4325055). Houve juntada na Plataforma Brasil de termo de compromisso do doutorando e de seu orientador, comprometendo-se com o sigilo dos dados e com a entrega de cópia impressa e digital da tese para fins de composição do acervo bibliográfico da Secretaria Municipal de Saúde de Pelotas e da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul.

Será entregue volume final da tese e o autor ficará disponível para apresentação oral dos resultados, da forma que melhor convier às coordenações municipal e estadual do PIM. Também ocorrerá divulgação por meio de publicação em revistas científicas e participação em eventos.

10. FINANCIAMENTO

O presente trabalho não possui apoio ou financiamento específico. A Coorte de Pelotas de 2015 é financiada por múltiplos projetos junto às instituições sem fins lucrativos, tais como a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, a Associação Brasileira de Saúde Coletiva e a *Welcome Trust* do Reino Unido.

Referências

- ABOUD, F. E. et al. Effectiveness of a parenting program in Bangladesh to address early childhood health, growth and development. *Social Science and Medicine*, v. 97, p. 250–258, 2013.
- ABOUD, F. E.; YOUSAFZAI, A. K.. Global health and development in early childhood. *Annual Review of Psychology*, v. 66, p. 433–457, 2015.
- ARACENA, M. et al. Efectos de mediano plazo de un programa de intervención para madres adolescentes. *Atencion Primaria*, v. 45, n 3, p. 157–164, 2013.
- ATLAS DE DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL. Programa Das Nações Unidas Para o Desenvolvimento, 2013. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/>.
- ATTANASIO, O. P. et al. Early Stimulation and Nutrition: The Impacts of a Scalable Intervention. Cambridge: NBER Working Paper No. 25059, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3250771>
- ATTANASIO, O. P. et al. Using the infrastructure of a conditional cash transfer program to deliver a scalable integrated early child development program in Colombia: Cluster randomized controlled trial. *BMJ (Online)*, v. 349, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.g5785>.
- AUSTIN, P. C.; STUART, E. A. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in Medicine*, v. 34, n. 28, p. 3661–3679, 2015.
- AVELLAR, S. A.; SUPPLEE, L. H. Effectiveness of home visiting in improving child health and reducing child maltreatment. *Pediatrics*, v. 132, supl. 2, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1021G>
- BARROS, A. J. D. et al. Child development in a birth cohort: Effect of child stimulation is stronger in less educated mothers. *International Journal of Epidemiology*, v. 39, n. 1, p. 285–294, 2010.
- BARROS, A. J. D.; VICTORA, C. G. Measuring Coverage in MNCH: Determining and Interpreting Inequalities in Coverage of Maternal, Newborn, and Child Health Interventions. *PLoS Medicine*, v. 10, n. 5, 2013.
- BERK, L. E. *Child Development (7 edition)*. Boston: Allyn & Bacon, 2006.
- BERLS, A. T.; McEWEN, I. R. Battelle developmental inventory. *Physical Therapy*, v. 79, n. 8, p. 776–783, 1999.
- BLACK, M. M. et al. Maternal depressive symptoms and infant growth in rural Bangladesh. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 89, n. 3, p. 951–957, 2009.
- BLACK, M. M. et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *The Lancet*, v. 389, p. 77–90, 2017.
- BLAIR, C. Developmental Science and Executive Function. *Current directions in psychological science*, v. 25, n. 1, p. 3-7, 2016.
- BORBA, M. F. Efeitos do programa Primeira Infância Melhor sobre a proficiência em matemática e português de alunos do ciclo de alfabetização. 2018. Dissertação

(Mestrado em Economia Aplicada) – UFPel, Pelotas, 2018.

BRASIL. Ministério da Cidadania. Departamento de Atenção à Primeira Infância. Manual de Gestão Municipal do Programa Criança Feliz (1ª edição). Brasília, 2019.

BRITTO, P. R. et al. Nurturing care: promoting early childhood development. *The Lancet*, v. 389, n. 10064, p. 91–102, 2017.

BRONFENBRENNER, U. *The ecology of human development*. Harvard University Press, 1979.

BROWN, C. M.; RAGLIN BIGNALL, W. J.; AMMERMMAN, R. T. Preventive behavioral health programs in primary care: A systematic review. *Pediatrics*, v. 141, n. 5, 2018.

BRUNSOM, L. *Development*. In N. J. Salkind, *Child Development*. New York: MacMillan Reference Books, 2002.

BUFFARINI, R.; BARROS, F. C.; SILVEIRA, M. F. Vaccine coverage within the first year of life and associated factors with incomplete immunization in a Brazilian birth cohort. *Archives of Public Health*, v. 78, n. 1, p. 1–8, 2020.

CALDERA, D. et al. Impact of a statewide home visiting program on parenting and on child health and development. *Child Abuse and Neglect*, v. 31, n. 8, p. 829–852, 2007.

CALLO-QUINTE, G. Maternal depression symptoms and use of child health-care services at The Pelotas 2004 Birth Cohort. *Journal of Affective Disorders*, v. 253, p. 303–307, 2019.

CAMARGO-FIGUERA, F. A. et al. Early life determinants of low IQ at age 6 in children from the 2004 Pelotas Birth Cohort: a predictive approach. *BMC Pediatrics*, v. 14, n. 308, 2014.

CHARTIER, M. J. et al. Is the Families First Home Visiting Program Effective in Reducing Child Maltreatment and Improving Child Development? *Child Maltreatment*, v. 22, n. 2, p. 121–131, 2017.

COOPER, P. J. et al. Improving quality of mother-infant relationship and infant attachment in socioeconomically deprived community in South Africa: Randomised controlled trial. *BMJ*, v. 338, n. 7701, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.b974>

COSTA, A. L. P. A. Alternativa para otimização do programa primeira infância melhor: uma análise documental. 2015. Tese (Doutorado em Educação em Ciências) – FURG, Rio Grande, 2015.

CÔTÉ, S. M. et al. A multicomponent early intervention program and trajectories of behavior, cognition, and health. *Pediatrics*, v. 141, n. 5, 2018. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3174>

DE MOURA, D. R. et al. Risk factors for suspected developmental delay at age 2 years in a Brazilian birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, v. 24, n. 3, p. 211–221, 2010.

DOYLE, O. et al. Can targeted intervention mitigate early emotional and behavioral problems?: Generating robust evidence within randomized controlled trials. *PLoS*

ONE, v. 11, n. 6, p. 1–20, 2016.

DRUGG, C. Formação e desempenho do visitador na prática socioeducativa do programa primeira infância melhor. 2011. Dissertação (Mestrado em Educação) – PUCRS, Porto Alegre, 2011.

DUBY, J. C. et al. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics*, v. 118, n. 1, p. 405–420, 2006.

DUGGAN, A. K. et al. Evaluation Healthy Start Hawaii ' s Program. *The Future Of Children*, v.9, n. 1, p. 66–90, 1999.

EICKMANN, S. H. et al. Improved cognitive and motor development in a community-based intervention of psychosocial stimulation in northeast Brazil. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 45, n. 8, p. 536–541, 2003.

ENGLE, P. L. et al. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *The Lancet*, v. 33, n. 4, p. 502–503, 2007.

FERNALD, L. C. H.; GUNNAR, M. R. Poverty-alleviation program participation and salivary cortisol in very low-income children. *Social Science and Medicine*, v. 68, n. 12, p. 2180–2189, 2009.

FERNANDES, M. et al. The INTERGROWTH-21st project neurodevelopment package: A novel method for the multi-dimensional assessment of neurodevelopment in pre-school age children. *PLoS ONE*, v. 9, n. 11, p. 1–34, 2014.

GIL, J. D. C. et al. Early childhood suspected developmental delay in 63 low-and middle-income countries: Large within-and between-country inequalities documented using national health surveys. *Journal of Global Health*, v. 10, n. 1, 2020.

HABICHT, J. P.; VICTORA C. G.; VAUGHAN J. P. Evaluation design for adequacy, plausibility and probability of public health programme performance and impact. *International Journal of Epidemiology*, v. 28, p. 10-18, 1999.

HACKMAN, D. A.; FARAH, M. J.; MEANEY, M. J. Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal research. *Nat Rev Neurosci*, v. 11, n. 9, p. 651–659, 2010.

HALLAL, P. C. et al. Cohort profile: The 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International Journal of Epidemiology*, v. 47, n. 4, p. 1048-1048, 2018.

HAMADANI, J. D. et al. Cognitive deficit and poverty in the first 5 years of childhood in Bangladesh. *Pediatrics*, v. 134, n. 4, p. 1001–1008, 2014.

HENWOOD, T. et al. Do home visiting programmes improve children's language development? A systematic review. *International Journal of Nursing Studies*, v. 109, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103610>.

HORTA, B. L. et al. Associations of Linear Growth and Relative Weight Gain in Early Life with Human Capital at 30 Years of Age. *Journal of Pediatrics*, v. 182, p. 85-91, 2017.

JANSSENS, W.; ROSEMBERG, C. The impact of a Caribbean home-visiting child development program on cognitive skills. *Economics of Education Review*, v. 39, p.

22–37, 2014.

JANUS, M.; DUKU, E. Technical report for programa primeira infância melhor: Resultados da implementação da versão adaptada para o Português do EDI no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Hamilton: McMaster University, 2012.

LEER, J. et al. A Snapshot on the Quality of Seven Home Visit Parenting Programs in Latin America and the Caribbean. Inter-american Development Bank, IDB Technical Note 1083, 79 p., 2016.

LU, C.; BLACK, M. M.; RICHTER, L. M. Risk of poor development in young children in low-income and middle-income countries: an estimation and analysis at the global, regional, and country level. *The Lancet Global Health*, v. 4, n. 12, p 916–922, 2016.

MANU, A. et al. Association between availability of children’s book and the literacy-numeracy skills of children aged 36 to 59 months: Secondary analysis of the UNICEF Multiple-Indicator Cluster Surveys covering 35 countries. *Journal of Global Health*, v. 9, n. 1, 2019.

MAUGHAN, B.; ROWE, R; MURRAY, J. Poverty and Structure. In *The Wiley Handbook of Disruptive and Impulse-Control Disorders*. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd, 2018.

McCOY, D. C. et al. Early Childhood Developmental Status in Low- and Middle-Income Countries: National, Regional, and Global Prevalence Estimates Using Predictive Modeling. *PLoS Medicine*, v. 13, n. 6, p. 1–18, 2016.

MEANEY, M. J. Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *Child Development*, v. 81, n. 1, p. 41–79, 2010.

MEJIA, A.; CALAM, R., SANDERS, M. R. A Review of Parenting Programs in Developing Countries: Opportunities and Challenges for Preventing Emotional and Behavioral Difficulties in Children. *Clinical Child and Family Psychology Review*, v. 15, n. 2, p. 163–175, 2012.

MILNER, K. M. et al. Counting outcomes, coverage and quality for early child development programmes. *Archives of Disease in Childhood*, v. 104, p. S3–S12, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315430>.

MORAIS, M. L. S.; LUCCI, T. K; OTTA, E. Postpartum depression and child development in first year of life. *Estudos de Psicologia(Campinas)*, v. 30, n. 1, p. 7–17, 2013.

NEWBORG, J. et al. Battelle Developmental Inventory. Itasca, IL: Riverside Publishing, 1988.

PEACOCK, S. et al. Effectiveness of home visiting programs on child outcomes: A systematic review. *BMC Public Health*, v. 13, n. 1, 2013.

PRADO, E. L. et al. Do effects of early life interventions on linear growth correspond to effects on neurobehavioural development? A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, v. 7, n. 10, p. 1398–1413, 2019.

RAIKES, H. H. et al. Involvement in Early Head Start home visiting services: Demographic predictors and relations to child and parent outcomes. *Early Childhood Research Quarterly*, v.21, n. 1, p. 2–24, 2006.

- RAIKES, H. H. et al. Theories of change and outcomes in home-based Early Head Start programs. *Early Childhood Research Quarterly*, v. 29, n. 4, p. 574–585, 2014.
- RAO, N. et al. Early childhood development and cognitive development in developing countries: A rigorous literature review. p. 1-100, 2014. Disponível em: <http://cerc.edu.hku.hk/wp-content/uploads/ECD-review.pdf>
- RAYCE, S. B. et al. Effects of parenting interventions for at-risk parents with infants: A systematic review and meta-analyses. *BMJ Open*, v. 7, n. 12, p. 1–20, 2017.
- RIBEIRO, F. G. et al. An empirical assessment of the healthy early childhood program in Rio Grande do Sul state, Brazil. *Cadernos de Saude Publica*, v. 34, n. 4, 2018.
- RICHTER, L. M. et al. Differential influences of early growth and social factors on young children's cognitive performance in four low-and-middle-income birth cohorts (Brazil, Guatemala, Philippines, and South Africa). *SSM - Population Health*, v. 12, 2020.
- RICHTER, L. M. et al. Investing in the foundation of sustainable development: pathways to scale up for early childhood development. *The Lancet*, v. 389, n. 10064, p. 103–118, 2017.
- ROGGMAN, L. A.; BOYCE, L. K.; COOK, G. A. Keeping kids on track: Impacts of a parenting-focused early head start program on attachment security and cognitive development. *Early Education and Development*, v. 20, n. 6, p. 920–941, 2009.
- RUBIO-CODINA, M. et al. The socioeconomic gradient of child development: Cross-sectional evidence from children 6-42 months in Bogota. *Journal of Human Resources*, v. 50, n. 2, p. 464–483, 2015.
- SAMEROFF, A. The transactional model: how children and contexts shape each other. American Psychological Association, 2009.
- SANDERS, M. R. et al. The Triple P-Positive Parenting Program: A systematic review and meta-analysis of a multi-level system of parenting support. *Clinical Psychology Review*, v. 34, n. 4, p. 337–357, 2014.
- SANIA, A. et al. Early life risk factors of motor, cognitive and language development: A pooled analysis of studies from low/middle-income countries. *BMJ Open*, v. 9, n. 10, 2019.
- SANTOS, M. D. et al. Formação em pré-natal, puerpério e amamentação: práticas ampliadas. São Paulo: Fundação Maria Cecília Souto Vidigal, 2014.
- SANTOS DOS SANOTS, G. et al. Contribuições da primeira infância melhor para o crescimento e desenvolvimento infantil na percepção das famílias. *Revista de Pesquisa: Cuidado e Fundamental*, v. 11, n. 1, p. 67–73, 2019.
- SHAFFER, D. R.; KIPP, K. *Development Psychology. Childhood e Adolescence*, 2010.
- SWEET, M. A.; APPELBAUM, M. I. Is home visiting an effective strategy? A meta-analytic review of home visiting programs for families with young children. *Child Development*, v. 75, n. 5, p. 1435–1456, 2004.
- TANAHASHI, T. Health service coverage and its evaluation. *Bulletin of the World*

- Health Organization, v. 56, n. 2, p. 295–303, 1978.
- THABET, A. A. M.; KARIM K.; VOSTANIS, P. Trauma exposure in pre-school children in a war zone. *British Journal of Psychiatry*, v. 188, p. 154–158, 2006.
- THOMPSON, R. A.; NELSON, C. A. Developmental science and the media. Early brain development. *The American Psychologist*, v. 56, n. 1, p. 5–15, 2001.
- TOMLINSON, M. et al. Thirty-Six-Month Outcomes of a Generalist Paraprofessional Perinatal Home Visiting Intervention in South Africa on Maternal Health and Child Health and Development. *Prevention Science*, v. 17, n. 8, p. 937–948, 2016.
- UN GENERAL ASSEMBLY. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development, 2015. Disponível em <https://doi.org/10.1201/b20466-7>.
- VERCH, K. Primeira Infância Melhor. Transformando a atenção aos primeiros anos de vida na América Latina: desafios e conquistas de uma política pública no sul do Brasil. Banco Interamericano de Desenvolvimento, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18235/0000814>
- VICTORA, C. G.; HABICHT, J. P.; BRYCE, J. Evidence-Based Public Health: Moving Beyond Randomized Trials. *American Journal of Public Health*, v. 94, n. 3, p. 400–405, 2004.
- VICTORA, C. G. et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: A prospective birth cohort study from Brazil. *The Lancet Global Health*, v. 3, n. 4, p. 199–205, 2015.
- YVGOTSKY, L. Interaction between learning and development in readings on the development of children. In New York: Scientific American Books, 1978.
- WACHS, T. D.; BLACK, M. M.; ENGLE P. L. Maternal depression: A global threat to children's health, development, and behavior and to human rights. *Child Development Perspectives*, v. 3, n. 1, p. 51–59, 2009.
- WALKER, S. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *The Lancet*, v. 369, p. 145–157, 2007.
- WALKER, S. P. et al. Inequality in early childhood: Risk and protective factors for early child development. *The Lancet*, v. 378, n. 9799, p. 1325–1338, 2011.
- WALLANDER, J. L. et al. Dose of early intervention treatment during children's first 36 months of life is associated with developmental outcomes: An observational cohort study in three low/low-middle income countries. *BMC Pediatrics*, v. 14, n. 1, p. 1–11, 2014.
- WESTER, V. L.; VAN ROSSUM, E. F. C. Clinical applications of cortisol measurements in hair. *European Journal of Endocrinology*, v. 173, n. 4, 2015.
- YOUSAFZAI, A. K. et al. Effect of integrated responsive stimulation and nutrition interventions in the Lady Health Worker programme in Pakistan on child development, growth, and health outcomes: A cluster-randomised factorial effectiveness trial. *The Lancet*, v. 384, n. 9950, p. 1282–1293, 2014.
- ZELAZO, P. D.; LEE, W. S. C. Brain Development An Overview. In R. M. Lerner & W. F. Overton, *The Handbook of Life-Span Development*, v. 1. New Jersey, 2010.
- ZERCHER, C.; SPIKER, D. Home visiting programs and their impact on young

children. In *Encyclopedia on Early Childhood Development*. Montreal: Centre of Excellence for Early Childhood Development, 2004.

APÊNDICE A - Descrição do programa Primeira Infância Melhor

O PIM é uma política pública transversal de ação socioeducativa para promoção do desenvolvimento integral na primeira infância. Busca orientar as famílias em vulnerabilidade social, a partir de sua cultura e experiências, em visitas domiciliares, para que promovam o desenvolvimento integral das crianças de zero a 6 anos (VERCH, 2017). O contato se baseia nos pressupostos teóricos de Vygotsky, Piaget, Bowlby, Winnicott e Brunner, acrescidos dos achados na neurociência (COSTA, 2015).

Implantado em 2003 no Rio Grande do Sul com metodologia inspirada no programa cubano Educa a tu Hijo, foi instituído como política pública em 2006 pela Lei Estadual nº 12.544. Nos anos subsequentes o programa aprimorou sua metodologia mediante adaptação cultural, inclusão de processo de monitoramento do desenvolvimento da criança e redução do número máximo de famílias atendidas por visitador, que em 2012 passou a ser de 20 (VERCH, 2017).

Os contatos com as famílias são mediados por material de apoio com registros em diversos instrumentos, que devem servir como subsídio para o acompanhamento individual das famílias e planejamento das intervenções. O método do PIM baseia-se em contatos na casa das famílias atendidas e as atividades propostas são realizadas em visitas semanais até o terceiro ano de vida, sempre com a presença do cuidador. O visitador intervém tanto junto à criança quanto à família, auxiliando na interação parental para um cuidado mais sensível e responsivo.

O método adotado vai ao encontro de evidências que apontam efeito sobre o desenvolvimento infantil quando a criança e os pais são diretamente envolvidos nas atividades de estimulação nas visitas domiciliares. Apenas compartilhar informações e aconselhar os pais é reconhecido como insuficiente.

Os eixos de sustentação do PIM são família, comunidade e intersetorialidade. A família é o local primário de socialização, onde os vínculos se estabelecem e se sustentam. O objeto de intervenção é a família e não o indivíduo de forma isolada. O PIM trabalha com as competências e o protagonismo da família (Figura 1). As comunidades, por sua vez, são entendidas como a ampliação do espaço de convivência familiar (VERCH, 2017).



Figura 1. Tecnologias de intervenção do Primeira infância Melhor para o protagonismo familiar na promoção do desenvolvimento integral na primeira infância.

Fonte: Site do PIM/SES/RS, acesso em 26/10/2020. <http://www.pim.saude.rs.gov.br>

O PIM assume como suas tecnologias de intervenção a visita domiciliar e a ludicidade. Emprega a visita domiciliar como ferramenta potente para o conhecimento da estrutura e dinâmica familiares, identificação de fatores de risco e envolvimento ativo da família no processo de estimulação da criança. O programa preconiza os seguintes aspectos na visita: currículo de intervenção amplo e semiestruturado; plano singular de atendimento; roteiro de visita domiciliar; intensidade e duração das visitas; escuta e olhar qualificados; materiais de apoio; formação contínua dos profissionais envolvidos; processo de supervisão e acompanhamento de campo (VERCH, 2017).

A modalidade de atenção do programa varia de acordo com a faixa etária da criança. Durante a gestação o atendimento é individual semanal e as gestantes participam mensalmente de encontro em grupo. Do nascimento até a criança completar 3 anos de idade o atendimento é individual semanal. Dos 3 anos até os 3 anos, 11 meses e 29 dias o atendimento é individual por três semanas e em grupo na 4ª semana do mês. Para as crianças com idade entre 4 anos e 5 anos, 11 meses e 29 dias o atendimento semanal é sempre em grupo. O programa conta com o sistema de informação Sispim, por meio do qual se gerenciam dados de crianças atendidas, gestantes, profissionais, visitantes e territórios participantes.

A estratégia de implementação do PIM é seletiva. Uma subpopulação específica, de maior vulnerabilidade social, é o foco do programa. A metodologia sugere uma

série de critérios aos municípios para seleção das famílias: inclusão em programas de transferência de renda como o bolsa família; baixa renda familiar per capita; condição precária da habitação; alta densidade domiciliar; gestante adolescente ou de alto risco; histórico de morbidade ou mortalidade infantil; crianças com mais de uma hospitalização no primeiro ano de vida; mães com diagnóstico de depressão pós-parto; cuidadores, gestantes ou crianças com deficiência; abuso de álcool ou outras drogas; membro familiar em tratamento psiquiátrico; baixa escolaridade materna ou do cuidador principal; crianças não inseridas na rede formal de educação; violência doméstica; e membro familiar em privação de liberdade (VERCH, 2017).

Pelotas aderiu ao PIM no ano de 2003. O programa está inserido no Plano Municipal de Saúde e no ano de 2015 foi aprovado no Plano Municipal de Educação. Os visitantes são bolsistas advindos de cursos universitários das áreas das ciências da saúde e das ciências humanas. Passam por um processo seletivo público, recebem treinamento intensivo inicial e participam de momentos de educação continuada ao longo de toda a permanência no programa (COSTA, 2015). Os visitantes contam com apoio de monitores e do Grupo Técnico Municipal composto por representante da Secretaria Municipal de Saúde, que coordena o programa, da Secretaria Municipal de Educação e da Secretaria Municipal de Justiça Social e Segurança.

Dentre as 4.275 crianças que compõem a coorte de nascidos vivos de Pelotas de 2015, 793 realizaram a entrevista cadastral e foram incluídas no Sispim para atendimento pelo programa. A elegibilidade considerou os critérios descritos acima, mas na prática foi heterogênea entre as diferentes comunidades devido à insuficiência de recursos do programa e ao fato de que a identificação e posterior vínculo da gestante ou da criança elegível dependia da atuação de cada visitador no dia-a-dia do trabalho na comunidade atendida.

Uma meta adicional do programa, relacionada intrinsecamente ao objetivo principal de promoção do desenvolvimento integral, é facilitar o acesso oportuno a serviços de Atenção Primária à Saúde (APS). Mais que isso, compartilhar com a APS o coordenação do cuidado, promovendo ações de prevenção, como aleitamento materno e cobertura vacinal. Devido a sua adequação metodológica, o PIM, juntamente com outras experiências brasileiras, foi a base para a construção do programa Criança Feliz implantado em escala nacional.

Vinculação com o banco de dados da Coorte Nascimentos de Pelotas de 2015

Foi realizada vinculação de dados do Sispim com dados da Coorte para estabelecer, para cada indivíduo da coorte, seu *status* em relação ao recebimento da intervenção. Para isso, as variáveis nome da criança, data de nascimento e nome da mãe foram utilizadas.

Identificou-se que das 4.275 crianças da coorte, 798 foram cadastradas no Sispim para receber a intervenção. Destas, 523 (66%) iniciaram o recebimento da intervenção no período mais sensível, antes dos 24 meses de idade, e foram acompanhadas pelo PIM por mais de 6 meses. As demais 275 (34%) crianças ingressaram no programa após os 24 meses de idade ou receberam a intervenção por período de até 6 meses.

O ingresso no programa ocorreu ainda na gestação para 157 crianças e mais 167 foram incluídas até os 6 meses de idade (Tabela 1). A falta de visitador foi registrada no Sispim como motivo da inativação da criança para 270 casos, e o ingresso em pré-escola para 111 casos (Tabela 2).

Tabela 1. Distribuição das crianças da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 que receberam o Primeira Infância Melhor segundo idade ao ingressar no programa e tempo de permanência.

Idade ao ingressar	Tempo de permanência no PIM				Total n (%)
	Até 6 meses n (%)	7 a 12 meses n (%)	13 a 24 meses n (%)	> 24 meses n (%)	
Gestação	22 (9)	48 (19)	61 (28)	26 (38)	157 (20)
0 a 6 meses	24 (9)	39 (15)	67 (30)	37 (54)	167 (21)
07 a 12 meses	14 (6)	35 (14)	35 (16)	3 (4)	87 (11)
13 a 18 meses	41 (16)	46 (18)	43 (19)	0 (0)	130 (16)
19 a 24 meses	46 (18)	68 (27)	14 (6)	1 (1)	129 (16)
após 24 meses	107 (42)	19 (7)	1 (0)	1 (1)	128 (16)
Total	254 (100)	255 (100)	221 (100)	68 (100)	798 (100)

Fonte: Sistema de Informação do Primeira Infância Melhor (Sispim). Acesso em 03/11/2020.

Tabela 2. Motivos registrados no Sispim para inativação das crianças da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 que receberam o Primeira Infância Melhor.

Motivo para inativação da criança	n	%
Falta de visitador para atender a família	270	34
Ingresso em pré-escola	111	14
Motivo não identificado	106	13
Família não atendeu mais o visitador	85	11
Família relatou não querer mais participar	72	9
Mudança de endereço	71	9
Mãe começou a trabalhar e preferiu sair do programa	41	5
Criança atingiu limite de idade	23	3
Mudança de município	19	2
Total	798	100

Fonte: Sistema de Informação do Primeira Infância Melhor (Sispim). Acesso em 03/11/2020.

APÊNDICE B - Formulário de coleta de dados do Sistema de Informação do Primeira Infância Melhor

1. Nome da criança:
2. Nome da mãe:
3. Data de nascimento da criança:
4. Comunidade de Residência:
5. Endereço:
6. Data de ingresso no programa (gestante ou criança):
7. Idade gestacional ou da criança no ingresso:
8. Data de saída do programa:
9. Motivo da saída:
10. Período no qual a criança foi acompanhada com monitoramento do desenvolvimento infantil:
11. Data da coleta (acesso ao sistema):

2. ALTERAÇÕES NO PROJETO DE PESQUISA

Na ocasião da qualificação do projeto foram incorporadas relevantes sugestões da banca examinadora, dentre elas: usar como medida do desfecho de desenvolvimento infantil unicamente o escore *Battelle* aos 4 anos de idade (incorporada nos artigos 1 e 3); testar formalmente a modificação do efeito do PIM sobre o desenvolvimento infantil segundo a posição socioeconômica da família (incorporada no artigo 1); usar o tempo de permanência da família no programa para avaliar efeito dose-resposta (incorporada nos artigos 1 e 2); e usar variáveis coletadas no acompanhamento pré-natal da coorte de 2015 como potenciais preditores do desenvolvimento infantil (incorporada no artigo 3).

Após a qualificação do projeto de pesquisa, alterações adicionais foram promovidas. No artigo 1 da tese, o conjunto de análises previamente proposto para responder ao objetivo de “*mensurar o quanto o efeito do PIM reduziu a desigualdade relativa, associada à posição socioeconômica, no desenvolvimento infantil em toda a coorte de 2015*” não foi executado. O motivo foi a ausência de efeito do programa sobre o desenvolvimento infantil para o grupo tratado como um todo. Foi observado efeito apenas para um subgrupo relativamente pequeno, com início da intervenção durante a gestação.

Ainda no artigo 1, a definição da intervenção PIM foi alterada. Optamos por avaliar o efeito do PIM primeiramente para todo o grupo que o recebeu (com ingresso em qualquer momento até os 4 anos de idade, e permanência por qualquer duração). Posteriormente, estratificamos este grupo entre crianças cujo ingresso ocorreu durante a gestação e crianças cujo ingresso ocorreu após o nascimento. Tal estratificação permitiu investigar formalmente a modificação do efeito do programa segundo o momento de ingresso, dado que os dois grupos intervenção gerados não mais seriam parcialmente sobrepostos, e sim independentes.

No artigo 2, previamente ao início das análises foram adicionados dois desfechos: número adequado de consultas de pré-natal; e visita à dentista no primeiro ano de vida. Além disso, para assegurar que a intervenção sempre antecederesse os desfechos, primeiramente examinamos o efeito do PIM com ingresso em qualquer momento até os 6 meses de idade sobre desfechos ocorridos após os 6 meses de idade, e posteriormente examinamos o efeito do PIM de acordo com início na gestação (sobre todos os desfechos avaliados) ou após o nascimento até os 6 meses de idade (sobre desfechos ocorridos após os 6 meses de idade).

Ainda no artigo 2, optou-se por dicotomizar todos os desfechos de uso de serviços preventivos de saúde com base em critérios recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil, e por dicotomizar todos os desfechos de uso de serviços de recuperação da saúde com base na literatura e na distribuição destas variáveis na coorte de 2015.

Nos artigos 1 e 2, a covariável "*Irmão mais velho recebeu o PIM*" não foi empregada da forma prevista no projeto de pesquisa - como critério de exclusão. A mesma foi tratada como fator de confusão, sendo incluída no cálculo do escore de propensão e na análise de balanceamento. Esta alteração visou reduzir perda amostral e aproveitar o potencial da variável enquanto *proxy* de elegibilidade ao PIM na vida real do programa em Pelotas, a fim de reduzir confusão residual.

No artigo 3 foi ampliado o número de potenciais preditores do desenvolvimento infantil de 11 (previsto no projeto de pesquisa) para 27 (descrição detalhada nos materiais suplementares do artigo 3). Adicionalmente, foram incorporadas análises exploratórias com abordagens estatísticas não previstas no projeto de pesquisa. Para validação externa, não foi empregada validação cruzada, mas dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004. Além disso, a amostra não foi restrita às participantes acompanhadas no pré-natal, uma vez que o pacote *Ctree* do software R possui mecanismo de imputação de missings (*surrogate splits*), o que permitiu a entrada de variáveis medidas no pré-natal (com maiores proporções de dados faltantes) em conjunto com variáveis medidas em acompanhamentos posteriores, sem redução do tamanho da amostra analítica.

Os modelos preditivos do artigo 3 foram rodados com o desfecho na forma contínua, e não na forma dicotômica prevista no projeto. Por fim, a avaliação da cobertura e do foco do PIM não foi baseada em instrumento dicotômico que separasse um grupo que deveria receber o programa de um grupo que não deveria. Esta baseou-se em decis de escore de vulnerabilidade para desenvolvimento infantil, gerado a partir dos preditores identificados pela árvore de inferência condicional. Em observância ao objetivo do artigo, tal avaliação de cobertura e foco considerou somente o grupo que ingressou no PIM durante a gestação.

3. RELATÓRIO DOS TRABALHOS DE CAMPO

FIELDWORK REPORT

No percurso do doutorado foram realizadas duas diferentes atividades de campo: extração de dados do Sistema de Informação do PIM (SISPIM) e vinculação destes com o banco de dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015; e participação na coleta de dados do acompanhamento dos 6-7 anos de idade da coorte de 2015. A tese utilizou dados dos acompanhamentos desde o pré-natal até os 4 anos de idade, mas devido ao calendário do curso e da coorte de 2015, o doutorando participou do trabalho de campo dos 6-7 anos de idade. Segue descrição das duas atividades de campo realizadas:

1) Extração de dados do SISPIM e sua vinculação com o banco de dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015.

O objetivo da atividade foi mensurar, para cada indivíduo participante da coorte de 2015, sua situação quanto ao recebimento da intervenção PIM. E ainda, mensurar o recebimento da intervenção por irmão/irmã mais velho(a) filho(a) da mesma mãe da criança da coorte. Primeiramente foram realizadas reuniões com as equipes gestoras do PIM (municipal e estadual), a fim de apresentar um projeto preliminar da pesquisa, obter autorização oficial para acesso ao SISPIM e conhecer com profundidade os campos existentes nos formulários do sistema de informação.

Após, foi elaborado o formulário de coleta de dados (APÊNDICE B do projeto da tese), e obtidas aprovações dos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas e da Escola de Saúde Pública do Rio Grande do Sul. Uma vez obtidos o perfil e a senha de acesso ao SISPIM, o doutorando foi treinado para extrair os dados, durante dois turnos (8 horas), pela digitadora responsável pela alimentação do SISPIM na Secretaria Municipal de Saúde de Pelotas. Na ocasião, os pontos fortes e fracos dos dados registrados foram discutidos, o que orientou a escolha das variáveis passíveis de análise.

Procedeu-se a extração de dados do SISPIM em duas etapas. Para cada criança da coorte de 2015, foi realizada busca exaustiva no SISPIM, guiada pela data de nascimento (campo determinístico nas buscas) e pelos nomes completos da criança e da mãe (busca manual sensível, checando duplamente os casos nos quais uma letra ou um sobrenome não coincidiam). As crianças nascidas em 2015 que receberam o PIM em Pelotas, mas que não pertencem à coorte de 2015 (ex. família passou a residir em Pelotas após o nascimento da criança), foram duplamente

checadas. Posteriormente à identificação das crianças da coorte de 2015 que receberam a intervenção, foi realizada busca exaustiva no SISPIIM por irmão/irmã mais velho(a) filho(a) da mesma mãe que tenha recebido o programa, com base nos nomes das mães das crianças da coorte de 2015.

Realizadas as vinculações das 797 crianças da coorte de Pelotas de 2015 que receberam o PIM, e identificadas as 313 crianças da coorte cujo irmão/irmã mais velho(a) filho(a) da mesma mãe recebeu a intervenção, as seguintes variáveis foram agregadas ao banco de dados da coorte e seu dicionário de dados elaborado: recebeu PIM; recebeu PIM na gestação; idade em meses ao ingressar no PIM; permanência em meses no PIM; número de diferentes visitantes recebidos; motivo para inativação do PIM; irmão mais velho recebeu PIM.

2) Acompanhamento dos 6-7 anos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015.

Considerando o calendário do curso de doutorado iniciado em 2019 e a programação dos acompanhamentos da coorte de 2015, o doutorando participou do trabalho de campo no acompanhamento dos 6-7 anos de idade. Na preparação do campo, o doutorando foi responsável pela construção da tabela de referência para as categorias da variável ocupação, e revisou todo o questionário a ser aplicado às mães juntamente com os demais colegas doutorandos e supervisores.

Ao longo de todo o período no qual o trabalho de campo esteve ativo (aproximadamente 12 meses), atuou na identificação de inconsistências nos registros das respostas ao questionário, sua organização em planilhas, gestão de buscas por correções junto às entrevistadoras, e limpeza de tais inconsistências no banco de dados preliminar.

Do início do mês de março de 2022 até o término do mês de junho de 2022, o doutorando realizou supervisão presencial ao trabalho de campo em escala intensiva. Em cada plantão foi responsável por tomar decisões, contribuindo para o bom andamento do campo, e enviar relatórios diários para os coordenadores do estudo, além de outras atividades de rotina como descarrego diário de dados para o banco de dados preliminar.

FIELDWORK REPORT

During the course of the doctorate, two different fieldwork activities were carried out: data extraction from the PIM's Information System (SISPIM) and linkage of them with the database of the 2015 Pelotas Birth Cohort; and participation in data collection of the 6-7 years follow-up of the 2015 cohort. The thesis used data from the prenatal assessment until the follow-up at age 4-years, but due to the doctoral course calendar and the 2015 cohort follow-up schedules, the doctoral student participated in the fieldwork of age 6-7 years follow-up. Bellow follows a description of the two field activities carried out:

1) Data extraction from SISPIM and linkage with the database of the 2015 Pelotas Birth Cohort.

The aim of this activity was to measure, for each individual participating in the 2015 cohort, their status regarding receipt of the PIM. Also, it aimed to measure the receipt of the intervention by any older brother/sister from the same mother as the cohort child. Firstly, meetings were held with the PIM management teams (municipal and state levels) in order to present a preliminary research project, obtain official authorization to access SISPIM, and increase knowledge about fields available in the information system forms.

Afterwards, a data collection form was elaborated (APPENDIX B of the research project), and approvals from the Research Ethics Committees of the Federal University of Pelotas Faculty of Medicine and of the State of Rio Grande do Sul School of Public Health were obtained. Once the access to SISPIM were obtained, the doctoral student received an 8 hours training, to extract data from SISPIM, by the staff responsible for feeding the SISPIM at the Pelotas Municipal Health Department. At the time, the strengths and weaknesses of the recorded data were discussed, which guided the choice of variables that could be analyzed.

Data were extracted from SISPIM in two stages. For each child in the 2015 Pelotas cohort, an exhaustive search was carried out in SISPIM, guided by the date of birth (treated as deterministic field) and by the child's and mother's full names (sensitive manual search, double-checking the cases in which a letter or a last name did not match). Children born in 2015 who received PIM in Pelotas, but did not belong to the 2015 cohort (i.e., family moved to Pelotas after the child's birth), were double-

checked. After identifying children from the cohort who received the intervention, a second exhaustive search was carried out in SISPIIM looking for older brother/sister born to the same mother who received the program, based on the names of mothers of children in the 2015 cohort.

After identifying 797 participants of the 2015 cohort who received PIM, and 313 cohort participants whose older brother/sister from the same mother received the intervention, the following variables were added to the database of the cohort, and a data dictionary elaborated: received PIM; received PIM during pregnancy; age in months when enrolled in PIM; duration in months of staying in PIM; number of different home visitors received; reason for PIM visits stopping; older sibling received PIM.

2) Follow-up at age 6-7 years in the 2015 Pelotas Birth Cohort.

Considering the calendar of the doctoral course starting in 2019, and the follow-up schedule of the 2015 cohort, the doctoral student participated in the fieldwork of the 6-7 years follow-up. During fieldwork planning, the doctoral student was responsible for building a reference table for response categories of the “*occupation*” variable, and reviewed the entire questionnaire to be applied to the mothers along with fellow doctoral students and supervisors.

During the whole period of fieldwork (approximately 12 months), he screened inconsistencies in the recorded answers to the questionnaire, organized them in tables, managed searches for corrections with interviewers, and cleaned up resolved inconsistencies in the preliminary database.

From the beginning of March 2022 until the end of June 2022, the doctoral student carried out in-person supervision of the fieldwork on an intensive schedule. In each supervision shift, he was responsible for making decisions, contributing to the smooth running of the fieldwork, and send daily reports to the study coordinators, in addition to other routine activities such as daily downloading of the preliminary database.

4. ARTIGO ORIGINAL 1

Publicado na revista "*BMJ Global Health*" em Janeiro de 2022

Effectiveness of a large-scale home visiting programme (PIM) on early child development in Brazil: quasi-experimental study nested in a birth cohort

Eduardo Viegas da Silva ^{1,2,3}, Fernando Pires Hartwig,¹ Fernando Barros,¹ Joseph Murray ^{1,2}

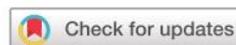
To cite: Viegas da Silva E, Hartwig FP, Barros F, *et al*. Effectiveness of a large-scale home visiting programme (PIM) on early child development in Brazil: quasi-experimental study nested in a birth cohort. *BMJ Global Health* 2022;**7**:e007116. doi:10.1136/bmjgh-2021-007116

Handling editor Sanni Yaya

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007116>).

Received 6 August 2021

Accepted 16 December 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil
²Human Development and Violence Research Centre (DOVE), Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

³State Health Surveillance Centre of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence to

Professor Joseph Murray; j.murray@doverresearch.org

ABSTRACT

Background A large-scale parenting programme with weekly home visits (Primeira Infância Melhor (PIM)) has been implemented in the south of Brazil for nearly two decades, but lacks evaluation of its effects on early childhood development (ECD). This quasi-experimental study aimed to assess the effects of PIM in real-life settings within a population-based birth cohort study.

Methods Data from the 2015 Pelotas Birth Cohort Study and the state programme information system were linked to identify study children who received PIM. Propensity score matching was used to create a comparable control group (using one-to-one matching) to estimate the effect of PIM on ECD measured at age 4 years. First, the impact of any enrolment in PIM was evaluated; then the intervention group was stratified according to whether enrolment occurred during pregnancy or after birth. Double adjustment was applied in linear regression to analyse child development scores, and Poisson regression for delayed development (below the 10th percentile of whole cohort). Effect modification due to family income was explored.

Results There was no evidence that any enrolment in PIM (601 pairs) by age 4 years was associated with child development. However, PIM starting during pregnancy (estimated for 121 pairs) predicted 60% lower prevalence of delayed development (prevalence ratio=0.40; 95% CI 0.18 to 0.89), compared with the control group. There was strong statistical evidence ($p=0.02$, test of interaction) that the effect of PIM starting in pregnancy was larger than when starting after birth (480 pairs). The effect of PIM starting during pregnancy was not modified by family income at birth.

Conclusions In a real-life setting, PIM was effective only when starting during pregnancy. A higher-quality programme might be more effective with a broader population.

INTRODUCTION

Adequate early childhood development (ECD) is essential to realise full human potential over the life course.¹ It acts as a strong predictor of school performance, productivity, income and physical and mental health

WHAT IS ALREADY KNOWN?

- ⇒ Adequate early childhood development (ECD) is a strong predictor of school performance, adult income and physical and mental health.
- ⇒ Vast numbers of children in low-income and middle-income countries (LMICs) do not reach their developmental potential.
- ⇒ Researcher-implemented home-visiting programmes appear to have moderate to large effects on ECD in LMICs, but the effects of implementation at scale in real-life settings remain unclear.

WHAT ARE THE NEW FINDINGS?

- ⇒ Based on a large Brazilian birth cohort, no overall effects on ECD were found of a large-scale home-visiting programme (Primeira Infância Melhor) starting anytime up to age 4 years in real-life settings.
- ⇒ There was evidence for differential effects according to the timing of enrolment. Initiation during pregnancy was associated with improved ECD, but not initiation after birth.

WHAT DO THE NEW FINDINGS IMPLY?

- ⇒ This study highlights the need for improved implementation and better targeting mechanisms to actively search for and include pregnant women most at need of support.

in adulthood.^{2–6} Given greater brain plasticity and sensitivity to environmental stimuli in the first 1000 days of life, supporting ECD in this period is a foundation of sustainable and thriving societies.⁷ However, it has been estimated that 43% of children under 5 years of age in low-income and middle-income countries (LMICs) are at risk of not reaching their developmental potential,⁸ and in many countries, there has been little or no progress in supporting improved development over recent years.⁹

There are marked socioeconomic differences in ECD both within and between countries,¹⁰ which is one key mechanism through which poverty and health inequities transmit across generations. Such development inequalities are already detectable in the first year of life, and then widen over the course of childhood.^{11 12} Reducing these gaps is, therefore, a primary aim of early interventions geared to support vulnerable families in providing nurturing care. Given the scale of the challenge in many LMICs, and lack of resources, there is a need for affordable interventions that can be delivered by non-professionals to support nurturing care and ECD at scale.

Evidence, mostly from researcher-implemented interventions in smaller-scale randomised clinical trials (RCTs), suggests that parenting programmes with home visits have a moderate to large effect on ECD in LMICs when rigorously implemented with an appropriate curriculum.^{13–17} On a larger scale, an RCT that evaluated the impact of an early childhood stimulation programme conducted in Bangladesh (N=2425) reported implementation challenges and showed an effect of 0.08 SD for cognitive development and 0.14 SD for language development, which were smaller than those found in other smaller-scale and higher-fidelity assessments.¹⁸ Some studies have suggested that the effects may be particularly pronounced when interventions are initiated in pregnancy, thereby increasing family engagement in the programme and supporting preparatory learning of parenting skills and parent–child attachment.^{19–21} However, the strength of evidence on the differential impact of initiation during pregnancy is low, as studies have not been designed primarily to answer that question. Moreover, rapid brain development for different sensory and cognitive systems extends well into the post-natal period.

The effects of real-world implementation of parenting programmes at scale have rarely been evaluated. Results from researcher-led interventions in RCTs are difficult to generalise, given the challenges of implementation with the same intensity and fidelity to content in real-world settings. Moreover, even when researchers have minimal involvement in intervention delivery and implementation, the presence of a research team tends to affect the rigour of assessment of eligibility criteria, training for service delivery and behaviour of programme managers,²² which means that the results may not precisely translate to real-world settings. Other factors, such as the ‘dose’ of intervention received by the target population, and its characteristics and environment, are also likely to differ in RCTs, compared with real-world conditions. Hence, high-quality quasi-experimental studies that allow evaluation of intervention effects under routine conditions are essential for considering the effectiveness of large-scale application of interventions. Their findings need to be combined with evidence from efficacy trials, for public health decision making.

A large-scale parenting home-visiting programme, the Primeira Infância Melhor (PIM), was implemented as

public policy in the state of Rio Grande do Sul (southern Brazil) in 2003. In total, this programme has now supported over 240 000 children and 58 000 pregnant women, and is a model for the Criança Feliz home-visiting programme, now implemented throughout Brazil, which is one of the largest ECD programmes worldwide. However, there are still no published evaluations of the effect of PIM or Criança Feliz on ECD in quasi-experimental longitudinal studies or RCTs. Previous ecological studies suggested the existence of associations between PIM and reduced child mortality from external causes²³ and reductions in school violence.²⁴ One cross-sectional study with a sample of 571 children found no differences in ECD between PIM intervention and control groups.²⁵ To support further planning of PIM and inform policies on similar interventions in LMICs, the current longitudinal, quasi-experimental study based on preintervention characteristics affecting selection into the intervention, and postintervention tests of ECD, aimed to assess the effects of PIM on ECD in real-life settings within a population-based birth cohort.

METHODS

Design and participants

A quasi-experiment was conducted, nested in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Pelotas is a city in southern Brazil, with around 340 000 inhabitants. All hospital-delivered children live-born in Pelotas between 1 January 2015 and 31 December 2015, whose mother lived in the urban area of the city, were eligible for inclusion in the study. Out of the 4333 eligible live births, 4275 were assessed at birth (response rate 98.7%). All these children and their mothers were invited to follow-up assessments at 3, 12, 24 and 48 months; the 4-year follow-up was conducted in a university research centre, while the earlier postnatal visits were conducted in the children’s homes. Further information about the 2015 Pelotas Birth Cohort is available elsewhere.²⁶ At 4 years, when the main outcome data for the current analyses were collected, 4010 participants were assessed (mean age=3.8 ± 0.2 years), and 67 participants were identified as having died (giving a total follow-up rate of 95.3% of the original cohort).

Primary data from the cohort and secondary data from the state PIM information system were linked based on municipality (Pelotas), child’s date of birth, child’s name and mother’s name. The data collected from the PIM information system were age at admission, length of stay in the programme, reason for withdrawal from PIM, number of different visitors who accompanied the child (carried out home visits) throughout their participation in the programme, and involvement of any older sibling in the programme. PIM funding depends on the number of children registered by the municipality, so it is unlikely that children receiving the intervention were not registered.

The mothers and interviewers were blind to the hypotheses of this study. The assessors of child development

were not aware of the child's participation in PIM, or of the aim of the current study to evaluate the impact of PIM. The linkage of databases was carried out without any involvement of the assessors who collected information about the outcome and the potential confounders at cohort follow-ups.

Intervention

PIM was first implemented in Pelotas in 2003, and is managed by the Municipal Health Department with direct support from the State Health Department, which developed the programme. It aims to enhance sensitive and responsive caregiver-child interactions through engagement in age-appropriate play activities, along with provision of information for nurturing care and facilitating access to health and social services. Weekly home visits (45–60 min) are made by trained health, education and social science undergraduate students, selected by the health authority to work with children and their caregivers in this role; additional group activities are used with 3–5 years. Visitors are selected via a process including an initial 60-hour training period (selection takes place partly during this training period), and then selected visitors receive ongoing weekly training. Each visitor serves a maximum of 17 families with a maximum weekly workload of 30 hours. They receive scholarship support in this role from the Municipal Health Department (not from their university), for a maximum duration of 2 years. They are directly supervised by a monitor responsible for up to eight visitors, with whom they discuss the families' care plan based on programme materials and conduct joint home visits using an observation guide to assess the quality of the visit and provide feedback. The monitors are visitors who, after a period of fieldwork with families, are identified by the municipal management group as having a profile for team leadership, and are hired with the same type of contract as the visitors. Home visits involve listening to the family, reviewing the activities of the last week, conducting a playful activity aimed at stimulating child development and planning activities for the next week. Information on child health and nutrition is also provided, and referrals to healthcare services or social assistance are made as necessary. Routine assessments of the child's development are made every 3 months.²⁷

PIM focuses on families with greater social vulnerability, although no objective eligibility tool was used. The families included were those identified by visitors and municipal staff as vulnerable during day-to-day work, or those indicated by healthcare services or even by previously assisted families. Inclusion also depended on resources available and the family's agreement to participate. The families of children enrolled in PIM were mostly of low socioeconomic status: 34% and 29%, respectively, belonged to the poorest and second poorest quintiles of family income at birth. Additionally, 54% of PIM mothers had eight or less years of education, compared with 27% of the mothers of children who did not receive the intervention (online supplemental table 2). Nonetheless,

from a population perspective, PIM was not applied to all those who would be considered to be priorities for programme eligibility: 67% of all the children in the cohort in the lowest quintile of family income at birth were not included in PIM. The relatively low coverage of the programme among those in need made it possible to apply the quasi-experimental method used in this study.

We examined the intervention defined in two different ways according to timing of enrolment. First, we examined the impact of any enrolment in PIM: all children enrolled in the programme from any age up to 4 years were considered as having participated in PIM. Second, we examined the impact of participating in PIM according to whether families were enrolled during the mother's pregnancy (with the focal study child) or after birth.

Outcome

Child development was measured at age 4 years using the screening version of Battelle's Developmental Inventory (BDI). This instrument consists of 96 items divided in five domains of neurodevelopment (personal-social, adaptive, motor, communication and cognitive) for children ranging in age from birth to 8 years.²⁸ This had previously been translated to Brazilian Portuguese and was adapted to form a reduced 66-item instrument (using all items for each age level from birth to 4–5 years of age, but excluding items for older ages).²⁹ BDI was applied by trained interviewers who were supervised by child development psychologists. The instrument was divided into 13 questions for the mothers (applied first) and 53 items or fewer that were directly applied to or observed among the children (without the mother's presence in the room). After applying the items assessing milestones for children aged 4–5 years and 3–4 years, which are unconditionally applied to all children, the evaluation continued with application of items relevant to younger ages (first ages 2–3 years, then younger). The evaluation (each domain) terminated when the child achieved the maximum score (2) for two consecutive items. At that point, items referring to lower-difficulty (younger age) skills were automatically scored as two points.

A total development score ranging from 0 to 132 and scores for each subdomain were standardised based on their distribution in the study sample. Children with a development score <50 were excluded because they were considered to have a severe mental deficit. The total score (after exclusion of children scoring <50) was also dichotomised to define a group with low developmental score, using the cut-off point for the 10th percentile; this identified children whose developmental score did not surpass that expected of children aged 30 months.

For age 4 years, the BDI instrument presents good validity for predicting later development.³⁰ Quality control was performed in the current study for 200 randomly selected children, through use of videos recording the application of the instrument to the child. The total score calculated, based on the coding by trained interviewers, showed strong agreement with the total score calculated

from coding by senior psychologists who observed the videos, taking into account the application environment, the interviewers' approach and the children's responses (kappa statistics indicated strong or excellent agreement for all the domains analysed).

Statistical analysis

After linking databases and identifying children in the cohort who received the PIM programme, propensity scores (PS) were calculated³¹ for the probability of participation in PIM. Subsequently, we matched each child who received PIM to one participant from the pool of potential controls based on their PS, to subsequently estimate the effect of PIM on child development. Altogether, 27 covariates (details of measurements are presented in online supplemental box 1) were used in order to estimate the PS using logistic regression, in which participation in PIM was the dependent variable. First, covariates weakly associated ($p < 0.20$) with both the intervention and the outcome were used to estimate a preliminary PS and balance was examined. Any additional covariates that were imbalanced after this initial matching were then included in a new logistic regression model (along with the originally included covariates) to improve balance. Individuals with missing data for any covariate used in this logistic model were excluded from the analytical sample, given imputation methods would be difficult to operationalise in paired analysis with double adjustment (further adjustment of covariates in final estimates of the effects of PIM on study outcomes). The covariate with the highest percentage of missing data (couple's relationship quality: 17.5%) was not included in the PS calculation, in order to reduce losses.

All potential confounders were measured from maternal reports during the perinatal assessment, except for the following: main caregiver until the child reached 3 months of age; depressive maternal symptoms and the couple's relationship quality, which were measured at the 3-month assessment; childcare attendance, which was measured at the 2-year assessment; and neighbourhood violence, which was measured at the 4-year assessment. Having an older sibling who had received PIM was included as a covariate to reduce residual confounding, since families previously involved in the programme, but whose study child (from the 2015 birth cohort) did not receive the intervention, were considered to provide robust controls against self-selection bias.

PS distribution curves were compared for groups that received and did not receive PIM, for an initial assessment of the plausibility of adequate matching. PS matching was performed without replacement, starting with individuals in the intervention group with the highest PS value. After matching, covariate balance was assessed for all 27 covariates, considering a standardised mean difference of 0.1 as a maximally acceptable difference between groups.³²

Analyses of the BDI score were based on linear regression. Analyses of the dichotomous indicator of 'belonging to the group below the 10th percentile' used Poisson

regression for direct estimation of prevalence ratios.³³ In both analyses, the matched pairs were treated as clusters, through the 'survey' command. This allowed straightforward additional adjustment for covariates in the outcome regression, thus enabling 'double adjustment' for covariates included as predictors in estimating the PS, which were all prognostically important factors. In view of the matching process, the results can be interpreted as the mean causal effect of the PIM in the intervention group (ie, the causal effect in the treated group).

We initially analysed any enrolment in PIM, to evaluate the whole programme as implemented in the population (including families enrolled at any time between pregnancy and child age 4 years). Afterwards, the intervention group was stratified according to whether families enrolled in PIM during or after pregnancy, and separate effects were estimated for these different enrolment times. For these stratified analysis, children who did not receive PIM were randomly divided proportionally to the number of individuals in each intervention subgroup (PIM starting during or after pregnancy). Covariate balance between the two randomly generated non-PIM groups was examined to assess their interchangeability. For each stratum of the intervention group (enrolled during pregnancy or after birth), the steps described above for matching and analysis were conducted separately. For the stratum with initiation of PIM after birth, the same set of 27 covariates was used in the analysis. For the stratum starting during pregnancy, 15 covariates were selected for analyses. These were all potential confounders that were not on the causal pathway of the effect of PIM starting during pregnancy on ECD (online supplemental box 1). Cochran's Q heterogeneity χ^2 test was used to examine modification of the effect of PIM according to the timing of intervention initiation.

To investigate the programme's potential to reduce inequalities in child development, effect modification according to family income quintile at birth was explored in double-adjusted analysis with low BDI (below the 10th percentile) as an outcome—in situations where significant main effects were found in the primary analyses. All analyses were conducted using Stata V.15.1.

Patient and public involvement

The public was not involved in the design or conduct of our research. The municipal and state management of the PIM was involved in the planning of this evaluation. The results are being disseminated and discussed with those responsible for implementing the programme, to improve its impact.

RESULTS

Out of 4275 children in the cohort, 797 were enrolled in PIM at any point up to their fourth birthdays. Of the whole cohort, 3190 children (74.6%) were included in the analytic sample, of whom 601 were enrolled in PIM. The one-to-one matching process based on PS was performed

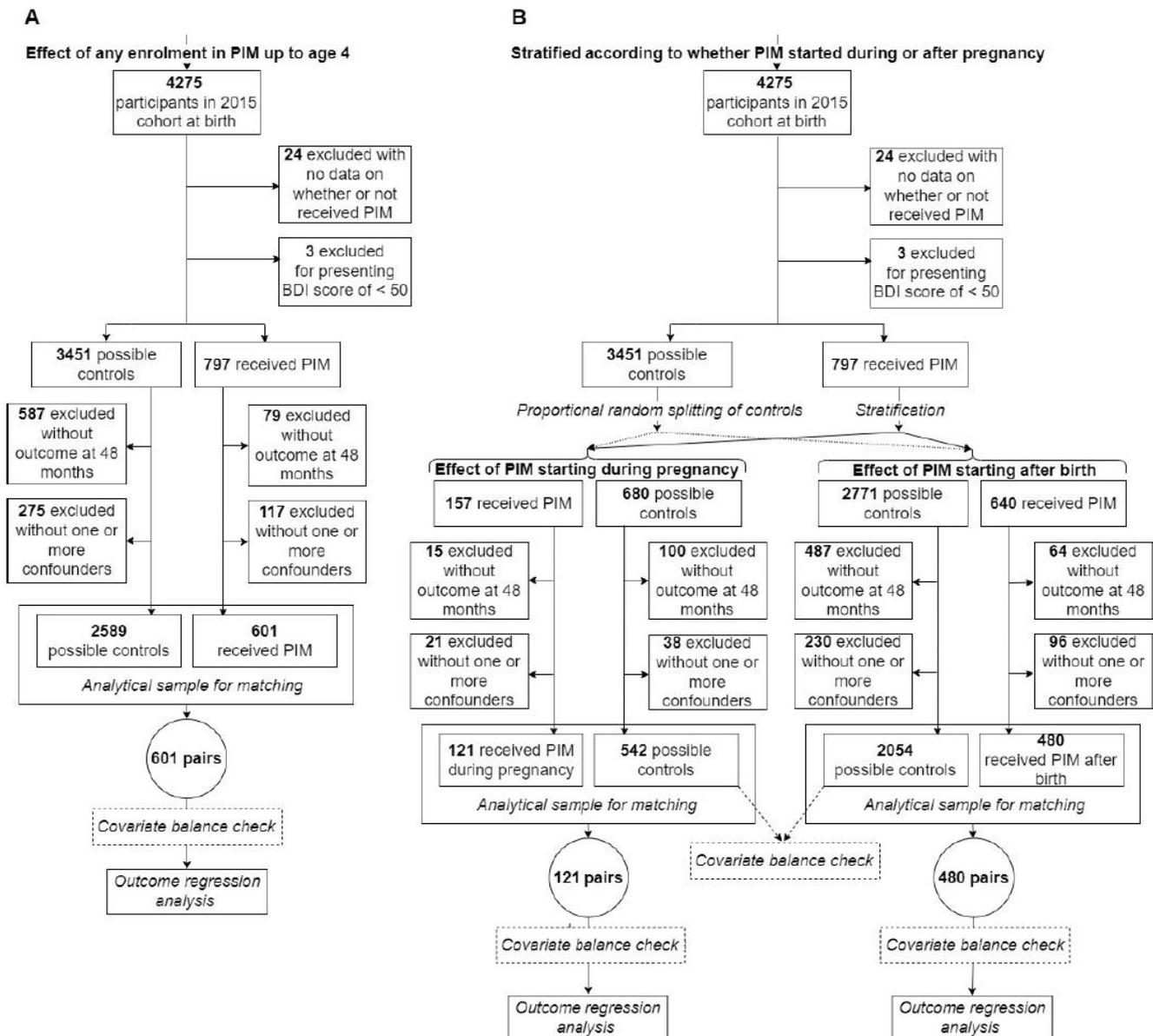


Figure 1 Flow chart showing numbers of children for whom propensity scores were calculated, numbers of children in matched analyses and reasons for exclusion, separately for estimation of both the effect of any enrolment in *Primeira Infância Melhor* (PIM) (A), and the effect of PIM stratified according to whether enrolment occurred during or after pregnancy (B). BDI, Battelle's Developmental Inventory.

using that sample. **Figure 1** presents a flow chart of the study analyses, which shows that most exclusions from the analytic sample were due to lack of outcome or covariate data. The excluded sample had somewhat lower socioeconomic status, but exclusions were not associated with receiving PIM (online supplemental table 1). Pregnancies were not planned by the family in 49% of the cases and 13% of mothers were under 20 years of age at birth (online supplemental table 1). Among children enrolled in PIM, 53% were enrolled up to age 12 months, and the duration of receiving the programme ranged from 3 to 42 months with a median of 12 months. The main reasons registered for withdrawal from the programme were lack of an available visitor (34%) and the family choosing to

leave (25%) (online supplemental table 9). A high turnover of visitors for each child was recorded: among the 354 children enrolled in PIM at any time up to age 4 years and remaining in the programme for 12 months or more, 66% received the intervention from two or more visitors, and 65% of those 91 children who remained in the programme for 24 or more months received it from three or more visitors (see also online supplemental table 10). The total BDI score ranged from 56 to 131 points (mean=113.4; SD=8.8). Children with scores below the 10th percentile had scores less than or equal to 103 points, which is equivalent to a developmental age of 30 months, although the children were aged, on average, 46 months at assessment.

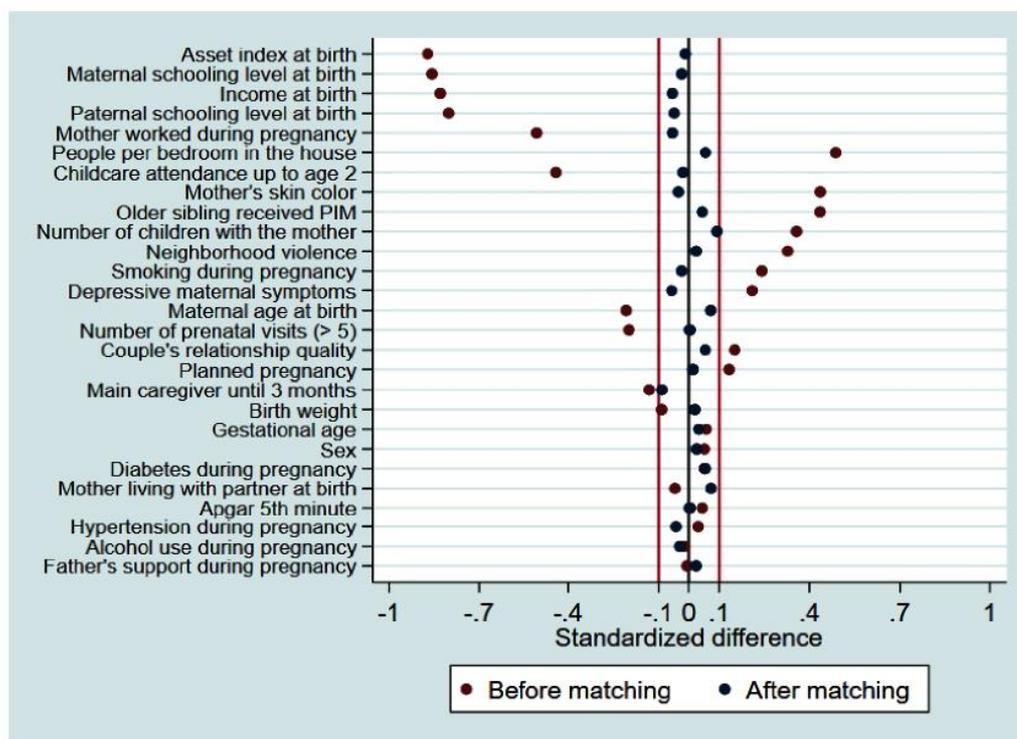


Figure 2 Standardised mean differences for potential confounders before and after propensity score matching in the analysis on any enrolment in Primeira Infância Melhor (PIM).

Estimation of effects of any enrolment in PIM

Figure 2 compares standardised mean differences of 27 confounders between PIM children (enrolled at any time) and the pool of potential controls (before PS matching, red dots in Figure) and matched controls (after PS matching, blue dots in Figure). The distribution of the PS for the PIM and potential control group (online supplemental figure 1) enabled matching of almost all PIM children to a control with a very similar PS, although for a few PIM children with very high PS, only controls with slightly lower PS were available. After matching, standardised mean differences between the PIM and the comparison group were less than 0.1 for all 27 covariates (see also online supplemental table 3).

Comparing PIM children (enrolled at any time) with matched controls, there was not strong statistical evidence that PIM affected child development measured at age 4 years (table 1). For example, with double adjustment, the effect of PIM on the total BDI score was estimated as almost exactly zero ($\beta=0.02$; 95% CI -0.09 to 0.13).

Effect modification of PIM according to enrolment during or after pregnancy

Next we compared the effects of PIM between families who were enrolled during pregnancy and those enrolled afterwards, in tests of interaction. This necessitated matching separately for each group to estimate the effects in each of them separately. Considering the 480 children who were enrolled in PIM after birth, matching yielded a good balance for all 27 covariates (online supplemental

figure 4 and table 5)). For the 121 children whose families were enrolled in PIM during pregnancy, matching yielded good balance for most but not all covariates (online supplemental figure 6 and table 6), thus emphasising the need for double adjustment when analysing the effect of PIM starting during pregnancy.

In double-adjusted analysis, the test of interaction effect based on intervention timing (enrolment during or after pregnancy) was $p=0.08$ for the overall child development score and $p=0.02$ for low child development score, that is, below the 10th percentile. PIM starting during pregnancy was associated with 0.19 SD (95% CI -0.02 to 0.40) higher development scores at age 4, and with 60% lower prevalence (prevalence ratio=0.40; 95% CI 0.18 to 0.89) of having a low development score, that is, below the 10th percentile. In contrast, for PIM starting after birth, there was no strong statistical evidence of association with child outcomes (table 2). Exploratory analysis on the five separate domains of child development is presented in the online supplemental material, showing consistently larger effects across all domains, except the adaptive domain, when children were enrolled during pregnancy, with the cognitive domain presenting the strongest evidence for effect modification (online supplemental table 7).

Effects of PIM starting during pregnancy, according to family income at birth

Considering the effects of PIM starting during pregnancy on child development, and the well-documented social inequalities in child development, we explored possible

Table 1 Effects of any enrolment in PIM up to age 4 years (601 pairs) on child development at age 4 years

Outcome	Unadjusted*		Matched†		Matched with double adjustment‡	
	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI
Linear regression for mean BDI score						
Total BDI score (SD)	-0.19	-0.28 to -0.11	-0.00	-0.11 to 0.11	0.02	-0.09 to 0.13
Personal-social (SD)	-0.17	-0.25 to -0.08	-0.03	-0.13 to 0.07	-0.02	-0.12 to 0.08
Adaptive (SD)	0.07	-0.01 to 0.16	0.05	-0.05 to 0.15	0.06	-0.04 to 0.16
Motor (SD)	-0.07	-0.16 to 0.02	0.02	-0.09 to 0.13	0.03	-0.08 to 0.14
Communication (SD)	-0.19	-0.28 to -0.11	0.03	-0.08 to 0.13	0.03	-0.07 to 0.14
Cognitive (SD)	-0.28	-0.37 to -0.20	-0.04	-0.15 to 0.08	-0.03	-0.14 to 0.09
Poisson regression for belonging to the group below the 10th percentile of BDI						
	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI
Low development score	1.35	1.06 to 1.73	0.97	0.72 to 1.32	0.98	0.73 to 1.31

*Comparison between intervention group (n=601) and possible controls group (n=2589) without adjustment.
 †Paired analysis comparing the intervention group (n=601) with the matched control group (n=601).
 ‡Paired analysis comparing the intervention group (n=601) with the matched control group (n=601) with double adjustment for the following confounders included in the propensity score prediction: neighbourhood violence, mother's skin colour (others/white), maternal age at birth (>19 years), maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), people per bedroom in the house, number of prenatal visits (>5), number of children with the mother, mother living with partner, mother worked during pregnancy, father's support during pregnancy, planned pregnancy, depressive maternal symptoms (3 months), birth weight (grams), smoking during pregnancy, main caregiver until age 3 months, childcare attendance up to age 2 years and older sibling received PIM.
 BDI, Battelle's Developmental Inventory; PIM, Primeira Infância Melhor; PR, prevalence ratio.

effect modification due to family income. Such analysis should be interpreted with caution, given the small size of the sample of children who were enrolled during pregnancy. Exploratory analysis did not find evidence that family income at birth modified effects of PIM starting during pregnancy on the prevalence of low child development score ($p = 0.44$ considering income divided in quintiles, $p = 0.60$ considering income divided at the median).

DISCUSSION

In a large, population-based birth cohort study in southern Brazil, no effect of the PIM home-visiting programme on ECD was observed, considering all families who received the programme as one group. However, for families who were enrolled during pregnancy, there was a large decrease in the prevalence of having a low development score (below the 10th percentile). Given that the programme targeted more vulnerable families of low socioeconomic status, such benefits indicate potential for the programme, when starting in pregnancy, to reduce inequalities in ECD.

The lack of strong evidence for an effect of PIM in general (no effects observed for families enrolled at any time up to child age 4 years), contrasts with results from meta-analyses¹³⁻¹⁷ and single RCTs. These showed that home-visiting programmes had moderate overall effects on ECD in LMICs (of around 0.3 SD).³⁴⁻³⁶ However, as more programmes are scaled up, programmes with large coverage such as PIM may show null effects, given the challenges of high-quality implementation, requiring building bonds with the families involved, standardised

high-quality content needing to be delivered, and achieving appropriate intensity of intervention.^{1, 37, 38}

The challenges in implementing PIM include difficulties in establishing visitor-family bonds, as indicated by the relatively high visitor turnover recorded, and the fact that the main reasons for withdrawal from the programme were nonavailability of a visitor and the family choosing to leave. Also, half of the children were enrolled only after 1 year of age, even though the programme aims to promote ECD from the time of pregnancy onwards. This showed that the programme had relative low capacity to search for and engage families at the time of gestation and early infancy. Other studies have shown that staff with better knowledge of child development after initial training tend to deliver higher quality and more engaging content, which is associated with better results for parenting and ECD.³⁹ Although PIM involves intensive initial and continuous weekly training,²⁷ potentially reducing turnover⁴⁰ and increasing the proficiency and confidence of the visitors with regard to delivery of the intervention,³⁹ the fact that PIM visitors in Pelotas are undergraduate students with high turnover may have affected the level of social competence and ability to engage families in the programme curriculum. Compared with community health workers, undergraduates may have more theoretical knowledge, but less experience in parenting. Further evaluation of the effectiveness of different supervision strategies of the visitor is also important⁴¹; in PIM it is carried out by a monitor with previous experience as a visitor in PIM.

Despite the null results for the overall programme, we identified a positive effect of PIM home visiting on ECD



Table 2 Effects of PIM on child development modified according to whether it started during pregnancy (121 pairs) or after birth (480 pairs)

Outcome	Unadjusted*				Matched†				Matched with double adjustment‡				Heterogeneity p-value§
	Started during pregnancy		Started after birth		Started during pregnancy		Started after birth		Started during pregnancy		Started after birth		
	N=663		N=2534		N=242		N=960		N=242		N=960		
	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	
Linear regression for mean BDI score													
Total BDI score (SD)	-0.07	-0.27 to 0.14	-0.22	-0.32 to -0.13	0.17	-0.06 to 0.41	-0.06	-0.18 to 0.07	0.19	-0.02 to 0.40	-0.03	-0.15 to 0.10	0.080
Poisson regression for belonging to the group below the 10th BDI percentile													
	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	
Low development score	0.76	0.39 to 1.50	1.50	1.15 to 1.96	0.45	0.20 to 1.00	1.14	0.82 to 1.60	0.40	0.18 to 0.89	1.12	0.81 to 1.54	0.020

*Comparison between intervention group and possible controls group without adjustment.
 †Paired analysis comparing the intervention group with the matched control group.
 ‡Paired analysis comparing the intervention group with the matched control group with double adjustment for the following confounders included in the propensity score prediction for starting during pregnancy: neighbourhood violence, mother’s skin colour (others/white), maternal age at birth (>19 years), sex, maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), people per bedroom in house, number of children with the mother, mother living with partner, mother worked during pregnancy, father’s support during pregnancy, planned pregnancy and older sibling received the PIM; and the following confounders for starting PIM after birth: neighbourhood violence, mother’s skin colour (others/white), maternal age at birth (>19 years), sex, maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), number of prenatal visits (>5), people per bedroom in house, number of children with the mother, mother living with partner, mother worked during pregnancy, father’s support during pregnancy, planned pregnancy, depressive maternal symptoms (3 months), birth weight (grams), smoking during pregnancy, alcohol use during pregnancy, maternal hypertension during pregnancy, maternal diabetes during pregnancy, gestational age (<37 weeks), main caregiver until age 3 months, childcare attendance up to age 2 years and older sibling received the PIM.
 §Cochran’s Q heterogeneity χ^2 test.
 BDI, Battelle’s Developmental Inventory; PIM, Primeira Infância Melhor; PR, prevalence ratio.

when families were enrolled during pregnancy. Although the literature is sparse regarding differential effects according to whether visits start during pregnancy, our results corroborate those of several other studies.^{20,21} We can postulate three main possible explanations for this specificity of effect. First, pregnancy is an optimal time for establishing good relations between an expectant mother and a service provider. This is a critical period for fostering understanding of parenting issues,⁴² and promoting responsive caregiving and parent-child attachment, and this can be consolidated through continuity of the intervention after birth.^{7,14,43,44} Second, the strong emphasis of PIM on linking families with primary healthcare services, so as to promote prenatal care, may also have contributed, for example, via effects on birth weight. The explicit focus of the programme content on breastfeeding, which has been correlated with cognitive outcomes,^{45,46} may be another mechanism. Attachment developed from pregnancy onwards is a very consistent effect of parenting programmes¹⁵ and could have a synergistic relationship with breastfeeding promotion. A third possible explanation why starting PIM during pregnancy was associated with an effect that was not observed when PIM started after birth is that it simply led to longer overall participation in the programme. Among the children enrolled during pregnancy, about half received the programme for 18 months or more, while this was true for only about one quarter of the children who were enrolled after birth (online supplemental table 9). However, there was no clear pattern of association between duration of participation in the intervention and ECD outcomes, and there was no evidence of any interaction between participating in PIM (either starting during pregnancy or after birth) and the length of time receiving the programme, in predicting ECD (online supplemental tables 12 and 13). This is possibly because of the higher turnover of visitors for children with longer periods enrolled in the programme.

The apparently homogeneous effects of PIM starting during pregnancy across different family income strata contrasts with evidence from the same population showing that child stimulation influences child development with stronger effects among families with lower levels of education,²⁹ and other intervention studies which have found stronger effects among less advantaged children.^{15,20,47-49} However, the literature is not entirely consistent, in that some studies have identified larger benefits for less vulnerable children.^{34,50}

The potential of PIM and other similar interventions starting during pregnancy to improve ECD and reduce inequalities indicate: (1) the need for better targeting mechanisms to actively search for and include pregnant women in such programmes and (2) further research on whether post-natal home visiting can be made more effective through improved implementation, or content modification. To improve the focus of an intervention such as PIM, it is crucial that the managers of the programme should work with existing platforms such as

primary healthcare and use prioritisation tools with high predictive validity to identify the families most at need of support.

One important limitation of this study was its lack of randomisation to treatment and control conditions. Despite extensive covariable adjustment, residual confounding may still have been present, and it is unclear whether this would be more likely to result in overestimation or underestimation of intervention effects. There was also a lack of detailed information on the quality of the PIM implementation, such as the number of visits received. Additionally, estimates of inequality reductions following enrolment in PIM during pregnancy were based on a relatively small subsample of the study. However, the study also had singular strengths in terms of evaluating the effectiveness of a large-scale home-visiting programme in an unconditioned real-life setting, without any interference from the study team regarding eligibility criteria or other aspects of the intervention implementation. Longitudinal measurements of a robust set of confounders were made, with a high level of accuracy, and any measurement error is likely to have been non-differential, given the blinding of assessors and participants to the study hypotheses.

CONCLUSION

This study suggests that a large-scale home-visiting programme starting in pregnancy could improve ECD under real-world conditions in an LMIC setting. Given that the programme targets vulnerable poorer families, any effects have the capacity to reduce inequalities in ECD. However, the study also highlights an urgent need to improve the implementation process of the PIM programme. This is because no effect was observed for families who enrolled after pregnancy. The results from this study are directly relevant to the Brazilian context, but also speak to an urgent need for evaluation of large-scale implementations of home-visiting programmes delivered by paraprofessionals in LMICs, which are key to progress on target 4.2 of the sustainable development goals, that is, that all girls and boys should have access to quality ECD and care.⁵¹

Acknowledgements The authors are grateful to all the families who took part in the 2015 Pelotas Birth Cohort. We are grateful to members of the PIM team in the municipality of Pelotas and in the State Health Department of Rio Grande do Sul for their collaboration in planning the study.

Contributors EVdS, FPH and JM designed the study and the analytical strategy. EVdS, FPH and JM directed the implementation of the study. EVdS performed the analysis. EVdS, FH and JM interpreted the results. FB and JM participated in the design and conduct of the original cohort study. All authors reviewed and approved the final manuscript. JM is responsible for the overall content as guarantor.

Funding This article is based on data from the study "2015 Pelotas Birth Cohort Study", conducted by the Postgraduate Programme in Epidemiology at the Federal University of Pelotas, with collaboration from the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). The first phases of the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort were funded by the Wellcome Trust (095582). Funding for specific follow-up visits was also received from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), and the Children's Pastorate sponsored the follow-up at 2 years; and

FAPERGS – PPSUS, the Wellcome Trust (210735_Z_18_Z) and the Bernard van Leer Foundation (BRA-2018–178) for the 4 year follow-up. This research was funded in whole, or in part, by the Wellcome Trust [Grant number 210735_Z_18_Z]. For the purpose of open access, the author has applied a CC BY public copyright licence to any Author Accepted Manuscript version arising from this submission.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval The 2015 cohort assessments between ages 0 and 4 years were approved by the Research Ethics Committees of the Federal University of Pelotas (School of Physical Education at age 4: #26746414.5.0000.5313; and Faculty of Medicine for age 4-year assessments of ECD: #03837318.6.0000.5317). Caregivers provided written informed consent at each study follow-up. For this specific study, approvals were obtained from Research Ethics Committees of the Federal University of Pelotas Faculty of Medicine (#4059341) and of the State of Rio Grande do Sul School of Public Health (#4325055).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available on reasonable request. Data are available on request. Due to confidentiality restrictions relating to the ethics approval for this study, no identifying information about participants may be released. The dataset without identification that was used during the current study is available from the corresponding author on reasonable request.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

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/>.

ORCID iDs

Eduardo Viegas da Silva <http://orcid.org/0000-0002-6347-6431>

Joseph Murray <http://orcid.org/0000-0002-5511-3454>

REFERENCES

- Richter LM, Daelmans B, Lombardi J, *et al*. Investing in the foundation of sustainable development: pathways to scale up for early childhood development. *Lancet* 2017;389:103–18.
- Baracos V, Bauer J, Bhasin S. Labor market returns to an early childhood stimulation intervention in Jamaica. *Science* 2016;12:403–9.
- Black MM, Walker SP, Fernald LCH, *et al*. Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet* 2017;389:77–90.
- Campbell F, Conti G, Heckman JJ, *et al*. Early childhood investments substantially boost adult health. *Science* 2014;343:1478–85.
- Currie J, Thomas D. *Early Test Scores, Socioeconomic Status and Future Outcomes [Internet]*. NBER Working Papers, 1999: Vol 6943. 1–2. <http://ideas.repec.org/p/nbr/nberwo/6943.html>
- Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, *et al*. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007;369:60–70.
- Halfon N, Shulman E, Hochstein M. *Brain development in early childhood. building community systems for young children*. UCLA Center for Healthier Children, Families and Communities, 2001: 1–24.
- Lu C, Black MM, Richter LM. Risk of poor development in young children in low-income and middle-income countries: an estimation and analysis at the global, regional, and country level. *Lancet Glob Health* 2016;4:e916–22.
- Lu C, Cuartas J, Fink G, *et al*. Inequalities in early childhood care and development in low/middle-income countries: 2010–2018. *BMJ Glob Health* 2020;5:1–10.
- Gil JD, Ewerling F, Ferreira LZ, *et al*. Early childhood suspected developmental delay in 63 low- and middle-income countries: large within- and between-country inequalities documented using National health surveys. *J Glob Health* 2020;10:010427.
- Hamadani JD, Tofail F, Huda SN, *et al*. Cognitive deficit and poverty in the first 5 years of childhood in Bangladesh. *Pediatrics* 2014;134:e1001–8.
- Rubio-Codina M, Attanasio O, Meghir C, *et al*. The socioeconomic gradient of child development: cross-sectional evidence from children 6–42 months in Bogota. *J Hum Resour* 2015;50:464–83.
- About FE, Yousafzai AK. Global health and development in early childhood. *Annu Rev Psychol* 2015;66:433–57.
- Britto PR, Lye SJ, Proulx K, *et al*. Nurturing care: promoting early childhood development. *Lancet* 2017;389:91–102.
- Jeong J, Franchett EE, Ramos de Oliveira CV, *et al*. Parenting interventions to promote early child development in the first three years of life: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2021;18:1–51.
- Mejia A, Calam R, Sanders MR. A review of parenting programs in developing countries: opportunities and challenges for preventing emotional and behavioral difficulties in children. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2012;15:163–75.
- Prado EL, Larson LM, Cox K, *et al*. Do effects of early life interventions on linear growth correspond to effects on neurobehavioural development? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1398–413.
- Chinen M, Bos JM. *Impact evaluation of the save the children early childhood stimulation program in Bangladesh: final report*. Washington: American Institutes for Research, 2016.
- Henwood T, Channon S, Penny H, *et al*. Do home visiting programmes improve children's language development? A systematic review. *Int J Nurs Stud* 2020;109:103610.
- Peacock S, Konrad S, Watson E, *et al*. Effectiveness of home visiting programs on child outcomes: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;13:1–14.
- Slade A, Holland ML, Ordway MR, *et al*. *Minding the Baby*®: Enhancing parental reflective functioning and infant attachment in an attachment-based, interdisciplinary home visiting program. *Dev Psychopathol* 2020;32:123–37.
- Victoria CG, Habicht J-P, Bryce J. Evidence-Based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health* 2004;94:400–5.
- Ribeiro FG, Braun G, Carraro A, *et al*. An empirical assessment of the healthy early childhood program in Rio grande do Sul state, Brazil. *Cad Saude Publica* 2018;34:e00027917.
- Wink Junior MV, Ribeiro FG, Paese LHZ. Early childhood home-based programmes and school violence: evidence from Brazil. *Dev Pract* 2021;0:1–11.
- Gonçalves TR, Duku E, Janus M. Developmental health in the context of an early childhood program in Brazil: the "Primeira Infância Melhor" experience. *Cad Saude Publica* 2019;35:e00224317.
- Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, *et al*. Cohort profile: the 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2018;47:1048–1048H.
- Verch K, Melhor PI, Melhor PI. *Transformando a atenção aos primeiros anos de vida Na América Latina: desafios E conquistas de uma política pública no sul do Brasil*. Washington: Banco Interamericano de Desenvolvimento, 2017.
- Newborg J, Stock J, Wnek L. *Battelle developmental inventory*. Itasca: Riverside, 1988.
- Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, *et al*. Child development in a birth cohort: effect of child stimulation is stronger in less educated mothers. *Int J Epidemiol* 2010;39:285–94.
- Behl DD, Akers JF. The use of the Battelle developmental inventory in the prediction of later development. *Diagnostique* 1996;21:1–16.
- Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015;34:3661–79.
- Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;28:3083–107.
- Barros AJD, Hirakata 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;3:1–13.
- Andrew A, Attanasio O, Augsburg B, *et al*. Effects of a scalable home-visiting intervention on child development in slums of urban India: evidence from a randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:644–52.

- 35 Attanasio OP, Fernández C, Fitzsimons EOA, *et al.* Using the infrastructure of a conditional cash transfer program to deliver a scalable integrated early child development program in Colombia: cluster randomized controlled trial. *BMJ* 2014;349:1–12.
- 36 Hamadani JD, Huda SN, Khatun F, *et al.* Psychosocial stimulation improves the development of undernourished children in rural Bangladesh. *J Nutr* 2006;136:2645–52.
- 37 Duggan AK, McFarlane EC, Windham AM. Evaluation Healthy Start Hawaii's Program. *Future Child* 1999;9:66–90.
- 38 Wallander JL, Biasini FJ, Thorsten V, *et al.* Dose of early intervention treatment during children's first 36 months of life is associated with developmental outcomes: an observational cohort study in three low/low-middle income countries. *BMC Pediatr* 2014;14:1–11.
- 39 Luoto JE, Lopez Garcia I, Aboud FE, *et al.* An implementation evaluation of a group-based parenting intervention to promote early childhood development in rural Kenya. *Front Public Health* 2021;9:1–17.
- 40 Tomlinson M, Hunt X, Rotheram-Borus MJ. Diffusing and scaling evidence-based interventions: eight lessons for early child development from the implementation of perinatal home visiting in South Africa. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1419:218–29.
- 41 Hill Z, Dumbaugh M, Benton L, *et al.* Supervising community health workers in low-income countries--a review of impact and implementation issues. *Glob Health Action* 2014;7:1–10.
- 42 Leung CYY, Suskind DL. What Parents Know Matters: Parental Knowledge at Birth Predicts Caregiving Behaviors at 9 Months. *J Pediatr* 2020;221:72–80.
- 43 Barrett J, Fleming AS. Annual research review: all mothers are not created equal: neural and psychobiological perspectives on mothering and the importance of individual differences. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2011;52:368–97.
- 44 Cooper PJ, Tomlinson M, Swartz L, *et al.* Improving quality of mother-infant relationship and infant attachment in socioeconomically deprived community in South Africa: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;338:b974.
- 45 Kramer MS, Aboud F, Mironova E. Breastfeeding and child cognitive development. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:578–84.
- 46 Victora CG, Horta BL, Loret de Mola C, *et al.* Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health* 2015;3:e199–205.
- 47 Sudfeld CR, Bliznashka L, Ashery G, *et al.* Effect of a home-based health, nutrition and responsive stimulation intervention and conditional cash transfers on child development and growth: a cluster-randomised controlled trial in Tanzania. *BMJ Glob Health* 2021;6:1–12.
- 48 Roggman LA, Boyce LK, Cook GA. Keeping kids on track: impacts of a parenting-focused early head start program on attachment security and cognitive development. *Early Educ Dev* 2009;20:920–41.
- 49 Doyle O, McGlanaghy E, O'Farrelly C, *et al.* Can targeted intervention mitigate early emotional and behavioral problems?: generating robust evidence within randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:1–20.
- 50 Caldera D, Burrell L, Rodriguez K, *et al.* Impact of a statewide home visiting program on parenting and on child health and development. *Child Abuse Negl* 2007;31:829–52.
- 51 United Nations. SDG Indicators - SDG Indicators, 2021. Available: <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/indicators-list/>

Correction: Effectiveness of a large-scale home visiting programme (PIM) on early child development in Brazil: quasi-experimental study nested in a birth cohort

Viegas da Silva E, Hartwig FP, Barros F, *et al.* Effectiveness of a large-scale home visiting programme (PIM) on early child development in Brazil: quasi-experimental study nested in a birth cohort. *BMJ Global Health* 2022;7:e007116. doi:10.1136/bmjgh-2021-007116

This article has been corrected since it was published online because of errors in the syntax of the STATA command that had been used in the matched models of the effects of the PIM intervention, which applied to many tables of results in the original publication. The syntax error related to the survey command in the regression analyses. We should have used the command “svyset pair_variable” and we previously wrongly applied “svyset [pw=pair_variable]”. Unfortunately, this had weighted the pair-identifier variable, rather than appropriately treating the pairs as clusters - the intended method. This and all other aspects of the statistical analyses and commands used to run them have been carefully reviewed in duplicate for the corrected version.

Unfortunately, the mistake in the syntax had consequences for the results as originally published, and specific aspects of the discussion. Having re-run the analyses with the correct STATA suffix, to appropriately adjust for clustered data, the two main conclusions of the paper persisted and remain in the corrected version of the article: (1) there are no effects of the PIM home-visiting programme on Early Childhood Development (ECD) considering all families who received the programme as one group; and (2) a positive effect on ECD is identified among families who were enrolled in PIM during pregnancy. However, previous results from exploratory analysis of moderation of the effects of PIM starting during pregnancy by family income at birth (originally published as significant based on the incorrect command) are not supported in the corrected results. Given the latter change in findings, a figure that was included in the original publication, displaying the interaction, has been removed from the corrected version now published online.

The current online version of the paper now presents corrected results, as well as revised interpretations of their findings where appropriate.

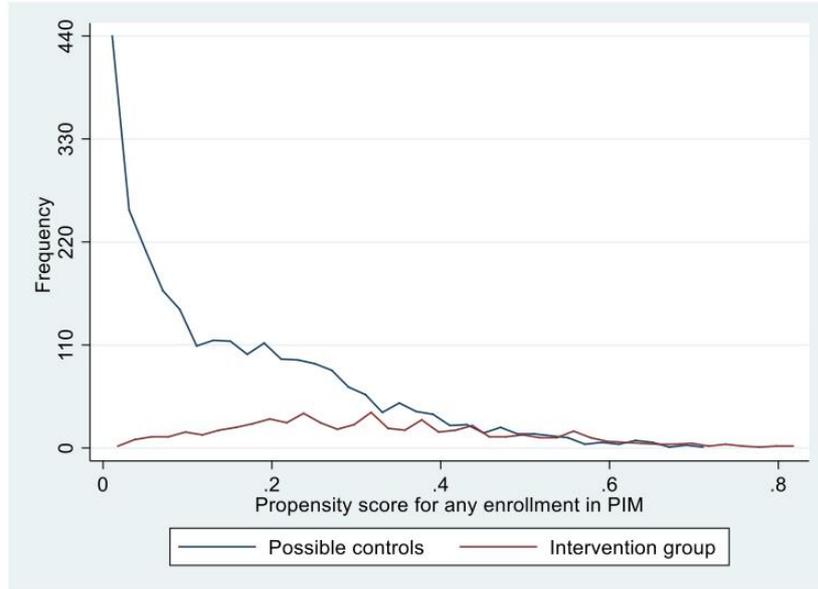
Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the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

© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

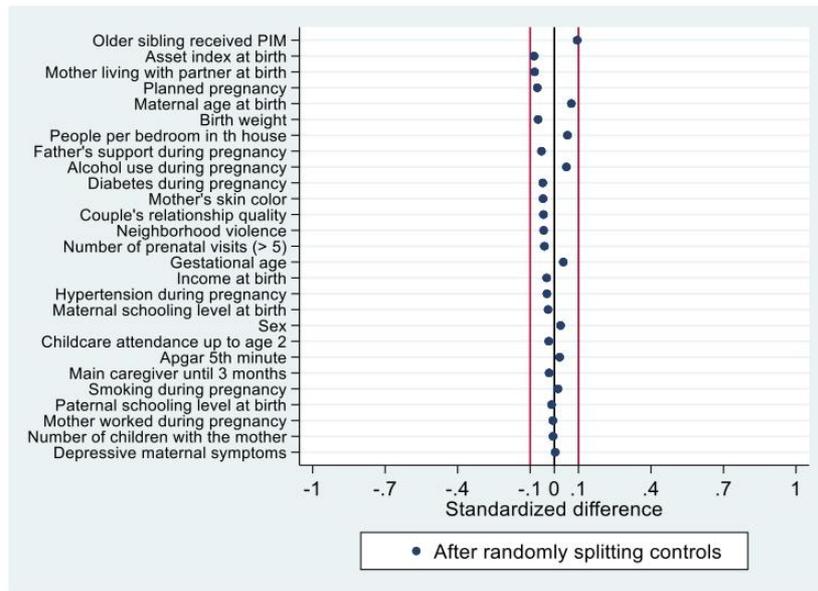
BMJ Global Health 2022;7:e007116corr1. doi:10.1136/bmjgh-2021-007116corr1



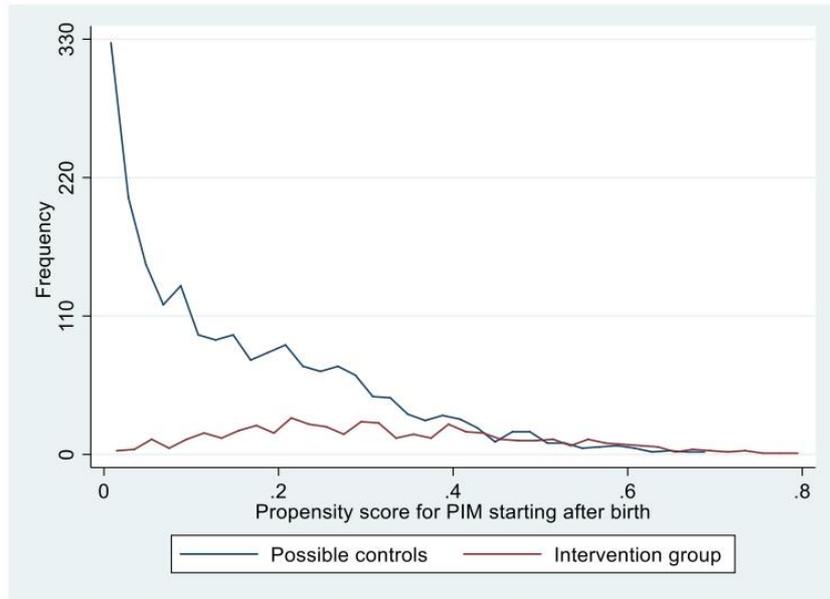
Supplementary file



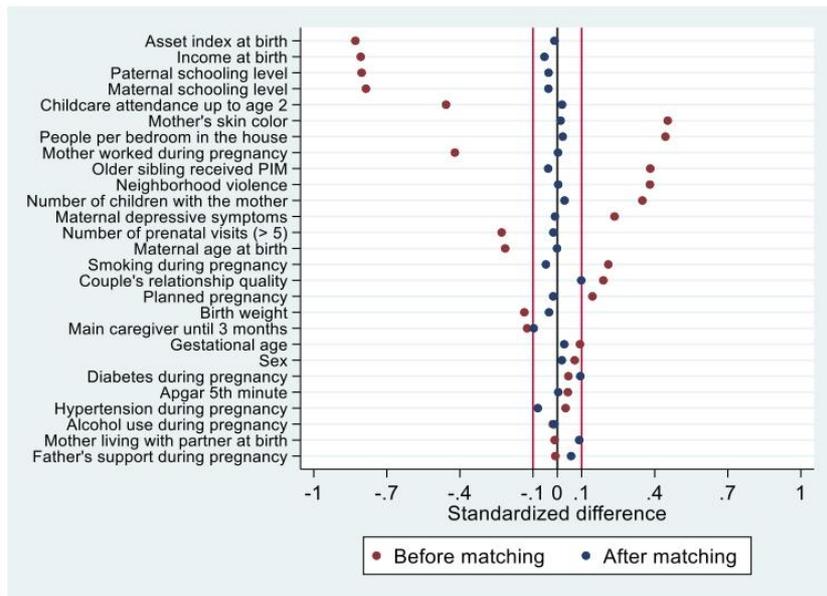
Supplemental Figure 1. Distribution of propensity score for intervention and control groups for analysis of effects of Primeira Infância Melhor (PIM) enrollment any time up to age 4 years.



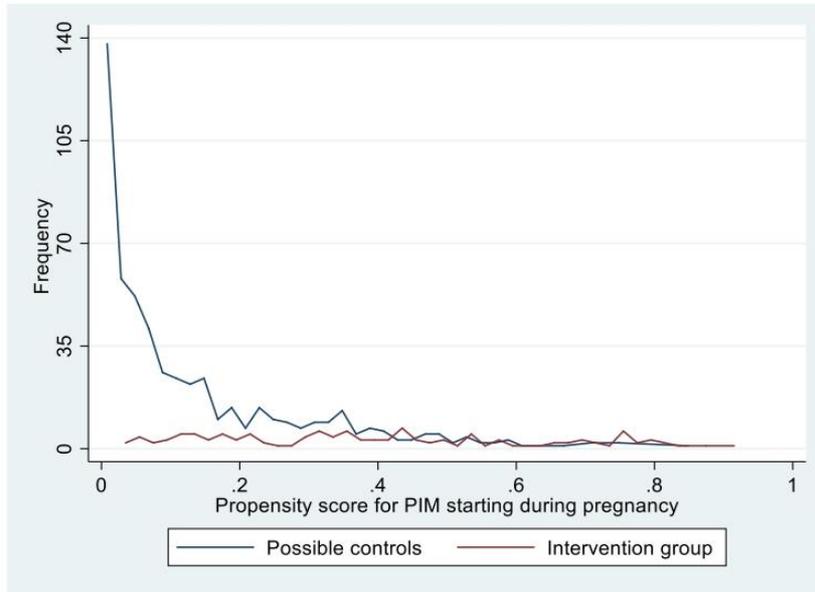
Supplemental Figure 2. Balancing of confounders between two randomly generated control groups used to test interaction with starting Primeira Infância Melhor (PIM) during pregnancy or after birth.



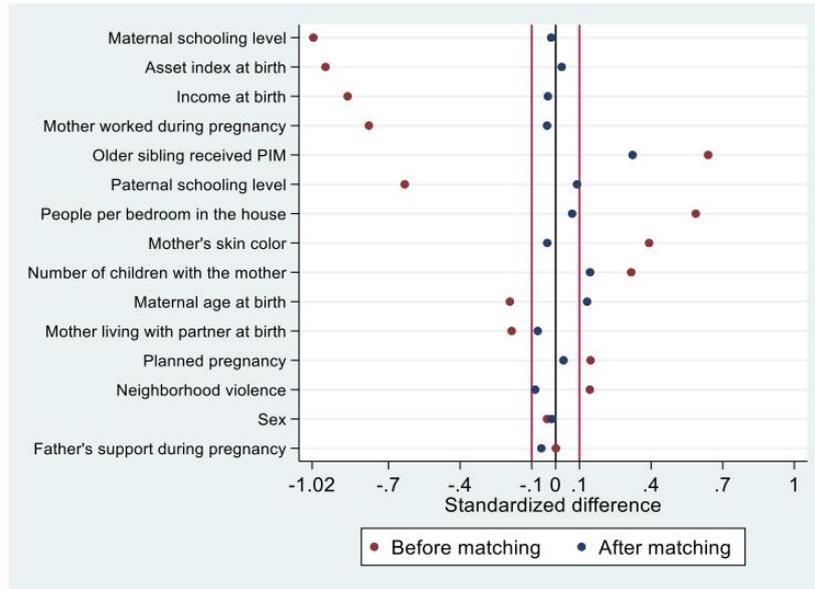
Supplemental Figure 3. Distribution of propensity score for intervention and control groups for analysis of effect of the Primeira Infância Melhor (PIM) starting after birth.



Supplemental Figure 4. Balancing of potential confounders before and after the propensity score matching that was used in the analysis on the effect of Primeira Infância Melhor (PIM) starting after birth (480 pairs).



Supplemental Figure 5. Distribution of propensity score for intervention and control groups for analysis of effect of the Primeira Infância Melhor (PIM) starting during pregnancy.



Supplemental Figure 6. Balancing of potential confounders before and after the propensity score matching that was used in the analysis on the effect of Primeira Infância Melhor (PIM) starting during pregnancy (121 pairs).

Supplemental Table 1. Comparison of characteristics between total Pelotas 2015 Birth Cohort sample, analytical sample and individuals excluded from the analyses.

	Whole cohort (N = 4275)	Analytic Sample (N = 3190)	Excluded sample (N = 1085)
	n(%)	n(%)	n(%)
Sex			
Female	2111(49.4)	1565(49.1)	546(50.3)
Male	2164(50.6)	1625(50.9)	539(49.7)
Missing data (n)	0	0	0
Mother's skin color			
White	3024(70.9)	2297(72.0)	727(67.1)
Black	667(15.6)	489(15.3)	178(16.4)
Brown	551(12.9)	385(12.1)	166(15.3)
Asian	16(0.4)	12(0.4)	4(0.4)
Indigenous	10(0.2)	8(0.3)	2(0.2)
Missing data (n)	7	0	7
Income at birth (quintiles)			
Poorest	846(19.8)	573(18.0)	273(25.2)
2 nd	859(20.1)	638(20.0)	221(20.4)
3 rd	853(20.0)	653(20.5)	200(18.5)
4 th	856(20.0)	678(21.3)	178(16.5)
Richest	859(20.1)	649(20.3)	210(19.4)
Missing data (n)	2	0	2
Asset index at birth (quintiles)			
Poorest	826(20.0)	597(18.7)	229(24.5)
2 nd	825(20.0)	632(19.8)	193(20.6)
3 rd	826(20.0)	654(20.5)	172(18.4)
4 th	825(20.0)	665(20.8)	160(17.1)
Richest	825(20.0)	643(20.2)	182(19.4)
Missing data (n)	148	0	148
Maternal schooling level at birth (years)			
0-4	391(9.2)	238(7.5)	153(14.1)
5-8	1095(25.6)	773(24.2)	322(29.7)
9-11	1458(34.1)	1140(35.7)	318(29.4)
12+	1330(31.1)	1040(32.6)	290(26.8)
Missing data (n)	1	0	1
Paternal schooling level at birth (years)			
0-4	537(13.4)	400(12.5)	137(16.5)
5-8	1164(28.9)	941(29.5)	223(26.8)
9-11	1279(31.8)	1041(32.6)	238(28.6)
12+	1043(25.9)	809(25.4)	234(28.1)
Missing data (n)	252	0	252
People per bedroom in the house at birth			
2	1680(40.9)	1299(40.7)	381(41.7)
> 2 to 3	1757(42.8)	1398(43.8)	359(39.3)
> 3 to 4	482(11.7)	363(11.4)	119(13.0)
> 4	186(4.5)	131(4.1)	55(6.0)
Missing data (n)	170	0	170

Number of children living with the mother at birth			
0	2174(50.9)	1622(50.8)	552(51.0)
1	1341(31.4)	1042(32.7)	299(27.6)
2	453(10.6)	335(10.5)	118(10.9)
3	169(4.0)	115(3.60)	54(5.0)
4 or more	137(3.2)	77(2.4)	60(5.5)
Missing data (n)	1	0	1
Number of prenatal visits			
0-5	586(14.0)	389(12.2)	197(19.8)
≥6	3600(86.0)	2802(87.8)	798(80.2)
Missing data (n)	89	0	89
Maternal age at birth (years)			
<20	623(14.6)	424(13.3)	199(18.4)
20+	3651(85.4)	2767(86.7)	884(81.6)
Missing data (n)	1	0	1
Mother living with husband or partner at birth			
No	607(14.2)	337(10.6)	270(24.9)
Yes	3667(85.8)	2854(89.4)	813(75.1)
Missing data (n)	1	0	1
Mother worked during pregnancy			
No	1895(44.3)	1332(41.7)	563(52.0)
Yes	2379(55.7)	1859(58.3)	520(48.0)
Missing data (n)	1	0	1
Father's support level during pregnancy			
Little support	462(11.0)	294(9.2)	168(16.7)
Much support	3736(89.0)	2897(90.8)	839(83.3)
Missing data (n)	77	0	77
Planned pregnancy			
Yes	2058(48.2)	1625(50.9)	433(40.0)
No	2216(51.9)	1566(49.1)	650(60.0)
Missing data (n)	1	0	1
Smoking during pregnancy			
No	3640(85.2)	2777(87.0)	863(79.9)
Yes	631(14.8)	414(13.0)	217(20.1)
Missing data (n)	4	0	4
Alcohol use during pregnancy			
No	3957(92.6)	2973(93.2)	984(91.0)
Yes	315(7.4)	218(6.8)	97(9.0)
Missing data (n)	3	0	3
Maternal arterial hypertension during pregnancy			
No	3183(74.5)	2371(74.3)	812(75.1)
Yes	1089(25.5)	819(25.7)	270(25.0)
Missing data (n)	3	0	3
Maternal diabetes mellitus during pregnancy			
No	3906(91.4)	2908(91.1)	998(92.3)
Yes	366(8.6)	283(8.9)	83(7.7)
Missing data (n)	3	0	3
Gestational age at birth (weeks)			
≤ 36	663(15.5)	428(13.4)	235(21.7)

≥ 37	3612(84.5)	2763(86.6)	849(78.3)
Missing data (n)	0	0	0
Birth weight (grams)			
≥ 2500	3826(89.9)	2913(91.3)	913(85.6)
< 2500	432(10.2)	278(8.7)	154(14.4)
Missing data (n)	17	0	17
Apgar 5th minute			
≥ 7	4221(98.7)	3164(99.2)	1057(97.5)
< 7	54(1.3)	27(0.9)	27(2.5)
Missing data (n)	0	0	0
Couple's relationship quality			
Little criticism	2231(64.8)	1827(65.5)	404(62.0)
Medium criticism	711(20.7)	568(20.4)	143(21.9)
Lots of criticism	501(14.6)	396(14.2)	105(16.1)
Missing data (n)	832	400	432
Depressive maternal symptoms (3 months)			
No	3264(79.7)	2562(80.3)	702(77.7)
Yes	831(20.3)	629(19.7)	202(22.4)
Missing data (n)	180	0	180
Main caregiver until 3 months of age			
Another person	168(4.1)	97(3.0)	71(7.7)
Mother	3941(95.9)	3094(97.0)	847(92.3)
Missing data (n)	166	0	166
Childcare attendance up to age 2 years			
Never	2781(67.5)	2109(66.1)	672(72.1)
Sometimes	937(22.7)	732(22.9)	205(22.0)
Always	405(9.8)	350(11.0)	55(5.9)
Missing data (n)	152	0	152
Neighborhood violence			
Low	2320(58.3)	1858(58.2)	462(58.3)
Medium	1343(33.7)	1078(33.8)	265(33.5)
High	320(8.0)	255(8.0)	65(8.2)
Missing data (n)	292	0	292
Any enrollment in PIM up to age 4			
No	3454(81.3)	2589(81.2)	865(81.5)
Yes	797(18.6)	601(18.8)	196(18.5)
Missing data (n)	24	0	24
PIM starting during pregnancy			
Not received PIM	3454(81.3)	2589(81.2)	865(81.5)
Started after birth	640(15.1)	480(15.0)	160(15.1)
Started during pregnancy	157(3.7)	121(3.8)	36(3.4)
Missing data (n)	24	0	24
Age of entry into PIM (months)			
Not received PIM	3454(81.3)	2589(81.2)	865(81.5)
Before 6	325(7.7)	253(7.9)	72(6.8)
6 to 12	87(2.1)	65(2.0)	22(2.1)
13 to 24	258(6.1)	196(6.1)	62(5.9)
After 24	127(3.0)	87(2.7)	40(3.8)
Missing data (n)	24	0	24

Time receiving PIM (months)			
Not received PIM	3454(81.3)	2589(81.2)	865(81.5)
< 6	54(1.3)	37(1.2)	17(1.6)
6 to 11	293(6.9)	210(6.6)	83(7.8)
12 to 17	198(4.7)	154(4.8)	44(4.1)
18 to 23	136(3.2)	109(3.4)	27(2.5)
24+	116(2.7)	91(2.9)	25(2.4)
Missing data (n)	24	0	24
Reason for withdrawal from PIM			
Not received PIM	3454(81.3)	2589(81.2)	865(81.5)
Lack of visitor	270(6.4)	206(6.5)	64(6.0)
Family chose to leave	197(4.6)	149(4.7)	48(4.5)
Daycare admission	113(2.7)	90(2.8)	23(2.2)
Change of neighborhood or municipality	90(2.1)	63(2.0)	27(2.5)
Age limit	23(0.5)	15(0.5)	8(0.8)
Unknown	104(2.5)	78(2.4)	26(2.5)
Missing data (n)	24	0	24
Number of PIM visitors who accompanied the child			
Not received PIM	3454(81.3)	2589(81.2)	865(81.5)
1	463(10.9)	339(10.6)	124(11.7)
2	202(4.8)	155(4.9)	47(4.4)
3	92(2.2)	76(2.4)	16(1.5)
4+	40(0.9)	31(1.0)	9(0.8)
Missing data (n)	24	0	24
Older sibling received PIM			
No	3962(92.7)	2953(92.6)	1009(93.0)
Yes	313(7.3)	237(7.4)	76(7.0)
Missing data (n)	0	0	0
Below the 10th percentile on Battelle score at age 4 years			
No	3234(89.7)	2881(90.3)	353(85.5)
Yes	370(10.3)	310(9.7)	60(14.5)
Missing data (n)	671	0	671
		Mean(SD)	
Battelle total score at age 4 years	113.4(8.8)	113.7(8.6)	111.2(9.7)
Missing data (n)	671	0	671

Supplemental Table 2. Prevalence of analytical sample characteristics according to whether or not children received Primeira Infância Melhor (PIM).

	Any enrollment in PIM		PIM starting during pregnancy	
	No (N=2589)	Yes (N=601)	No (N=2589)	Yes (N=121)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Neighborhood violence		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,045
Low	1575 (60.8)	282 (46.9)	1575 (60.8)	66 (54.6)
Medium	841 (32.5)	237 (39.4)	841 (32.5)	40 (33.1)
High	173 (6.7)	82 (13.6)	173 (6.7)	15 (12.4)
Mother's skin color		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001
White	1965 (75.9)	331 (55.1)	1965 (75.9)	66 (54.6)
Black	334 (12.9)	155 (25.8)	334 (12.9)	29 (24.0)
Brown	275 (10.6)	110 (18.3)	275 (10.6)	25 (20.7)
Asian	11 (0.4)	1 (0.2)	11 (0.4)	0 (0.0)
Indigenous	4 (0.2)	4 (0.7)	4 (0.2)	1 (0.8)
Maternal schooling level at birth (years)		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001
0-4	136 (5.3)	102 (17.0)	136 (5.3)	27 (22.3)
5-8	552 (21.3)	220 (36.6)	552 (21.3)	46 (38.0)
9-11	915 (35.3)	225 (37.4)	915 (35.3)	38 (31.4)
12+	968 (38.1)	54 (9.0)	968 (38.1)	10 (8.3)
Paternal schooling level at birth (years)		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001
0-4	258 (10.0)	142 (23.6)	258 (10.0)	25 (20.7)
5-8	686 (26.5)	255 (42.4)	686 (26.5)	50 (41.3)
9-11	871 (33.6)	170 (28.3)	871 (33.6)	40 (33.1)
12+	774 (29.9)	34 (5.7)	774 (29.9)	6 (5.0)
Income at birth (quintiles)		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001
Poorest	371 (14.3)	202 (33.6)	371 (14.3)	44 (36.4)
2 nd	467 (18.0)	171 (28.5)	467 (18.0)	38 (31.4)
3 rd	521 (20.1)	132 (22.0)	521 (20.1)	20 (16.5)
4 th	606 (23.4)	71 (11.8)	606 (23.4)	16 (13.2)
Richest	624 (24.1)	25 (4.2)	624 (24.1)	3 (2.5)
Asset index at birth (quintiles)		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,001
Poorest	383 (14.8)	214 (35.6)	383 (14.8)	45 (37.2)
2 nd	459 (17.7)	173 (28.8)	459 (17.7)	40 (33.1)
3 rd	528 (20.4)	126 (21.0)	528 (20.4)	22 (18.2)
4 th	595 (23.0)	69 (11.5)	595 (23.0)	9 (7.4)
Richest	624 (24.1)	19 (3.2)	624 (24.1)	5 (4.1)
People per bedroom in the house at birth		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001
2	1133 (43.8)	165 (27.5)	1133 (43.8)	29 (24.0)
> 2 to 3	1126 (43.5)	272 (45.3)	1126 (43.5)	54 (44.6)
> 3 to 4	254 (9.8)	109 (18.1)	254 (9.8)	25 (20.7)
> 4	76 (2.9)	55 (9.2)	76 (2.9)	13 (10.7)
Number of prenatal visits		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,815
0-5	282 (10.9)	106 (17.6)	282 (10.9)	14 (11.6)
≥ 6	2307 (89.1)	495 (82.4)	2307 (89.1)	107 (88.4)
Maternal age at birth (years)		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,003
< 20	302 (11.7)	122 (20.3)	302 (11.7)	25 (20.7)

20+	2287 (88.3)	479 (79.7)	2287 (88.3)	96 (79.3)
Number of children living with the mother at birth		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,003
0	1372 (53.0)	249 (41.4)	1372 (53.0)	45 (37.2)
1	843 (32.6)	199 (31.1)	843 (32.6)	48 (39.7)
2	247 (9.5)	88 (14.6)	247 (9.5)	17 (14.1)
3	82 (3.2)	33 (5.5)	82 (3.2)	5 (4.1)
4 or more	45 (1.7)	32 (5.3)	45 (1.7)	6 (5.0)
Mother living with husband or partner at birth		<i>p</i> =0,001		<i>p</i> =0,03
No	250 (9.7)	87 (14.5)	250 (9.7)	19 (15.7)
Yes	2339 (90.3)	514 (85.5)	2339 (90.3)	102 (84.3)
Mother worked during pregnancy		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,001
No	967 (37.4)	364 (60.6)	967 (37.4)	89 (73.6)
Yes	1622 (62.7)	237 (39.4)	1622 (62.7)	32 (26.5)
Father's support during pregnancy		<i>p</i> =0.133		<i>p</i> =0.826
Little support	229 (8.9)	65 (10.8)	229 (8.9)	10 (8.3)
Much support	2360 (91.2)	536 (89.2)	2360 (91.2)	111 (91.7)
Couple's relationship quality		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0.392
Little criticism	1541 (67.1)	285 (57.7)	1541 (67.1)	62 (63.3)
Medium criticism	436 (19.0)	132 (26.7)	436 (19.0)	24 (24.5)
Lots of criticism	319 (13.9)	77 (15.6)	319 (13.9)	12 (12.2)
Planned pregnancy		<i>p</i> =0,001		<i>p</i> =0.028
Yes	1355 (52.3)	270 (44.9)	1355 (52.3)	51 (42.2)
No	1234 (47.7)	331 (55.1)	1234 (47.7)	70 (57.9)
Smoking during pregnancy		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> =0,002
No	2293 (88.6)	483 (80.4)	2293 (88.6)	96 (79.3)
Yes	296 (11.4)	118 (19.6)	296 (11.4)	25 (20.7)
Alcohol use during pregnancy		<i>p</i> =0.848		<i>p</i> =0.642
No	2411 (93.1)	561 (93.3)	2411 (93.1)	114 (94.2)
Yes	178 (6.9)	40 (6.7)	178 (6.9)	7 (5.8)
Maternal arterial hypertension during pregnancy		<i>p</i> =0.860		<i>p</i> =0.841
No	1926 (74.4)	445 (74.0)	1926 (74.4)	91 (75.2)
Yes	663 (25.6)	156 (26.0)	663 (25.6)	30 (24.8)
Maternal diabetes mellitus during pregnancy		<i>p</i> =0.669		<i>p</i> =0.455
No	2362 (91.2)	545 (90.7)	2362 (91.2)	108 (89.3)
Yes	227 (8.8)	56 (9.3)	227 (8.8)	13 (10.7)
Depressive maternal symptoms (3 months)		<i>p</i> <0,001		<i>p</i> <0,314
No	2126 (82.1)	436 (72.6)	2126 (82.1)	95 (78.5)
Yes	463 (17.9)	165 (27.5)	463 (17.9)	26 (21.5)
Gestational age at birth (weeks)		<i>p</i> =0.476		<i>p</i> =0.188
≥ 37	2247 (86.8)	515 (85.7)	2247 (86.8)	110 (90.9)
≤ 36	342 (13.2)	86 (14.3)	342 (13.2)	11 (9.1)
Birth weight (grams)		<i>p</i> =0.458		<i>p</i> =0.457
≥ 2500	2368 (91.5)	544 (90.5)	2368 (91.5)	113 (93.4)
< 2500	221 (8.5)	57 (9.5)	221 (8.5)	8 (6.6)
Apgar 5th minute		<i>p</i> =0.652		<i>p</i> =0.985
≥ 7	2568 (99.2)	595 (99.0)	2568 (99.2)	120 (99.2)
< 7	21 (0.8)	6 (1.0)	21 (0.8)	1 (0.8)
Sex		<i>p</i> =0.506		<i>p</i> =0.725
Female	1262 (48.7)	302 (50.3)	1262 (48.7)	57 (47.1)

Male	1327 (51.3)	299 (49.8)	1327 (51.3)	64 (52.9)
Main caregiver until 3 months of age		<i>p=0,002</i>		<i>p=0,302</i>
Another person	67 (2.6)	30 (5.0)	67 (2.6)	5 (4.1)
Mother	2522 (97.4)	571 (95.0)	2522 (97.4)	116 (95.9)
Childcare attendance up to age 2 years		<i>p<0,001</i>		<i>p=0,004</i>
Never	1631 (63.0)	477 (79.4)	1631 (63.0)	93 (76.86)
Sometimes	628 (24.3)	104 (17.3)	628 (24.3)	22 (18.2)
Always	330 (12.8)	20 (3.3)	330 (12.8)	6 (5.0)
Below the 10th percentile on Battelle score at age 4 years		<i>p=0,017</i>		<i>p=0,529</i>
No	2353 (90.9)	527 (87.7)	2353 (90.9)	112 (92.6)
Yes	236 (9.1)	74 (12.3)	236 (9.1)	9 (7.4)

Supplemental Table 3. Balancing of potential confounders before and after the propensity score matching that was used in the analysis on the effect of any enrollment in Primeira Infância Melhor (PIM) (601 pairs).

Confounder	Mean in treated	Mean in untreated	Standardized difference	
			After matching	Before matching
Neighborhood violence	0.67	0.65	0.023	0.327
Mother's skin color (others/white)	0.42	0.44	-0.034	0.436
Maternal schooling level (years)	7.98	8.06	-0.023	-0.857
Paternal schooling level	1.13	1.18	-0.047	-0.802
Income at birth (quintiles)	2.28	2.35	-0.054	-0.830
Asset index at birth (quintiles)	2.20	2.21	-0.011	-0.872
People per bedroom in the house	1.14	1.10	0.054	0.486
Number of prenatal visits (> 5)	0.84	0.84	0.002	-0.199
Maternal age at birth (> 19 years)	0.83	0.81	0.072	-0.208
Number of children living with the mother	1.03	0.94	0.092	0.356
Mother living with partner at birth	0.97	0.96	0.073	-0.045
Mother worked during pregnancy	0.39	0.42	-0.054	-0.505
Father's support during pregnancy	0.95	0.94	0.022	-0.006
Couple's relationship quality	0.58	0.54	0.053	0.151
Planned pregnancy	0.51	0.50	0.012	0.132
Smoking during pregnancy	0.19	0.20	-0.023	0.241
Alcohol use during pregnancy	0.06	0.06	-0.029	-0.015
Maternal hypertension during pregnancy	0.27	0.29	-0.042	0.029
Maternal diabetes during pregnancy	0.11	0.09	0.054	0.049
Depressive maternal symptoms (3 months)	0.25	0.27	-0.056	0.209
Gestational age (< 37 weeks)	0.15	0.13	0.032	0.057
Birth weight (grams)	3161.36	3151.46	0.018	-0.090
Apgar 5 th minute	0.01	0.01	0.002	0.043
Sex	1.51	1.50	0.024	0.050
Main caregiver until 3 months	0.96	0.98	-0.089	-0.131
Childcare attendance up to age 2 years	0.22	0.24	-0.019	-0.442
Older sibling received PIM	0.19	0.17	0.043	0.435

Supplemental Table 4. Balancing of confounders between two randomly generated control groups used to test interaction with starting Primeira Infância Melhor (PIM) during pregnancy or after birth. N group 1 = 542; N group 2 = 2054.

Potential confounder	Mean in group 1	Mean in group 2	Standardized difference
Neighborhood violence	0.44	0.47	-0.044
Mother's skin color (others/white)	0.22	0.24	-0.046
Maternal schooling level (years)	11.01	11.11	-0.026
Paternal schooling level	1.86	1.87	-0.011
Income at birth (quintiles)	3.31	3.35	-0.031
Asset index at birth (quintiles)	3.27	3.39	-0.084
People per bedroom in the house	0.75	0.71	0.055
Number of prenatal visits (> 5)	0.90	0.92	-0.041
Maternal age at birth (> 19 years)	0.13	0.12	0.071
Number of children living with the mother	0.68	0.68	-0.005
Mother living with partner at birth	0.98	0.99	-0.081
Mother worked during pregnancy	0.63	0.64	-0.006
Father's support during pregnancy	0.95	0.96	-0.053
Couple's relationship quality	0.46	0.49	-0.045
Planned pregnancy	0.43	0.47	-0.071
Smoking during pregnancy	0.11	0.10	0.015
Alcohol use during pregnancy	0.06	0.05	0.050
Maternal hypertension during pregnancy	0.26	0.27	-0.031
Maternal diabetes during pregnancy	0.09	0.10	-0.048
Depressive maternal symptoms (3 months)	0.17	0.17	0.004
Gestational age (< 37 weeks)	0.13	0.12	0.038
Birth weight (grams)	3203.09	3.238.65	-0.067
Apgar 5 th minute	0.01	0.01	0.022
Sex	1.49	1.48	0.026
Main caregiver until 3 months	0.98	0.99	-0.021
Childcare attendance up to age 2 years	0.49	0.51	-0.023
Older sibling received PIM	0.05	0.03	0.095

Supplemental Table 5. Balancing of confounders before and after propensity score matching used in the analysis of effect of the Primeira Infância Melhor (PIM) starting after birth (480 pairs).

Potential confounder	Mean in treated	Mean in untreated	Standardized difference	
			After matching	Before matching
Neighborhood violence	0.69	0.69	0.004	0.380
Mother's skin color (others/white)	0.43	0.42	0.014	0.453
Maternal schooling level (years)	8.22	8.35	-0.037	-0.786
Paternal schooling level	1.13	1.16	-0.036	-0.803
Income at birth (quintiles)	2.30	2.36	-0.053	-0.807
Asset index at birth (quintiles)	2.23	2.25	-0.012	-0.829
People per bedroom in the house	1.12	1.10	0.022	0.444
Number of prenatal visits (> 5)	0.83	0.83	-0.016	-0.229
Maternal age at birth (> 19 years)	0.83	0.83	-0.001	-0.214
Number of children living with the mother	1.03	1.00	0.030	0.349
Mother living with partner at birth	0.97	0.96	0.090	-0.011
Mother worked during pregnancy	0.43	0.43	0.003	-0.421
Father's support during pregnancy	0.94	0.93	0.057	-0.008
Couple's relationship quality	0.60	0.53	0.098	0.189
Planned pregnancy	0.51	0.51	-0.017	0.144
Smoking during pregnancy	0.18	0.20	-0.047	0.209
Alcohol use during pregnancy	0.06	0.06	-0.013	-0.019
Maternal hypertension during pregnancy	0.27	0.31	-0.080	0.034
Maternal diabetes during pregnancy	0.10	0.07	0.095	0.045
Depressive maternal symptoms (3 months)	0.26	0.27	-0.010	0.235
Gestational age (< 37 weeks)	0.16	0.15	0.028	0.093
Birth weight (grams)	3129.40	3147.90	-0.034	-0.135
Apgar 5 th minute	0.01	0.01	0.004	0.043
Sex	1.53	1.52	0.019	0.071
Main caregiver until 3 months	0.96	0.98	-0.097	-0.124
Childcare attendance up to age 2 years	0.21	0.20	0.019	-0.457
Older sibling received PIM	0.17	0.18	-0.038	0.382

Supplemental Table 6. Balancing of confounders before and after propensity score matching used in the analysis of effect of the Primeira Infância Melhor (PIM) starting during pregnancy (121 pairs).

Potential confounder	Mean in treated	Mean in untreated	Standardized difference	
			After matching	Before matching
Neighborhood violence	0.58	0.64	-0.085	0.143
Mother's skin color (others/white)	0.45	0.47	-0.035	0.392
Maternal schooling level (years)	7.33	7.40	-0.019	-1.015
Paternal schooling level	1.22	1.14	0.090	-0.632
Income at birth (quintiles)	2.14	2.18	-0.032	-0.871
Asset index at birth (quintiles)	2.08	2.05	0.026	-0.964
People per bedroom in the house	1.18	1.12	0.069	0.587
Maternal age at birth (> 19 years)	0.79	0.74	0.132	-0.192
Number of children living with the mother	1.00	0.86	0.144	0.317
Mother living with partner at birth	0.84	0.87	-0.075	-0.184
Mother worked during pregnancy	0.26	0.28	-0.036	-0.782
Father's support during pregnancy	0.92	0.93	-0.060	0.001
Planned pregnancy	0.58	0.56	-0.033	0.146
Sex	1.47	1.48	-0.017	-0.036
Older sibling received PIM	0.25	0.14	0.323	0.639

Supplemental Table 7. Effect modification of the Primeira Infância Melhor (PIM) according to starting during pregnancy (121 pairs) or after birth (480 pairs), in relation to standardized development scores and prevalence of belonging to the group below the 10th percentile of whole cohort.

Outcome	Unadjusted ^a				Matched ^b				Matched with double adjustment ^c				Heterogeneity p-value ^d
	Started during pregnancy		Started after Birth		Started during pregnancy		Started after Birth		Started during pregnancy		Started after Birth		
	N = 663		N = 2534		N = 242		N = 960		N = 242		N = 960		
	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	
<i>Linear regression for mean BDI score</i>													
Total BDI score (SD)	-0.07	-0.27 to 0.14	-0.22	-0.32 to -0.13	0.17	-0.06 to 0.41	-0.06	-0.18 to 0.07	0.19	-0.02 to 0.40	-0.03	-0.15 to 0.10	0.080
Personal-social (SD)	-0.05	-0.25 to 0.14	-0.19	-0.28 to -0.10	0.08	-0.17 to 0.33	-0.03	-0.15 to 0.09	0.06	-0.17 to 0.29	0.00	-0.12 to 0.12	0.669
Adaptive (SD)	0.05	-0.15 to 0.24	0.08	-0.01 to 0.17	0.02	-0.20 to 0.23	0.06	-0.04 to 0.17	0.05	-0.14 to 0.24	0.07	-0.03 to 0.18	0.849
Motor (SD)	0.01	-0.19 to 0.21	-0.09	-0.19 to 0.01	0.18	-0.07 to 0.43	-0.03	-0.16 to 0.10	0.18	-0.07 to 0.42	-0.01	-0.13 to 0.12	0.187
Communication (SD)	-0.10	-0.30 to 0.11	-0.21	-0.31 to -0.12	0.16	-0.06 to 0.39	-0.03	-0.15 to 0.08	0.19	-0.02 to 0.39	-0.02	-0.13 to 0.10	0.092
Cognitive (SD)	-0.12	-0.31 to 0.08	-0.32	-0.42 to -0.23	0.16	-0.04 to 0.37	-0.15	-0.28 to -0.01	0.19	-0.00 to 0.39	-0.12	-0.25 to 0.01	0.008
<i>Poisson regression for belonging to the group below the 10th percentile</i>													
	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	
Low development score	0.76	0.39 to 1.50	1.50	1.15 to 1.96	0.45	0.20 to 1.00	1.14	0.82 to 1.60	0.40	0.18 to 0.89	1.12	0.81 to 1.54	0.020

PR = prevalence ratio; CI = confidence interval

^aComparison between intervention group and possible controls group without adjustment.

^bPaired analysis comparing the intervention group with the matched control group.

^cPaired analysis comparing the intervention group with the matched control group with double adjustment for confounders included in the propensity score prediction for starting during pregnancy (neighborhood violence, mother's skin color (others/white), maternal age at birth (> 19 years), sex, maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), people per bedroom in house, number of children with the mother, mother living with partner, mother worked during pregnancy, father's support during pregnancy, planned pregnancy, older sibling received the PIM) and for starting after birth (neighborhood violence, mother's skin color (others/white), maternal age at birth (> 19 years), sex, maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), number of prenatal visits (> 5), people per bedroom in house, number of children with the mother, mother living with partner, mother worked during pregnancy, father's support during pregnancy, planned pregnancy, depressive maternal symptoms (3 months), birth weight (grams), smoking during pregnancy, alcohol use during pregnancy, maternal hypertension during pregnancy, maternal diabetes during pregnancy, gestational age (< 37 weeks), main caregiver until 3 months, childcare attendance up to age 2 years, older sibling received the PIM).

^dCochran's Q heterogeneity chi-square test

Supplemental Table 8. Association between early childhood development at age 4 years and analytical sample characteristics (N=3190).

	Standardized BDI		Below the 10th percentile on BDI	
	Total score		No	Yes
	β	p-value	N (%)	N (%)
Neighborhood violence				<i>p</i> =0.027
Low	0		1698 (91.4)	159 (8.6)
Medium	-0.12	0.001	953 (88.4)	125 (11.6)
High	-0.04	0.576	229 (89.8)	26 (10.2)
Mother's skin color				<i>p</i> =0.007
White	0		2099 (91.4)	197 (8.6)
Black	-0.22	<0.001	430 (87.9)	59 (12.1)
Brown	-0.20	<0.001	334 (86.8)	51 (13.3)
Asian	-0.27	0.345	11 (91.7)	1 (8.3)
Indigenous	-0.71	0.039	6 (75.0)	2 (25.0)
Maternal schooling level at birth (years)				<i>p</i> <0.001
0-4	0		203 (85.3)	35 (14.7)
5-8	0.14	0.05	663 (85.9)	109 (14.1)
9-11	0.34	<0.001	1043 (91.5)	97 (8.5)
12+	0.55	<0.001	971 (93.4)	69 (6.6)
Paternal schooling level at birth (years)				<i>p</i> <0.001
0-4	0		341 (85.3)	59 (14.8)
5-8	0.22	<0.001	832 (88.4)	109 (11.6)
9-11	0.33	<0.001	946 (90.9)	95 (9.1)
12+	0.58	<0.001	761 (94.2)	47 (5.8)
Income at birth (quintiles)				<i>p</i> <0.001
Poorest	0		490 (85.5)	83 (14.5)
2 nd	0.09	0.125	558 (87.5)	80 (12.5)
3 rd	0.26	<0.001	596 (91.3)	57 (8.7)
4 th	0.31	<0.001	619 (91.4)	58 (8.6)
Richest	0.54	<0.001	617 (95.1)	32 (4.9)
Asset index at birth (quintiles)				<i>p</i> <0.001
Poorest	0		519 (86.9)	78 (13.1)
2 nd	0.11	0.041	557 (88.1)	75 (11.9)
3 rd	0.21	<0.001	584 (89.3)	70 (10.7)
4 th	0.30	<0.001	612 (92.2)	52 (7.8)
Richest	0.50	<0.001	608 (94.6)	35 (5.4)
People per bedroom in the house at birth				<i>p</i> =0.132
2	0		1180 (90.9)	118 (9.1)
> 2 to 3	-0.04	0.252	1267 (90.6)	131 (9.4)

> 3 to 4	-0.17	0.003	321 (88.4)	42 (11.6)
> 4	-0.26	0.003	112 (85.5)	19 (14.5)
Number of prenatal visits				<i>p</i> =0.002
0-5	0		333 (85.8)	55 (14.2)
≥ 6	0.31	<0.001	2547 (90.9)	255 (9.1)
Maternal age at birth (years)				<i>p</i> =0.231
< 20	0		376 (88.7)	48 (11.3)
20+	0.19	<0.001	2504 (90.5)	262 (9.7)
Number of children living with the mother at birth				<i>p</i> =0.722
0	0		1472 (90.8)	149 (9.2)
1	-0.05	0.173	936 (89.8)	106 (10.2)
2	-0.11	0.06	300 (89.6)	35 (10.5)
3	-0.20	0.037	101 (87.8)	14 (12.2)
4 or more	-0.20	0.076	71 (92.2)	6 (7.8)
Mother living with husband or partner at birth				<i>p</i> =0.466
No	0		308 (91.4)	29 (8.6)
Yes	0.10	<0.092	2572 (90.2)	281 (9.9)
Mother worked during pregnancy				<i>p</i> =0.002
No	0		1176 (88.4)	155 (11.7)
Yes	0.241	<0.001	1704 (91.7)	155 (8.3)
Father's support during pregnancy				<i>p</i> =0.262
Little support	0		260 (88.4)	34 (11.6)
Much support	0.15	0.012	2620 (90.5)	276 (9.5)
Couple's relationship quality				<i>p</i> =0.325
Little criticism	0		1661 (91.0)	165 (9.0)
Medium criticism	-0.08	0.103	506 (89.1)	62 (10.9)
Lots of criticism	-0.08	0.145	354 (89.4)	42 (10.6)
Planned pregnancy				<i>p</i> =0.192
Yes	0		1478 (91.0)	147 (9.1)
No	-0.11	0.001	1402 (89.6)	163 (10.4)
Smoking during pregnancy				<i>p</i> =0.023
No	0		2519 (90.7)	257 (9.3)
Yes	-0.20	<0.001	361 (87.2)	53 (12.8)
Alcohol use during pregnancy				<i>p</i> =0.605
No	0		2681 (90.2)	291 (9.8)
Yes	-0.09	0.211	199 (91.3)	19 (8.7)
Maternal arterial hypertension during pregnancy				<i>p</i> =0.089
No	0		2153 (90.8)	218 (9.2)
Yes	-0.10	0.017	727 (88.8)	92 (11.2)
Maternal diabetes mellitus during pregnancy				<i>p</i> =0.046
No	0		2634 (90.6)	273 (9.4)

Yes	-0.13	0.033	246 (86.9)	37 (13.1)
Depressive maternal symptoms (3 months)				<i>p=0.134</i>
No	0		2323 (90.7)	239 (9.3)
Yes	-0.09	0.037	557 (88.7)	71 (11.3)
Gestational age at birth (weeks)				<i>p=0.019</i>
≥ 37	0		2507 (90.8)	255 (9.2)
≤ 36	-0.17	0.001	373 (87.2)	55 (12.9)
Birth weight (grams)				<i>p=0.003</i>
≥ 2500	0		2643 (90.8)	269 (9.2)
< 2500	-0.19	0.002	237 (85.3)	41 (14.8)
Apgar 5th minute				<i>p=0.369</i>
≥ 7	0		2857 (90.3)	306 (9.7)
< 7	-0.36	0.055	23 (85.2)	4 (14.8)
Sex				<i>p<0.001</i>
Male	0		1396 (85.9)	230 (14.2)
Female	0.39	<0.001	1484 (94.9)	80 (5.1)
Main caregiver until 3 months of age				<i>p=0.370</i>
Another person	0		85 (87.6)	12 (12.4)
Mother	0.17	0.085	2795 (90.4)	298 (9.6)
Childcare attendance up to age 2 years				<i>p=0.001</i>
Never	0		1875 (89.0)	233 (11.1)
Sometimes	0.15	<0.001	675 (92.2)	57 (7.8)
Always	0.25	<0.001	330 (94.3)	20 (5.7)
Age of entry into PIM (months)				<i>p=0.198</i>
Before 6	0		227 (89.7)	26 (10.3)
6 to 12	-0.04	0.785	60 (92.3)	5 (7.7)
13 to 24	-0.15	0.095	165 (84.2)	31 (15.8)
After 24	0.03	0.826	75 (86.2)	12 (13.8)
Time receiving PIM (months)				<i>p=0.247</i>
< 6	0		34 (91.9)	3 (8.1)
6 to 11	-0.15	0.375	185 (88.1)	25 (11.9)
12 to 17	-0.07	0.684	136 (88.3)	18 (11.7)
18 to 23	-0.33	0.069	89 (81.7)	20 (18.4)
24+	-0.11	0.555	83 (91.2)	8 (8.8)
Reason for withdrawal from PIM				<i>p=0.656</i>
Lack of visitor	0		175 (85.0)	31 (15.1)
Family chose to leave	0.13	0.213	134 (89.9)	15 (10.1)
Daycare admission	0.11	0.379	81 (90.0)	9 (10.0)
Change of neighborhood or municipality	0.11	0.780	54 (85.7)	9 (14.3)
Age limit	0.43	0.091	14 (93.3)	1 (6.7)
Unknown	-0.04	0.729	69 (88.5)	9 (11.5)

Older sibling received PIM				<i>p=0.012</i>
No	0	2677 (90.7)	276 (9.4)	
Yes	-0.25	<0.001	203 (85.7)	34 (14.4)

Supplemental Table 9. Primeira Infância Melhor (PIM) characteristics among children who received the intervention (analytic sample).

	Any enrollment in PIM	Starting during pregnancy	Starting after birth
	N = 601 N(%)	N = 121 N(%)	N = 480 N(%)
Age of entry into PIM (months)			
Before 6	253(42.1)	121(100.0)	132(27.5)
6 to 12	65(10.8)	-	65(13.5)
13 to 24	196(32.6)	-	196(40.8)
After 24	87(14.5)	-	87(18.1)
Time receiving PIM (months)			
< 6	37(6.2)	10(8.3)	27(5.6)
6 to 11	210(34.9)	31(25.6)	179(37.3)
12 to 17	154(25.6)	17(14.1)	137(28.5)
18 to 23	109(18.1)	27(22.3)	82(17.1)
24+	91(15.1)	36(29.8)	55(11.5)
Reason for withdrawal from PIM			
Lack of visitor	206(34.3)	43(35.5)	163(33.4)
Family chose to leave	149(24.8)	30(24.8)	119(24.8)
Daycare admission	90(15.0)	19(15.7)	71(14.8)
Change of neighborhood or municipality	63(10.5)	12(9.9)	51(10.6)
Age limit	15(2.5)	3(2.5)	12(2.5)
Unknown	78(13.0)	14(11.6)	64(13.3)
Number of PIM visitors who accompanied the child			
1	339(56.4)	37(30.6)	302(62.9)
2	155(25.79)	40(33.1)	115(24.0)
3	76(12.7)	27(22.3)	49(10.2)
4+	31(5.2)	17(14.1)	14(2.9)
Older sibling received PIM			
No	486(80.1)	91(75.2)	395(82.3)
Yes	115(19.1)	30(24.8)	85(17.7)

Supplemental Table 10. Number of different visitors who accompanied the child according to the time receiving PIM (analytic sample).

Number of PIM visitors who accompanied the child	Time receiving PIM (months)				
	< 6	6 to 11	12 to 17	18 to 23	24+
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
1	34(91.9)	185(88.1)	85(55.2)	28(25.7)	7(7.7)
2	3(8.1)	21(10.0)	55(35.7)	51(46.8)	25(27.5)
3	0	4(1.9)	14(9.1)	22(20.2)	36(39.6)
4+	0	0	0	8(7.3)	23(25.3)

Supplemental Table 11. Missing data in analytical sample for potential confounder variables.

Variables	Missing data	
	n	%
Couple's relationship quality	629	17.50
Paternal schooling level at birth	252	5.89
Asset index at birth	148	3.46
Number of prenatal visits	65	1.80
Depressive maternal symptoms (3 months)	63	1.75
Father's support during pregnancy	59	1.64
People per bedroom in the house at birth	57	1.58
Main caregiver until 3 months of age	54	1.50
Neighborhood violence	19	0.53
Childcare attendance up to age 2 years	17	0.47
Birth weight (grams)	17	0.47
Mother's skin color	6	0.17
Smoking during pregnancy	4	0.11
Maternal arterial hypertension during pregnancy	3	0.09
Maternal diabetes mellitus during pregnancy	3	0.09
Alcohol use during pregnancy	3	0.09
Income at birth (quintiles)	2	0.06
Mother living with husband or partner at birth	1	0.03
Number of children living with the mother at birth	1	0.03
Planned pregnancy	1	0.03
Mother worked during pregnancy	1	0.03
Maternal age at birth (years)	1	0.03
Maternal schooling level at birth (years)	1	0.03
Gestational age	0	0.00
Apgar 5 th minute	0	0.00
Sex	0	0.00
Older sibling received PIM	0	0.00

21

Supplemental Table 12. Unadjusted association between time receiving PIM and early childhood development at age 4 years, among PIM children who started intervention during pregnancy (n = 121) and who started after birth (n = 480).

	Standardized BDI (mean differences) ^a	Below the 10th percentile (prevalence ratios) ^b
Started during pregnancy (121 children)		
Time receiving PIM (months)	p=0.621*	p=0.403*
<12	0 (Ref.)	1 (Ref.)
12 to 23	-0.09 (-0.48 to 0.31)	1.55 (0.39 to 6.13)
24 or more	0.12 (-0.30 to 0.53)	0.38 (0.04 to 3.52)
Started after birth (480 children)		
Time receiving PIM (months)	p=0.840*	p=0.667*
<12	0 (Ref.)	1 (Ref.)
12 to 23	-0.04 (-0.22 to 0.14)	1.24 (0.77 to 2.01)
24 or more	-0.07 (-0.36 to 0.21)	1.05 (0.48 to 2.30)

^aLinear regression

^bPoisson regression

*p-value of wald-test

Supplemental Table 13. Exploratory analysis of interaction between enrollment in PIM (separately by subgroups who started intervention during pregnancy or after birth) and time receiving the program predicting early childhood development at age 4 years. Matched analysis with double adjustment comparing with control groups.

	Standardized BDI (mean differences) ^a	Below the 10th percentile (prevalence ratios) ^b
Started during pregnancy (121 pairs)		
PIM started during pregnancy#Time receiving PIM (vs matched controls)	<i>p=0.856*</i>	<i>p=0.150*</i>
In pregnancy#<12	0 (Ref.)	1 (Ref.)
In pregnancy#12 to 23	-0.16 (-0.73 to 0.41)	2.38 (0.40 to 14.20)
In pregnancy#24 or more	0.10 (-0.65 to 0.46)	0.37 (0.04 to 3.39)
Started after birth (480 pairs)		
PIM started after birth#Time receiving PIM (vs matched controls)	<i>p=0.861**</i>	<i>p=0.228**</i>
After birth#<12	0 (Ref.)	1 (Ref.)
After birth#12 to 23	-0.07 (-0.34 to 0.20)	1.69 (0.83 to 3.42)
After birth#24 or more	0.00 (-0.42 to 0.42)	0.84 (0.31 to 2.28)

^aLinear regression

^bPoisson regression

*p-value of adjusted wald-test for interaction between PIM started during pregnancy and time receiving PIM

**p-value of adjusted wald-test for interaction between PIM started after birth and time receiving PIM

Paired analysis comparing the intervention group with the matched control group with double adjustment. Note that to estimate the interaction effect, for the control group, the time in PIM was imputed to equal the value of the matched PIM child from the same pair. The confounders included in the propensity score prediction for starting during pregnancy (neighborhood violence, mother's skin color (others/white), maternal age at birth (> 19 years), sex, maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), people per bedroom in house, number of children with the mother, mother living with partner, mother worked during pregnancy, father's support during pregnancy, planned pregnancy, older sibling received the PIM) and for starting after birth (neighborhood violence, mother's skin color (others/white), maternal age at birth (> 19 years), sex, maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), number of prenatal visits (> 5), people per bedroom in house, number of children with the mother, mother living with partner, mother worked during pregnancy, father's support during pregnancy, planned pregnancy, depressive maternal symptoms (3 months), birth weight (grams), smoking during pregnancy, alcohol use during pregnancy, maternal hypertension during pregnancy, maternal diabetes during pregnancy, gestational age (< 37 weeks), main caregiver until 3 months, childcare attendance up to age 2 years, older sibling received the PIM).

Supplemental Box 1. Measurements of the covariates considered for propensity score estimates.

Group	Covariates	Follow-up in which it was collected
27 covariates considered to estimate the PS of any enrollment in PIM and the PS of the stratum with initiation of the intervention after birth	Neighborhood violence: low, medium or high	48-month assessment
	Mother's skin color: white/others	Perinatal assessment
	Maternal schooling level: years	Perinatal assessment
	Paternal schooling level: 0 to 4 years, 5 to 8 years, 9 to 11 years, 12 or more	Perinatal assessment
	Income at birth: quintiles	Perinatal assessment
	Asset index at birth: quintiles	Perinatal assessment
	People per bedroom in the house: ≤ 2, 2.1 – 3.0, 3.1 – 4.0 or > 4	Perinatal assessment
	Number of prenatal visits: ≤ 5 or > 5	Perinatal assessment
	Maternal age at birth: < 20 or ≥ 20	Perinatal assessment
	Number of children living with the mother: 0, 1, 2, 3, 4 or more	Perinatal assessment
	Mother living with partner at birth: no or yes	Perinatal assessment
	Mother worked during pregnancy: no or yes	Perinatal assessment
	Father's support during pregnancy: little support or much support	Perinatal assessment
	Couple's relationship quality: little criticism, medium criticism or lots of criticism	3-month assessment
	Planned pregnancy: yes or no	Perinatal assessment
	Smoking during pregnancy: no or yes	Perinatal assessment
	Alcohol use during pregnancy: no or yes	Perinatal assessment
	Maternal hypertension during pregnancy: no or yes	Perinatal assessment
	Maternal diabetes during pregnancy: no or yes	Perinatal assessment
	Depressive maternal symptoms (3 months): no or yes	3-month assessment
	Gestational age: < 37 weeks or ≥ 37 weeks	Perinatal assessment
	Birth weight: grams	Perinatal assessment
	Apgar 5 th minute: < 7 or ≥ 7	Perinatal assessment
Sex: male/female	Perinatal assessment	
Main caregiver until 3 months: another person or mother	3-month assessment	
Childcare attendance up to age 2 years: never, sometimes or always	24-month assessment	
Older sibling received PIM: no or yes	Link with PIM database (Sep/2020)	
15 covariates considered to estimate	Neighborhood violence: low, medium or high	48-month assessment
	Mother's skin color: white/others	Perinatal assessment

the PS of the stratum with initiation of the intervention during pregnancy	Maternal schooling level: years	Perinatal assessment
	Paternal schooling level: 0 to 4 years, 5 to 8 years, 9 to 11 years, 12 or more	Perinatal assessment
	Income at birth: quintiles	Perinatal assessment
	Asset index at birth: quintiles	Perinatal assessment
	People per bedroom in the house: ≤ 2 , 2.1 – 3.0, 3.1 – 4.0 or > 4	Perinatal assessment
	Maternal age at birth: < 20 or ≥ 20	Perinatal assessment
	Number of children living with the mother: 0, 1, 2, 3, 4 or more	Perinatal assessment
	Mother living with partner at birth: no or yes	Perinatal assessment
	Mother worked during pregnancy: no or yes	Perinatal assessment
	Father's support during pregnancy: little support or much support	Perinatal assessment
	Planned pregnancy: yes or no	Perinatal assessment
	Sex: male/female	Perinatal assessment
	Older sibling received PIM: no or yes	Link with PIM database (Sep/2020)

5. ARTIGO ORIGINAL 2
A ser submetido à revista "*Pediatrics*"

Effects of a large-scale home visiting program on use of preventive and recovery health services in Brazil

Eduardo Viegas da Silva^{1,2,3}, Fernando Pires Hartwig¹, Aisha Yousafzai⁴, Andréa Homsí Dâmaso¹, Joseph Murray^{1,2}.

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil;

²Human Development and Violence Research Centre (DOVE), Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil;

³State Health Surveillance Centre of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

⁴Global Health and Population Department, Harvard School of Public Health, Boston, United States of America.

Conflict of interest disclaimer: The authors have indicated they have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

ABSTRACT

Objectives: To assess the real-life effects of a large-scale home visiting program (Primeira Infância Melhor: PIM) in Brazil on the use of preventive (prenatal visits, well child visits, dentist visits, and vaccination) and recovery (emergency room visits and hospitalization) health services.

Methods: A quasi-experiment nested in a population-based birth cohort study was conducted. The intervention group was firstly defined as all children enrolled in PIM up to age 6 months, and afterwards stratified between those enrolled during pregnancy or after birth up to 6 months. PIM children were matched with controls on propensity scores based on 27 confounders to estimate effects of PIM on health service use from prenatal to age 2 years. Double adjustment was applied in outcome Quasi-Poisson regressions.

Results: No evidence was found for effects of PIM starting anytime up to 6 months (262 pairs), or for the children enrolled only after birth (133 pairs), on outcomes occurring after age 6 months. For PIM starting during pregnancy (129 pairs), there was a 13% higher prevalence of adequate prenatal visits (PR = 1.13; 95% CI 1.01 to 1.27),

but no effect on use of any other health service. Sensitivity analyses suggested longer participation in PIM with reduced visitor turnover might improve its impact on prenatal visits.

Conclusions: Integration between PIM and Primary Health Care was not adequate to affect overall patterns of contacts with services. However, prenatal home visits showed potential to increase health service contact during a sensitive period of development.

ARTICLE SUMMARY

In a birth cohort study, the real-life effectiveness of a large-scale home visiting program on preventive and recovery health services use was evaluated, with limited effects identified.

WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT

Promoting early child development requires nurturing care that supports health, nutrition, protection, and learning inputs. Integration of home visiting programs with other health system services can support these goals, but is hard to achieve, and depend on critical implementation points in real life settings.

WHAT THIS STUDY ADDS

A large-scale home visiting program for child development influenced only antenatal healthcare use, indicating lack of adequate integration with the healthcare system and low fidelity, but some potential to integrate with Primary Health Care during pregnancy. Sharing of screening tools and data systems between such services are needed to strengthen support to vulnerable children.

INTRODUCTION

The health sector has a substantial responsibility in supporting children's healthy development. Integrating early childhood development (ECD) interventions with Community Primary Health Care (CPHC) services can help catalyse health care uptake¹ to promote good health, which is a core component of nurturing care alongside adequate nutrition, security and safety, opportunities for early learning, and responsive caregiving.² CPHC can also provide a critical link with ECD interventions for families with the greatest need.³⁻⁵ Brazil's universal health system achieves a high coverage of CPHC in poorer communities.⁶ A large-scale ECD home visiting program in southern Brazil, Primeira Infância Melhor (PIM), is led by the health sector, and aims to integrate with the CPHC.

PIM's central focus is on child stimulation through play activities and supporting responsive caregiving to promote ECD.^{7,8} PIM's theory of change also involves partnership with community health workers (CHW) to improve child health⁷⁻⁹ and connect families with CPHC and other services,^{7,8} thereby reinforcing adequate prenatal care, Well Child Visits (WCV), and appropriate vaccinations.¹⁰

Despite PIM's emphasis on CPHC partnership, no prior evaluation has examined its effects on health service utilization. For such large-scale services as PIM, it is extremely hard and rare to implement randomised trial evaluations, and high-quality quasi-experiments are needed to identify their impacts in real world settings. We aimed to assess the effects of PIM on use of preventive and recovery health services up to 24 months of age. We hypothesize that PIM has a positive effect on the uptake of preventive health services. Given other possible effects of PIM on nurturing care practices (e.g., breastfeeding, prevention of accidents), we also hypothesize PIM reduces contacts with health recovery services.

METHODS

Design and participants

A quasi-experiment was conducted, nested in the 2015 Pelotas Birth Cohort Study. Pelotas, in southern Brazil, has around 340,000 inhabitants. All hospital-delivered children born in Pelotas between 1 January and 31 December 2015, whose mother lived in the urban area of the city, were eligible for the cohort study. From the 4,333 eligible live births, 4,275 were assessed at birth (98.7%), and subsequently invited to complete follow-up assessments at 3 (97.2%), 12 (95.3%), 24 (95.3%) months, and 4 years (95.3%). The 24 months and the 4-year follow-up was conducted in a university research centre; prior post-natal visits occurred in children's homes. Further information about the cohort is available elsewhere.¹¹ Cohort children were searched for in the PIM's information system, based on municipality, child's date of birth, child's name and mother's name. PIM funding depends on the number of children registered by the municipality, so it is unlikely that children receiving the intervention were not registered. All data were collected by blinded interviewers from blinded respondents.

Intervention and Evaluation Design

PIM is managed by the Municipal Health Department with direct support from the State Health Department of Rio Grande do Sul (southernmost state of Brazil) who developed the program. The program was initiated in 2003 and to-date has supported more than 250 000 children and 60 000 pregnant women at state level.¹² It aims to enhance sensitive and responsive caregiver-child interactions through engagement in age-appropriate play activities and facilitate access to health and social services. Weekly home visits (45-60 mins) are made by trained health, education, and social science undergraduate students.⁷ Further program details are described in Supplemental Box 1. Families enrolled in PIM are mostly of low socioeconomic status. However, of all children in the current cohort in the lowest quintile of family income at birth, 67% were not included in PIM.

PIM aims to start home visits during pregnancy, but in 80% of the studied population it started after birth. Considering previous evidence of different effects of PIM on ECD, according to enrolment before or after birth,¹³ and the need to ensure the intervention preceded study outcomes, we examined PIM in two ways. First, we examined the impact of any enrolment in PIM up to 6 months postpartum on outcomes after age 6 months. Second, we examined the impact of PIM according to whether

families enrolled during pregnancy (on all outcomes) or between birth and age 6 months (on outcomes after age 6 months).

Outcomes

Data on six health service outcomes were collected using maternal reports, applying cutoff points recommended by the Brazilian Ministry of Health for appropriate use of four CPHC preventive health services: The number of prenatal visits (cut off ≥ 6 ; measured at perinatal assessment);¹⁴ WCV visits up to 3 months after birth (cut off ≥ 3 ; measured at 3-month follow-up), up to 6 months after birth (cut off ≥ 5 ; measured at 12-month follow-up), between 7 to 12 months of age (cut off ≥ 2 ; measured at 12-month follow-up), and between 13 to 24 months of age (cut off ≥ 2 ; measured at 24-month follow-up);¹⁵ Visiting a dentist at least once up to 12 months of age (measured at 12-month follow-up);¹⁵ and Complete basic immunization (also assessed from vaccination cards shown to interviewers; measured at 24-month follow-up) was defined receiving the following routine immunizations up to age 12 months - one dose of bacille Calmette-Guérin (BCG), three doses of pentavalent vaccine, three doses of polio vaccine (oral polio vaccine -OPV-/ inactivated polio vaccine -IPV-), and one dose of measles-mumps-rubella vaccine (MMR).¹⁶ The use of two types of health recovery services (ERV and hospitalization) was reported by mothers at 12 months and 24 months. For ERV, an occurrence of ≥ 3 in one year, for each year of age separately, was used to indicate high use, based on previous studies¹⁷⁻¹⁹ and the distribution of our data. Hospitalizations were dichotomized (none/one or more) for each year separately.

Statistical analysis

Based on a theoretical model (Supplemental Figure 1), 27 covariates were considered as potential confounders (measurement details in Supplemental Box 2). Propensity scores (PS) were calculated²⁰ for the probability of participation in PIM using logistic regression using these covariates. Subsequently, each child who received PIM was matched to one child in the pool of potential controls based on their PS. After matching, covariate balance was assessed for all 27 covariates, considering an absolute Standardized Mean Difference (SMD) of 0.1 as a maximally acceptable difference between groups.²¹ Additionally, 9 higher-order terms derived from relevant confounders (1 quadratic term and 8 products amongst covariates) were included to check balance more comprehensively. Outcome regression analysis used Quasi-

Poisson regression for direct estimation of prevalence ratios, enabling double adjustment for covariates used to predict PS.

We first analyzed effects of any enrollment in PIM up to age 6 months. Next, we stratified the sample according to whether families enrolled in PIM during or after pregnancy. Cochran's Q heterogeneity chi-square test was used to examine modification of the effect of PIM according to the timing of intervention initiation. Sensitivity analysis were conducted to evaluate effects on a subgroup of children who both received PIM for 12 months or more (longer duration) from either one or two visitors (lower turnover). Details of each analysis step are provided in Supplemental Box 3. All analyses were conducted using Stata 15.1.

Ethics

General cohort study assessments between ages 0-4 years were approved by the Research Ethics Committees of the Federal University of Pelotas (School of Physical Education: #26746414.5.0000.5313). Caregivers provided written informed consent at each study follow-up. For this specific study, further approvals were obtained from Research Ethics Committees of the Federal University of Pelotas Faculty of Medicine (#4059341) and of the State of Rio Grande do Sul School of Public Health (#4325055).

RESULTS

Figure 1 shows the flow chart for the study sample. Out of 4275 children in the cohort, 3,023 children (70.7% of the whole cohort) were included in the analytical sample, of whom 262 were enrolled in PIM up to age 6 months (the intervention group), and 2761 who had not received PIM were used as potential controls. PIM children excluded from analyses due to missing data ($n = 63$) were similar to included PIM children ($n = 262$) regarding socioeconomic status (online supplemental table 1).

Among the 262 children enrolled in PIM up to 6 months included in the analyses, families participated in the program between 3 to 42 months (median of 18 months). The main reasons registered for withdrawal were lack of an available home visitor (33%) and the family choosing to leave (26%). A substantive turnover of visitors was recorded, ranging from 1 to 6 visitors for each child, (median of 2) (Supplemental Table 2). Most PIM families were of low socioeconomic status: 56% of the mothers had ≤ 8 years of schooling compared with 26% among potential controls (Supplemental Table 3).

Table 1 shows rates of health service use stratified by family income at birth and PIM enrolment status (prior to matching). Preventive health services utilization was relatively high, except for dental visits, in the whole analytic sample ($\geq 80\%$ had 6 or more prenatal visits, 5 or more WCV until age 6 months, and were up to date with the vaccination calendar). Utilization of health recovery service was less common. There were strong pro-rich absolute inequalities in WCV until 3 months (32 percentage points), adequate number of prenatal visits (21 percentage points), and hospitalization until 12 months (13 percentage points). In these unadjusted analysis, PIM families used preventive health services less (except for basic vaccine uptake and dentist visits) and used health recovery services more.

Effect of any enrolment in PIM up to age 6 months

The distribution of the PS (Supplemental Figure 2) allowed matching of almost all PIM children to a control child with a very similar PS, although for a few PIM children with particularly high PS, only controls with slightly lower PS were available. Figure 2 shows SMD comparing 27 confounders and 9 higher order terms between PIM children (enrolled at any time up to age 6 months) first for potential controls before PS matching (red dots, Figure 2), and then for matched controls (blue dots, Figure 2). After PS matching, SMD comparing the PIM and comparison group were less than 0.1 for all

covariates and higher order terms (Supplemental Table 4).

Comparing PIM children (enrolled at any time up to age 6 months) with matched controls, no strong statistical evidence was found for an intervention effect on use of any type of health services after age 6 months. Importantly, confidence intervals do not exclude the possibility of effects with clinical relevance on increased dentist visits and on decreased hospitalization, but there is a lack of precision to conclude there is any evidence of effect (Table 2).

Stratified analysis according to enrolment in PIM during pregnancy versus after birth up to age 6 months

Next, we stratified the intervention group according to timing of enrollment (during pregnancy or after birth, up to age 6 months), necessitating a new matching process for each group separately. Considering the 129 children enrolled in PIM during pregnancy, matching yielded a good balance for 26 out of 27 covariates and for all 9 higher order terms; for one covariate (“People per bedroom in the house”) the absolute SMD was slightly above the 0.1 threshold (Supplemental Figure 5 and Table 6). For the 133 children enrolled in PIM after birth up to age 6 months, matching yielded a good balance for 25 out of 27 covariates and for 8 out of 9 higher order terms; for two covariates (“Asthma or bronchitis”, “Chronic condition or disability”) and one higher order term (“Father's support during pregnancy x planned pregnancy”), the SMD was slightly outside the 0.1 threshold (Supplemental Figure 7 and Table 7). These small imbalances emphasized the need for double adjustment.

In the double-adjusted analyses of the effects of PIM starting during pregnancy, there was a 13% higher prevalence of adequate prenatal visits (prevalence ratio = 1.13; 95% CI 1.01 to 1.27). For up-to-date vaccinations, an interaction was found based on the timing of intervention initiation ($p = 0.046$). This suggested that enrolment during pregnancy had a larger effect than enrolment after birth. However, examining PIM starting during pregnancy on its own, there was not strong statistical evidence of an effect (prevalence ratio = 1.09; 95% CI 0.97 to 1.22). Confidence intervals did not exclude the possibility of a relevant effect of PIM starting during pregnancy on dentist visits and on WCV until age 3 months. Regarding health recovery services, the direction of associations indicated PIM started in pregnancy increased use of ERV and decreased hospitalization, but precision is too low to conclude there is an effect. For PIM starting after birth, no strong statistical evidence was found for an effect on use of

any type of health services. Nonetheless, these results were inconclusive for dentist visits, ERV and hospitalization, given the wide confidence intervals do not allow excluding clinically relevant effects (Table 3).

It is theoretically plausible that observed positive effects of PIM starting during pregnancy on having adequate prenatal visits are partly explained by reverse causation — of prenatal visits causing participation in PIM. To consider this possibility, we conducted further analyses using PIM starting after pregnancy as a negative control: if prenatal visits cause participation in PIM, one would expect an association. We ran post hoc double-adjusted analyses testing the association of PIM starting after birth up to age 6 months with adequate number of prenatal visits. No association was found (prevalence ratio = 0.94; 95% CI 0.84 to 1.05), suggesting a lack of reverse causation.

Sensitivity analysis suggested no differential effects of PIM by implementation strength — according to whether or not it was delivered with both longer duration (12 or more months) and lower turnover (up to 2 visitors) (Supplemental Table 8). There was a possible stronger effect on prenatal visits when PIM started in pregnancy, as well as having longer duration and reduced turnover (p-value for interaction = 0.064; Supplemental Table 9). Considering this result, we ran a further negative control test, considering PIM enrollment after birth predicting prenatal visits; in this analysis, longer duration (12 or more months) and lower turnover (up to 2 visitors) did not predict prenatal visits (p-value for interaction = 0.595; Supplemental Table 10). Nevertheless, this whole set of sensitivity analysis was prone to be underpowered and requires cautious interpretation.

DISCUSSION

PIM is an example of a large-scale ECD intervention led by the health sector.³ The program improved adherence to prenatal visits demonstrating its potential to integrate with CPHC during pregnancy. For all other preventive health services, no evidence of an effect was found, suggesting lost opportunity to achieve continuum of care, especially postnatal WCV, for which high socioeconomic inequality was observed. No effects on use of recovery health services were found, despite previous evidence suggesting PIM reduces deaths by external causes.²²

The consistency of effects of programs on prenatal visits^{23–25} can be understood in relation to the efforts to encourage adherence to health appointments during home visits. Benefits of longer enrollment on use of preventive health services^{26,27} corroborates our sensitivity analysis suggesting stronger effects on prenatal visits given longer program involvement and lower home visitor turnover. The absence of an effect of PIM starting during pregnancy on postnatal visits contrasts with evidence of positive association between use of different preventive health services.^{28–30} In this regard, Fekadu et al.³¹ found that only mothers receiving better quality prenatal care had greater postnatal care attendance. Prior evidence suggests a positive effect on WCV via home visiting,^{25–27,32–36} however, in the current study, there was high WCV coverage from age 6 months onwards for all income quintiles, leaving little room for PIM induced improvements.

Previous literature^{26,27,32,33,37–40} suggests home visitors can support vaccine uptake via home visitor identification of non-vaccinated children⁴¹ and increased maternal knowledge.⁴² Given the ministry of health target coverage was not achieved both in PIM and control groups,⁴³ we considered there was a lack of effectiveness in achieving vaccination coverage for PIM children. The use of dentist care, which is covered by CPHC in Brazil,⁴⁴ was increased by PIM in estimated point estimates, but there was a lack of precision to establish an effect.

Hospitalization is a good proxy of morbidity. It is hard to achieve reductions in hospitalization by home visiting programs^{45,46} unless delivered by health professionals.^{47,48} PIM visitors in Pelotas city are not health professionals, and are probably not prepared, for instance, to attenuate relevant risks, such as maternal depression, previously found to relate to hospitalization in this population.⁴⁹ Regarding effects on ERV, results from previous studies are not consistent.^{45,46,48,50} ERV is not a

good indicator of morbidity given that for almost half of emergency visits appropriate care could have been provided in a CPHC setting.^{51,52} Determinants of ERV are family beliefs about the need to take the child to an emergency room⁵⁰ and the capacity of CPHC to longitudinally coordinate care and function as an effective gateway of the health system. Thus, PIM would have to potentiate CPHC capacity to also effectively decrease use of health recovery services.

Key limitations of the study are lack of randomization and limited power given a pragmatic sample size. Other relevant issues, such as distances between homes and health facilities, quality of CPHC structure and process across Pelotas communities, possible interaction with cash transfer program effects, or caregiver's perspectives were not measured. However, this real-world evaluation of a large-scale program on outcomes from prenatal to age 2 years, encompassing public and private health services, provides robust evidence of home visiting effectiveness under routine conditions.

Integration of PIM and CPHC was not strong enough to impact overall patterns of contact with health services, despite home visitors and CHW co-located in the same facility, sharing overlapping territories, and both management teams working in the same municipal and state departments. Required dosage and fidelity^{53,54} of interventions aiming to improve child health needs to be addressed. Training of home visitors and supervisors is critical, and can influence turnover which was high in PIM program.

To evolve from mutual awareness towards effective partnership,^{55,56} strategies could include formal agreements between home visiting programs and CPHC, joint visits with PIM visitors and CHWs, and sharing of screening tools and data systems, to pursue family-centered goals together.^{56,57} The prenatal period is an opportune moment to integrate home visiting programs and CPHC, given high frequencies of contacts with mothers and potential to influence the foundations of nurturing care.

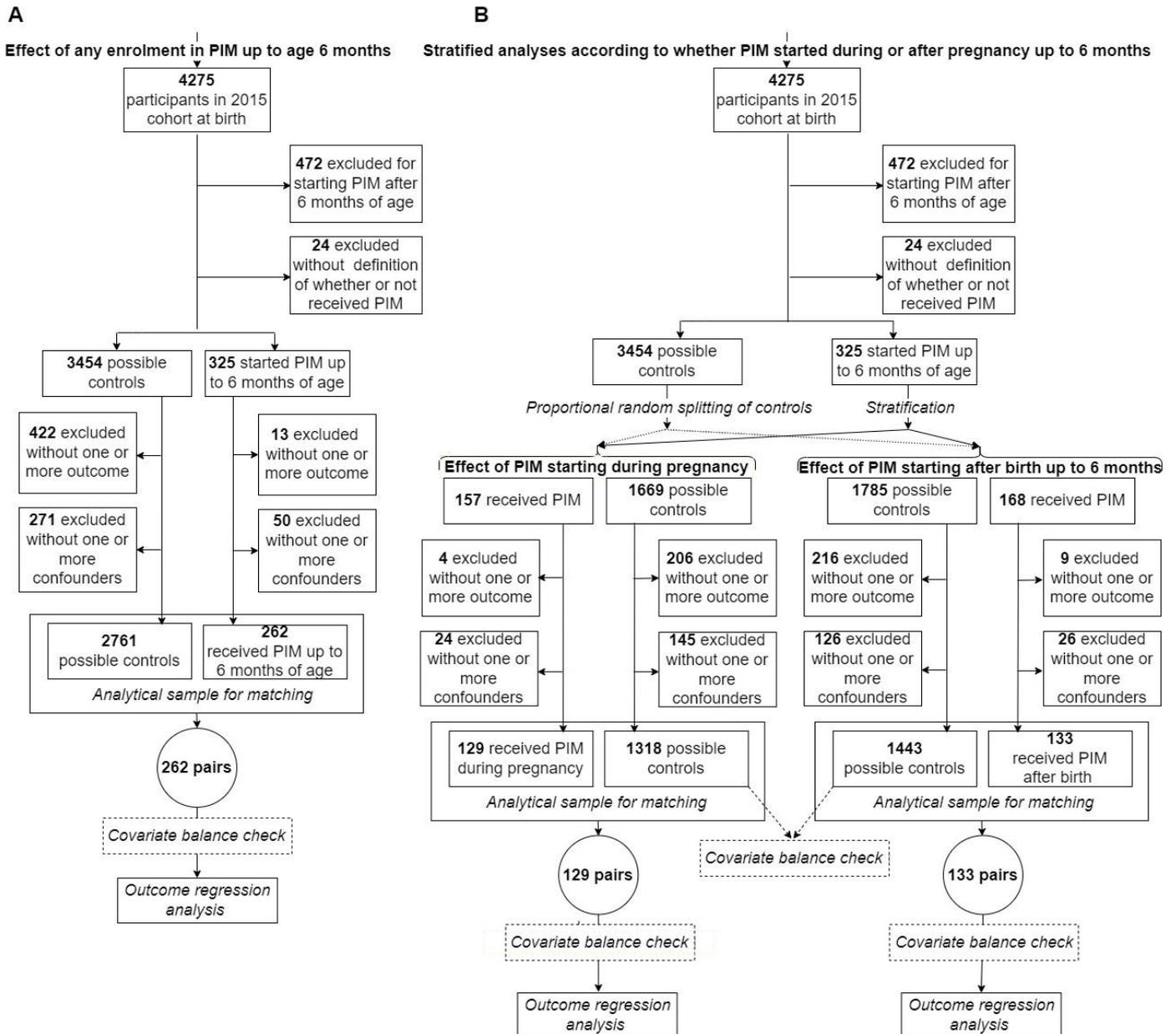


Figure 1. Flowchart showing numbers of children, separately for estimation of both the effect of any enrollment in *Primeira Infância Melhor* (PIM) up to age 6 months (A), and the effect of PIM stratified according to whether enrollment occurred during or after pregnancy up to age 6 months (B).

Table 1. Use of preventive and recovery health services up to 24 months of age, stratified by family income at birth and intervention status (N=3023).

	Preventive services							Recovery services			
	Prenatal visits	Well-child visits until 3 months	Well-child visits until 6 months	Well-child visits between 7 and 12 months	Well-child visits between 13 and 24 months	Dentist visit until 12 months	Up to date basic vaccine calendar for 12 months of age	Emergency room visit until 12 months	Emergency room visit between 13 and 24 months	Hospitalization until 12 months	Hospitalization between 13 and 24 months
	(≥6)	(≥3)	(≥5)	(≥2)	(≥2)	(≥1)		(≥3)	(≥3)	(≥1)	(≥1)
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Family income at birth (quintiles)	<i>p</i> <0.001*	<i>p</i> <0.001	<i>p</i> <0.001	<i>p</i> <0.001	<i>p</i> =0.036	<i>p</i> <0.348	<i>p</i> <0.001	<i>p</i> =0.015	<i>p</i> =0.039	<i>p</i> <0.001	<i>p</i> =0.002
Poorest	75.8	49.3	84.2	88.4	80.8	6.8	80.2	18.2	17.8	23.1	10.8
2 nd	84.2	59.8	86.8	90.4	84.5	9.6	82.8	18.4	18.8	17.4	7.8
3 rd	89.3	61.0	89.8	93.2	81.5	9.8	82.5	17.7	17.7	15.5	7.3
4 th	91.9	70.2	93.0	94.6	83.3	9.7	83.1	19.5	18.8	12.2	6.2
Richest	96.3	81.4	90.7	93.6	86.8	10.0	71.4	12.9	13.2	10.2	4.8
Intervention PIM	<i>p</i> <0.001	<i>p</i> <0.001	<i>p</i> =0.201	<i>p</i> =0.329	<i>p</i> =0.265	<i>p</i> =0.017	<i>p</i> =0.293	<i>p</i> =0.001	<i>p</i> =0.052	<i>p</i> <0.001	<i>p</i> =0.017
Did not receive	88.9	66.9	89.4	92.5	83.9	8.8	79.6	16.5	16.7	14.3	6.7
Started during pregnancy	87.6	51.2	84.5	89.2	81.4	13.2	85.3	26.4	24.8	21.7	10.9
Started after birth up to 6 months	75.2	48.9	90.2	91.0	79.0	15.0	79.7	24.8	18.8	26.3	12.0
Total analytic sample	88.2	65.4	89.2	92.3	83.5	9.3	79.9	17.3	17.2	15.2	7.2

*p-value for heterogeneity chi-square test.

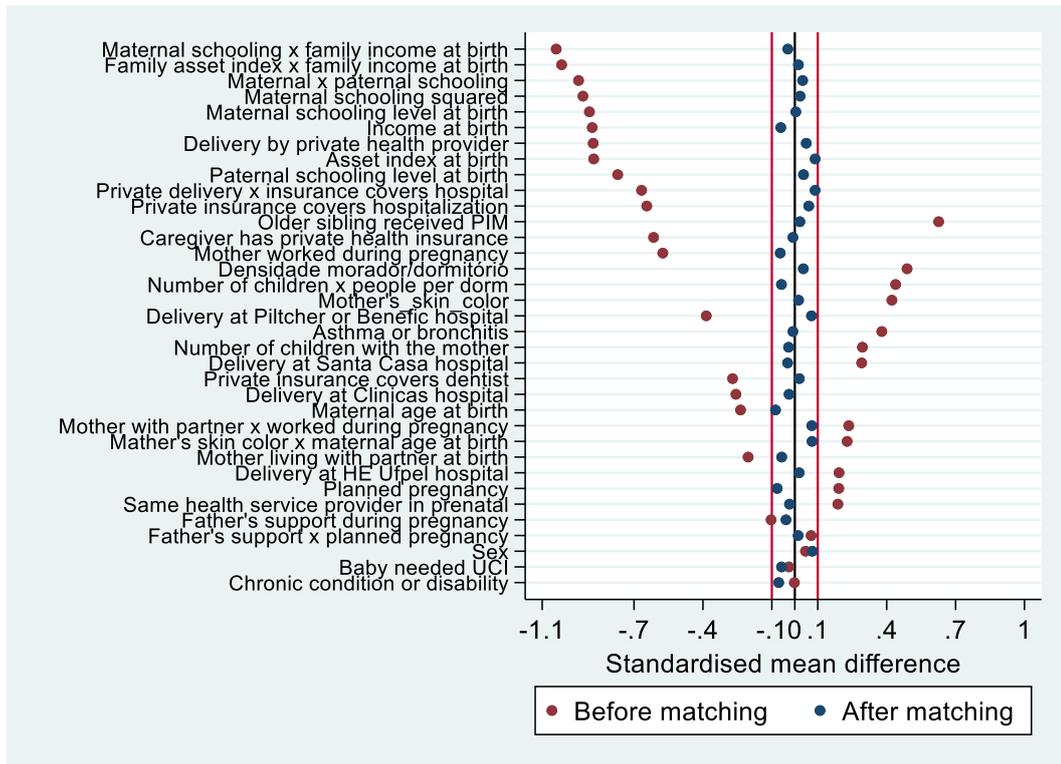


Figure 2. Covariate balance before and after propensity score matching for the analysis of the effect of Primeira Infância Melhor (PIM) starting any time up to age 6 months (n = 262 matched pairs).

Table 2. Results from analysis of effect of any enrollment in Primeira Infância Melhor (PIM) up to age 6 months on health services use (262 pairs).

Health care services	Unadjusted ^a		Matched ^b		Matched with double adjustment ^c	
	N = 3023		N = 524		N = 524	
	PR	95% CI	PR	95% CI	PR ^d	95% CI
Preventive						
Well child visits between 6 and 12 months (2 or more)	0.97	0.93 to 1.02	0.99	0.94 to 1.05	0.99	0.94 to 1.05
Dentist visit until 12 months (1 or more)	1.60	1.16 to 2.20	1.16	0.73 to 1.82	1.20	0.78 to 1.86
Up to date basic vaccine calendar for 12 months of age	1.04	0.98 to 1.10	1.02	0.94 to 1.10	1.02	0.95 to 1.11
Well child visits between 13 and 24 months (2 or more)	0.96	0.90 to 1.02	0.97	0.89 to 1.06	0.96	0.89 to 1.05
Recovery						
Emergency room visit between 13 and 24 months (3 or more)	1.30	1.02 to 1.66	1.00	0.73 to 1.38	1.09	0.80 to 1.49
Hospitalization between 13 and 24 months (1 or more)	1.70	1.18 to 2.45	0.88	0.56 to 1.40	0.92	0.58 to 1.47

PR = prevalence ratio; CI = confidence interval

^aComparison between intervention group (n=262) and possible controls group (n=2761) without adjustment.

^bPaired analysis comparing the intervention group (n=262) with the matched control group (n=262).

^cPaired analysis comparing the intervention group (n=262) with the matched control group (n=262) with double adjustment for confounders included in the propensity score prediction (mother's skin color (white/others), maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), father's support during pregnancy, mother living with partner, planned pregnancy, number of children with the mother, people per bedroom in the house, maternal age at birth (> 19 years), mother worked during pregnancy, asthma or bronchitis, older sibling received PIM, same health provider through pregnancy, delivery at Piltcher/Benefic hospital, delivery at Santa Casa hospital, delivery at Clinicas hospital, delivery at HE/Ufpel hospital, delivery by private health service, caregiver has private health insurance, private health insurance covers inpatient, private health insurance dentist).

^dQuasi-Poisson regression for direct estimation of prevalence ratios.

Table 3. Effect modification of Primeira Infância Melhor (PIM) on health care use according to starting during pregnancy (129 pairs) or after birth until 6 months (133 pairs).

Health care services	Unadjusted ^a				Matched ^b				Matched with double adjustment ^c				Heterogeneity p-value ^d
	Started during pregnancy		Started after Birth		Started during pregnancy		Started after Birth		Started during pregnancy		Started after Birth		
	N = 1447		N = 1576		N = 258		N = 266		N = 258		N = 266		
	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI	PR ^e	95% CI	
Preventive													
Prenatal (6 or more visits)	0.98	0.92 to 1.05	-	-	1.12	1.00 to 1.25	-	-	1.13	1.01 to 1.27	-	-	-
Well child visits until 3 months (3 or more)	0.79	0.66 to 0.93	-	-	1.06	0.82 to 1.38	-	-	1.06	0.83 to 1.37	-	-	-
Well child visits until 6 months (5 or more)	0.95	0.88 to 1.02	-	-	1.00	0.90 to 1.12	-	-	0.99	0.88 to 1.10	-	-	-
Well child visits between 6 and 12 months (2 or more)	0.96	0.90 to 1.02	0.99	0.93 to 1.04	0.97	0.90 to 1.04	1.02	0.94 to 1.10	0.97	0.89 to 1.04	1.00	0.93 to 1.08	0.491
Dentist visit until 12 months (1 or more)	1.65	1.02 to 2.67	1.56	1.01 to 2.41	2.13	1.05 to 4.29	2.22	1.03 to 4.79	1.68	0.72 to 3.95	2.37	0.96 to 5.81	0.590
Up to date basic vaccine calendar for 12 months of age	1.08	1.00 to 1.16	1.00	0.91 to 1.09	1.07	0.95 to 1.20	0.94	0.84 to 1.05	1.09	0.97 to 1.22	0.92	0.83 to 1.03	0.046
Well child visits between 13 and 24 months (2 or more)	0.97	0.89 to 1.05	0.94	0.86 to 1.03	1.03	0.91 to 1.17	0.97	0.86 to 1.10	1.00	0.88 to 1.15	1.00	0.89 to 1.12	0.943
Recovery													
Emergency room visit until 12 months (3 or more)	1.49	1.09 to 2.03	-	-	1.36	0.89 to 2.08	-	-	1.21	0.80 to 1.84	-	-	-
Hospitalization until 12 months (1 or more)	1.55	1.09 to 2.21	-	-	0.82	0.54 to 1.26	-	-	0.72	0.47 to 1.11	-	-	-
Emergency room visit between 13 and 24 months (3 or more)	1.38	1.00 to 1.90	1.21	0.83 to 1.75	1.19	0.79 to 1.79	0.89	0.53 to 1.49	1.12	0.77 to 1.63	0.84	0.49 to 1.43	0.389
Hospitalization between 13 and 24 months (1 or more)	1.64	0.96 to 2.80	1.75	1.07 to 2.88	0.88	0.43 to 1.77	1.45	0.67 to 3.17	0.73	0.34 to 1.59	1.78	0.76 to 4.17	0.131

PR = prevalence ratio; CI = confidence interval

^aComparison between intervention group and possible controls group without adjustment.

^bPaired analysis comparing the intervention group with the matched control group.

^cPaired analysis comparing the intervention group with the matched control group with double adjustment for confounders included in the propensity score prediction for starting during pregnancy (mother's skin color (white/others), maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), father's support during pregnancy, mother living with partner, planned pregnancy, number of children with the mother, people per bedroom in the house, maternal age at birth (> 19 years), mother worked during pregnancy, asthma or bronchitis, chronic condition or disability, older sibling received PIM, same health provider through pregnancy, delivery at Piltcher/Benefic hospital, delivery at Santa Casa hospital, delivery at Clinicas hospital, delivery at HE/Ufpel hospital, delivery by private health service, caregiver has private health insurance, private health insurance covers inpatient, private health insurance dentist) and for starting after birth (mother's skin color (white/others), maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), father's support during pregnancy, mother living with partner, planned pregnancy, number of children with the mother, people per bedroom in the house, maternal age at birth (> 19 years), mother worked during pregnancy, sex, baby needed UCI, asthma or bronchitis, chronic condition or disability, older sibling received PIM, same health provider through pregnancy, delivery at Piltcher/Benefic hospital, delivery at Santa Casa hospital, delivery at Clinicas hospital, delivery at HE/Ufpel hospital, delivery by private health service, caregiver has private health insurance, private health insurance covers inpatient, private health insurance dentist).

^dCochran's Q heterogeneity chi-square test

^eQuasi-Poisson regression for direct estimation of prevalence ratios.

REFERENCES

1. Avellar SA, Supplee LH. Effectiveness of home visiting in improving child health and reducing child maltreatment. *Pediatrics*. 2013;132(SUPPL.2). doi:10.1542/peds.2013-1021G
2. World Health Organization. *Nurturing Care for Early Childhood Development: A Framework for Helping Children Survive and Thrive to Transform Health and Human Potential*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272603/9789241514064-eng.pdf>. Accessed January 24, 2022
3. Engle P, Young M, Tumburlini G. The Role of the Health Sector in Early Childhood Development. In: Britto P, Engle P, Charles M, eds. *Handbook of Early Childhood Development Research and Its Impact on Global Policy*. 1^a ed. Oxford Academic; 2013:183-201
4. Richter LM, Daelmans B, Lombardi J, et al. Investing in the foundation of sustainable development: pathways to scale up for early childhood development. *Lancet*. 2017;389(10064):103-118
5. World Health Organization. *Operationalizing Nurturing Care for Early Childhood Development: The Role of the Health Sector alongside Other Sectors and Actors*. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335708>. Accessed January 24, 2022
6. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Primary Health Care in Brazil*. Available at: <https://www.oecd.org/health/primary-health-care-in-brazil-120e170e-en.htm>. Accessed January 24, 2022
7. Banco Interamericano de Desenvolvimento. *Primeira Infância Melhor. Transformando a atenção aos primeiros anos de vida na América Latina: desafios e conquistas de uma política pública no sul do Brasil*. Available at: <https://publications.iadb.org/en/primeira-infancia-melhor-transforming-attention-towards-first-years-life-latin-america-challenges>. Accessed January 24, 2022
8. Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saude. Departamento de Atenção Primária e Políticas de Saúde. Primeira Infância Melhor. *Cadernos Do Primeira Infância Melhor: Adesão, Implantação e Implementação*. Available at: <https://www.pim.saude.rs.gov.br/site/caderno-no-01-adesao-implantacao-e-implimentacao-do-programa/>. Accessed January 24, 2022
9. Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Departamento de Atenção Primária e Políticas de Saúde. Primeira Infância Melhor. *11 motivos para aderir ao PIM*. Available at: https://www.pim.saude.rs.gov.br/site/wp-content/uploads/2022/04/11-Motivos-Para-Aderir-ao-PIM-2022_comp.pdf. Accessed January 24, 2022
10. Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Departamento de Atenção Primária e Políticas de Saúde. Primeira Infância Melhor. *Guia Da Gestante Para o Visitador*. Available at: <https://www.pim.saude.rs.gov.br/site/wp-content/uploads/2022/03/Guia-da-Gestante-para-o-Visitador-1.pdf>. Accessed January 24, 2022.
11. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, et al. Cohort profile: The 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(4):1048-1048H

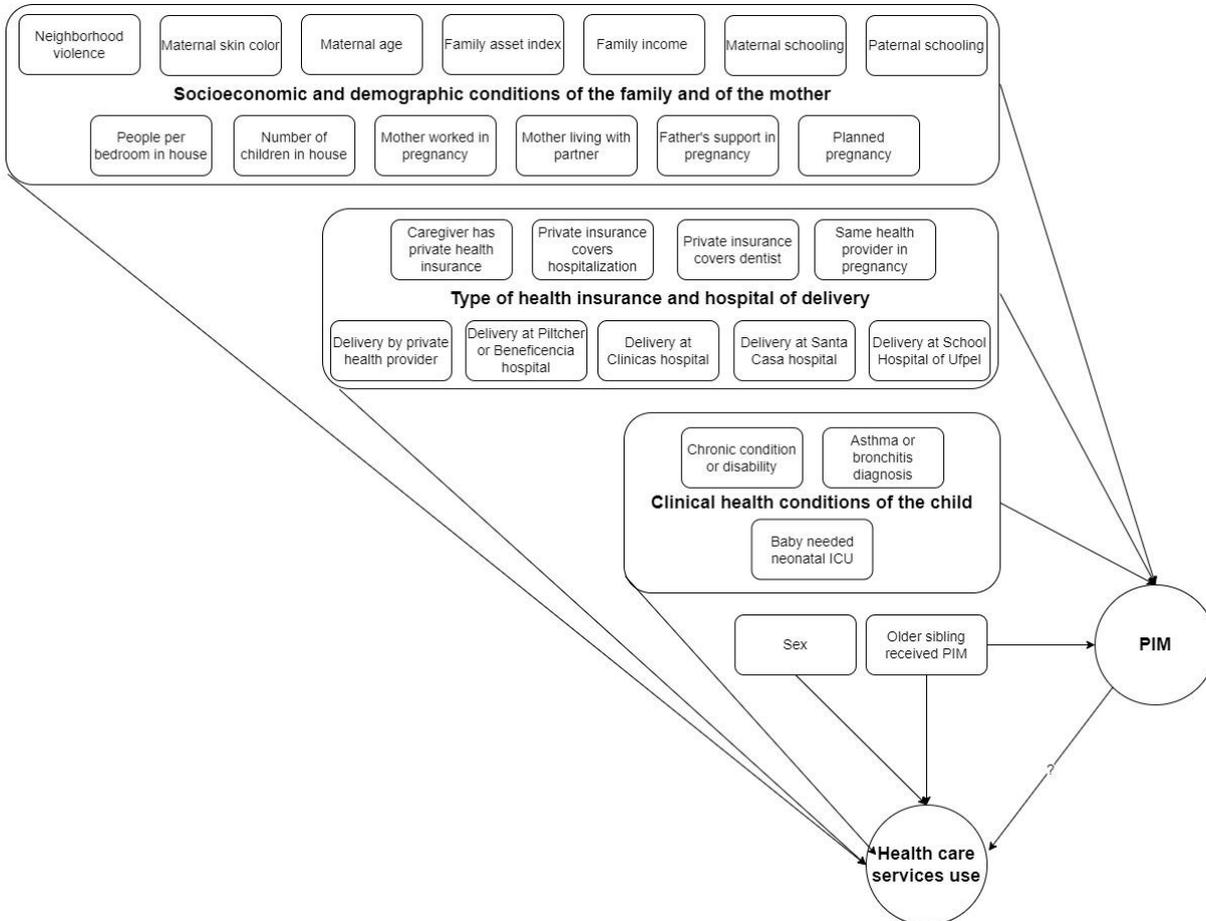
12. Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Departamento de Atenção Primária e Polítias de Saúde. Primeira Infância Melhor. *Data*. Available at: https://www.pim.saude.rs.gov.br/site/o-pim/dados/_Data. Accessed January 24, 2022
13. Viegas da Silva E, Hartwig FP, Barros F, Murray J. Effectiveness of a large-scale home visiting programme (PIM) on early child development in Brazil: quasi-experimental study nested in a birth cohort. *BMJ Glob Heal*. 2022;7(1):e007116. doi:10.1136/bmjgh-2021-007116
14. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica. *Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco*. Available at: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf. Accessed January 24, 2022
15. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica. *Saúde Da Criança: Crescimento E Desenvolvimento*. http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/caderno_33.pdf. Accessed January 24, 2022
16. Buffarini R, Barros FC, Silveira MF. Vaccine coverage within the first year of life and associated factors with incomplete immunization in a Brazilian birth cohort. *Arch Public Heal*. 2020;78(1):1-8
17. Kroner EL, Hoffmann RG, Brousseau DC. Emergency department reliance: A discriminatory measure of frequent emergency department users. *Pediatrics*. 2010;125(1):133-138
18. Christensen EW, Kharbanda AB, Velden H Vander, Payne NR. Predicting Frequent Emergency Department Use by Pediatric Medicaid Patients. *Popul Health Manag*. 2017;20(3):208-215
19. Andrews AL, Bettenhausen J, Hoefgen E, et al. Measures of ED utilization in a national cohort of children. *Am J Manag Care*. 2020;26(6):267-272
20. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015;34(28):3661-3679
21. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2009;(28):3083-3107
22. Ribeiro FG, Braun G, Carraro A, Teixeira G da S, Gigante DP. An empirical assessment of the healthy early childhood program in Rio Grande do Sul state, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2018;34(4). e00027917
23. Tolera H, Gebre-Egziabher T, Kloos H. Using Andersen's behavioral model of health care utilization in a decentralized program to examine the use of antenatal care in rural western Ethiopia. *PLoS One*. 2020;15(1):1-18
24. Williams CM, Cprek S, Asaolu I, et al. Kentucky Health Access Nurturing Development Services Home Visiting Program Improves Maternal and Child Health. *Matern Child Health J*. 2017;21(5):1166-1174
25. Meghea CI, Raffo JE, Zhu Q, Roman L. Medicaid home visitation and maternal and infant healthcare utilization. *Am J Prev Med*. 2013;45(4):441-447

26. El-Mohandes AAE, Katz KS, El-Khorazaty MN, et al. The effect of a parenting education program on the use of preventive pediatric health care services among low-income, minority mothers: A randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2003;111(6 I):1324-1332
27. Green B, Sanders MB, Tarte JM. Effects of Home Visiting Program Implementation on Preventive Health Care Access and Utilization: Results from a Randomized Trial of Healthy Families Oregon. *Prev Sci*. 2018;21(1):15-24
28. Ochieng CA, Odhiambo AS. Barriers to formal health care seeking during pregnancy, childbirth and postnatal period: A qualitative study in Siaya County in rural Kenya. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1-14
29. Sakeah E, Aborigo R, Sakeah JK, et al. The role of community-based health services in influencing postnatal care visits in the Builsa and the West Mamprusi districts in rural Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1-9
30. Yenit MK, Gelaw YA, Shiferaw AM. Mothers' health service utilization and attitude were the main predictors of incomplete childhood vaccination in east-central Ethiopia: A case-control study. *Arch Public Heal*. 2018;76(1):1-9
31. Fekadu GA, Ambaw F, Kidanie SA. Facility delivery and postnatal care services use among mothers who attended four or more antenatal care visits in Ethiopia: Further analysis of the 2016 demographic and health survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1-9
32. Hambidge SJ, Phibbs SL, Chandramouli V, Fairclough D, Steiner JF. A stepped intervention increases well-child care and immunization rates in a disadvantaged population. *Pediatrics*. 2009;124(2):455-464
33. Rushton FE, Byrne WW, Darden PM, McLeigh J. Enhancing child safety and well-being through pediatric group well-child care and home visitation: The Well Baby Plus Program. *Child Abuse Negl*. 2015;41:182-189
34. Goyal NK, Ammerman RT, Massie JA, Clark M, Van Ginkel JB. Using quality improvement to promote implementation and increase well child visits in home visiting. *Child Abuse Negl*. 2016;53:108-117
35. Goyal NK, Folger AT, Sucharew HJ, et al. Primary Care and Home Visiting Utilization Patterns among At-Risk Infants. *J Pediatr*. 2018;198:240-246
36. Schuster MA, Wood DL, Duan N, et al. Utilization of Well-child Care Services for African-American Infants in a Low-income Community: Results of a Randomized, Controlled Case Management/Home Visitation Intervention. 1998;101(6):999-1005
37. Wood D, Halfon N, Donald-Sherbourne C, et al. Increasing immunization rates among inner-city, African American children: A randomized trial of case management. *Jama*. 1998;279(1):29-34
38. Thorland W, Currie D, Wiegand ER, Walsh J, Mader N. Status of Breastfeeding and Child Immunization Outcomes in Clients of the Nurse–Family Partnership. *Matern Child Health J*. 2017;21(3):439-445
39. Isaac MR, Chartier M, Brownell M, et al. Can opportunities be enhanced for vaccinating children in home visiting programs? A population-based cohort study. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1-11

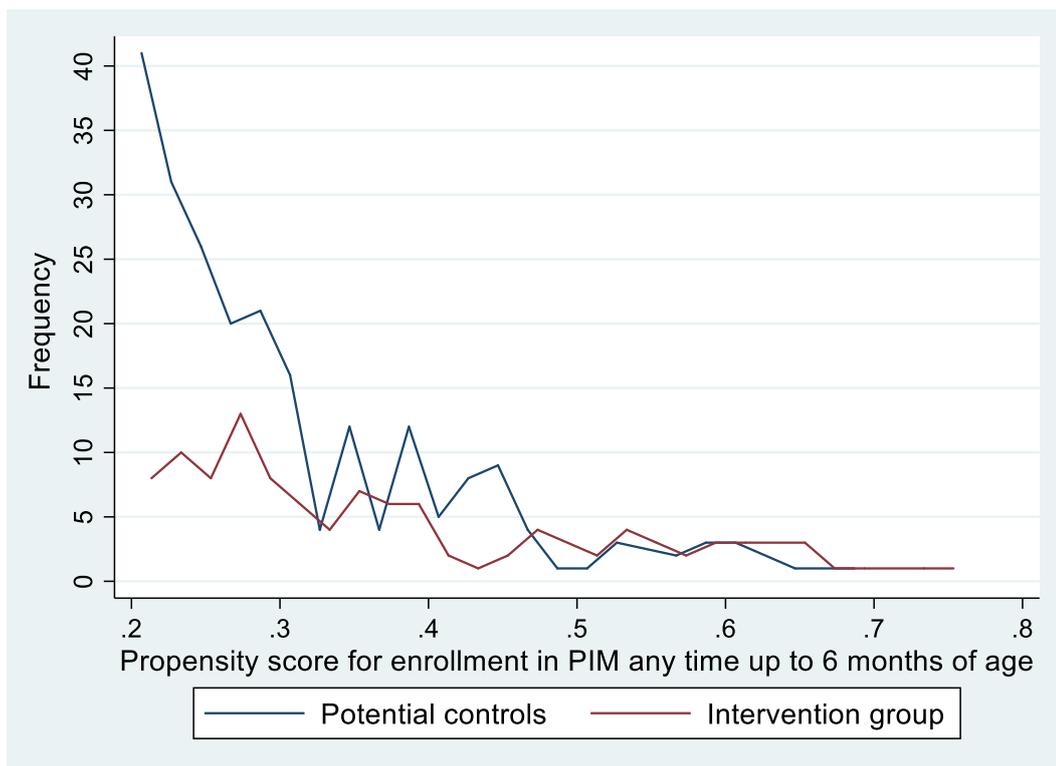
40. Barcelos RS, Santos IS, Munhoz TN, et al. Vaccination coverage in children up to 2 years old, receiving financial support from the Family Income Transfer Program, Brazil. *Epidemiol e Serv Saude*. 2021;30(3):1-17
41. Oyo-Ita A, Wiysonge CS, Oringanje C, Nwachukwu CE, Oduwale O, Meremikwu MM. Interventions for improving coverage of childhood immunisation in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(7). doi:10.1002/14651858.CD008145.pub3
42. Desalew A, Semahegn A, Birhanu S, Tesfaye G. Incomplete Vaccination and Its Predictors among Children in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Pediatr Heal*. 2020;7:1-20
43. Domingues CMAS, Maranhão AGK, Teixeira AM, Fantinato FFS, Domingues RAS. The Brazilian National Immunization Program: 46 years of achievements and challenges. *Cad Saude Publica*. 2020;36(Suppl.2):e00222919
44. Feldens CA, Fortuna MJ, Kramer PF, et al. Family Health Strategy associated with increased dental visitation among preschool children in Brazil. *Int J Paediatr Dent*. 2018;28(6):624–632
45. Anugu M, Braksmajer A, Huang J, Yang J, Ladowski KL, Pati S. Enriched medical home intervention using community health worker home visitation and ED use. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20161849
46. Kilburn MR, Cannon JS. Home visiting and use of infant health care: A randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2017;139(1):1-11
47. Dodge KA, Goodman WB, Murphy RA, O'donnell K, Sato J. Randomized controlled trial of universal postnatal nurse home visiting: Impact on emergency care. *Pediatrics*. 2013;132(Suppl.2):140-146
48. Goodman WB, Dodge KA, Bai Y, O'Donnell KJ, Murphy RA. Randomized controlled trial of Family Connects: Effects on child emergency medical care from birth to 24 months. *Dev Psychopathol*. 2019;31(5):1863-1872
49. Jacques N, Mesenburg MA, Murray J, et al. Antenatal and Postnatal Maternal Depressive Symptoms and Trajectories and Child Hospitalization up to 24 Months of Life: Findings From the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *J Pediatr X*. 2021;6:100065
50. Goyal NK, Brown CM, Folger AT, Hall ES, Van Ginkel JB, Ammerman RT. Adherence to Well-Child Care and Home Visiting Enrollment Associated with Increased Emergency Department Utilization. *Matern Child Health J*. 2019;24(1):73-81
51. Singhal A, Caplan DJ, Jones MP, et al. Parental perceptions of avoidability of their child's emergency department visit. *Emerg Med J*. 2016;33(5):313-318
52. Lima LMB, Almeida NMGS de. Procura da emergência pediátrica pelas mães: implicações para a superlotação. *Saúde em Debate*. 2013;37(96):51-61
53. Santos I, Munhoz T, Barcelos R, et al. Evaluation of the Happy Child Program: a randomized study in 30 Brazilian municipalities. *Ciênc. saúde coletiva*. 2022;27(12):4341-4363
54. Yousafzai AK, Rasheed MA, Siyal S. Integration of parenting and nutrition interventions in a community health program in pakistan: An implementation

- evaluation. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1419(1):160-178
55. Tschudy MM, Toomey SL, Cheng TL. Merging systems: Integrating home visitation and the family-centered medical home. *Pediatrics.* 2013;132(Suppl.2):74-81
 56. Paradis HA, Belknap A, O'Neill KMG, Baggett S, Minkovitz CS. Coordination of early childhood home visiting and health care providers. *Child Youth Serv Rev.* 2018;85:202-210
 57. National Home Visiting Resource Center. Research Snapshot. *Strengthening Service Coordination Between Home Visitors and Pediatric Primary Care Providers With Pediatric Primary Care Providers.* Available at: <https://nhvrc.org/wp-content/uploads/NHVRC-Brief-071619-FINAL.pdf> Accessed January 25, 2022

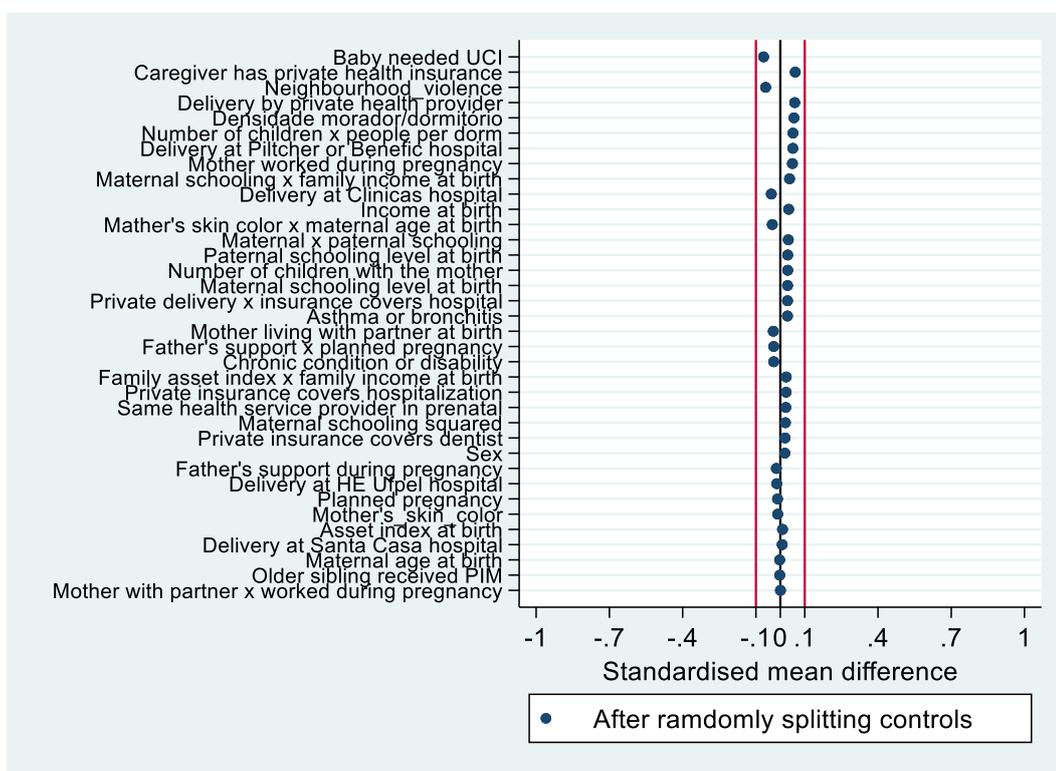
SUPPLEMENTARY MATERIAL



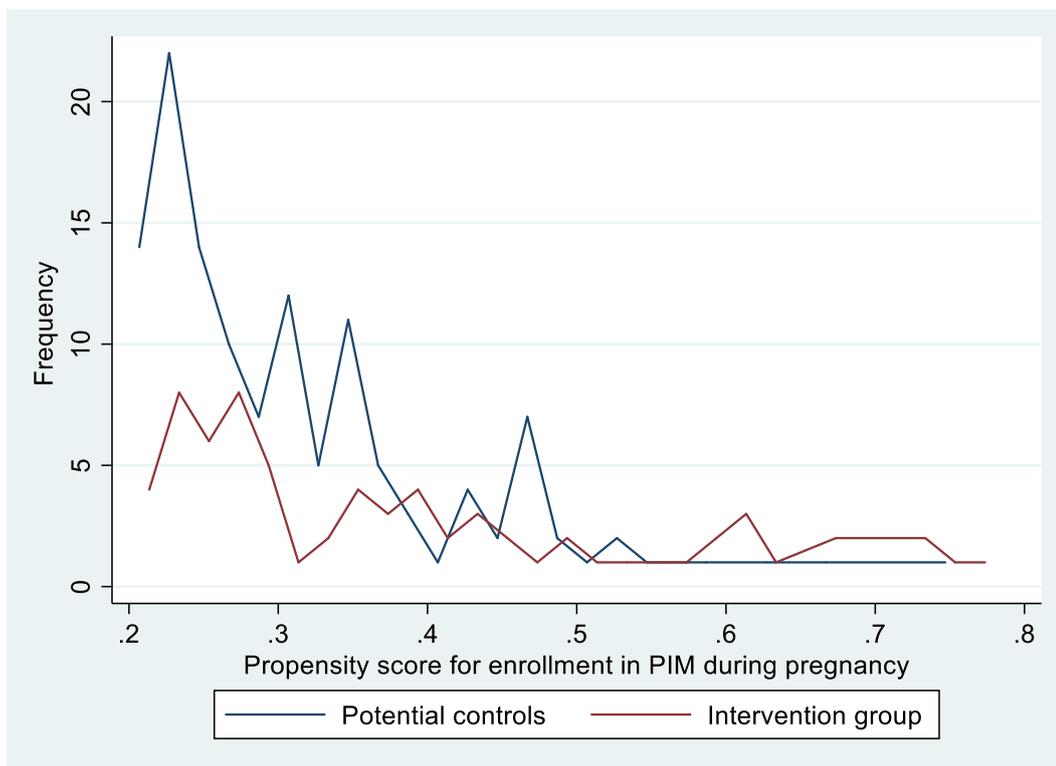
Supplemental Figure 1. Theoretical model considered for selection of potential confounders in estimating causal effects of the Primeira Infância Melhor (PIM) on health care services use.



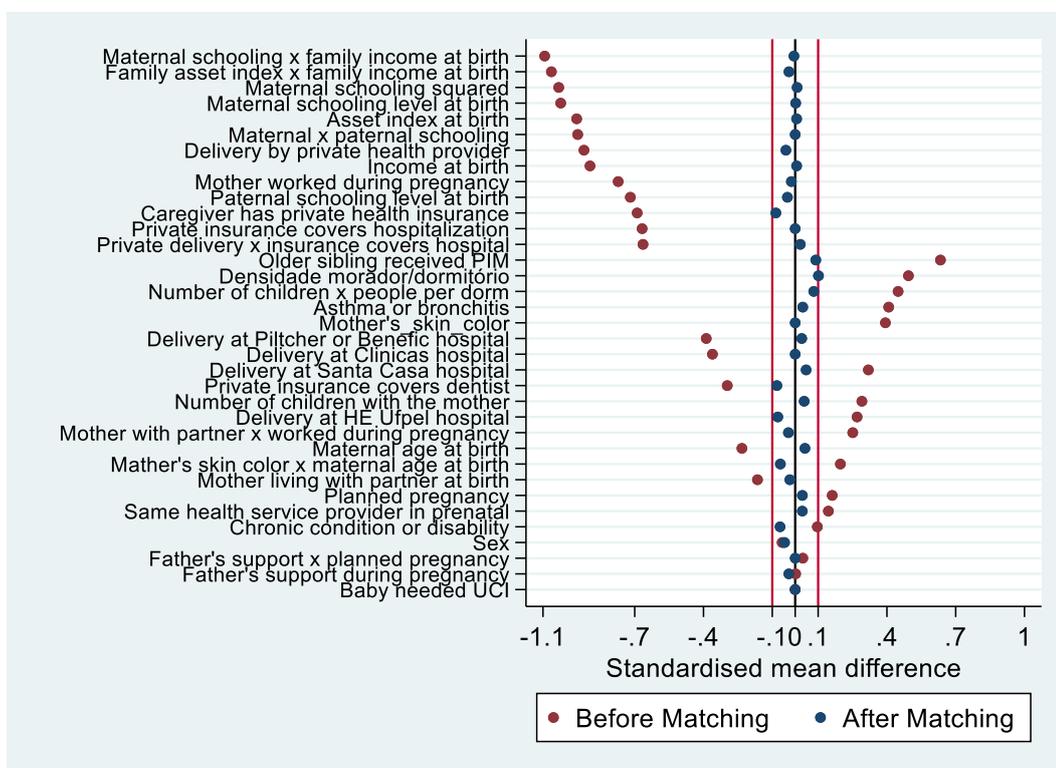
Supplemental Figure 2. Distribution of propensity score (≥ 0.2 ; right end of the distributions) for intervention ($n = 262$) and potential control ($n = 2761$) groups for analysis of effects of the Primeira Infância Melhor (PIM) starting any time up to 6 months of age.



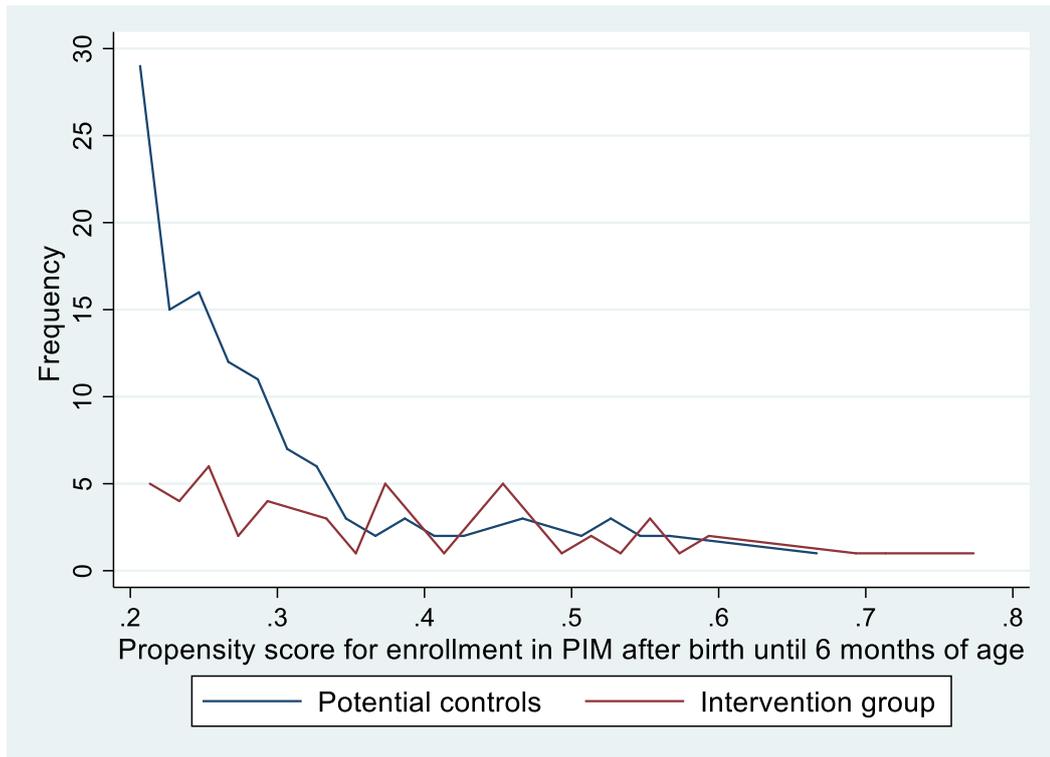
Supplemental Figure 3. Balancing of confounders between two randomly generated control groups used in stratified analysis according to enrollment in Primeira Infância Melhor (PIM) during pregnancy or after birth up to 6 months of age.



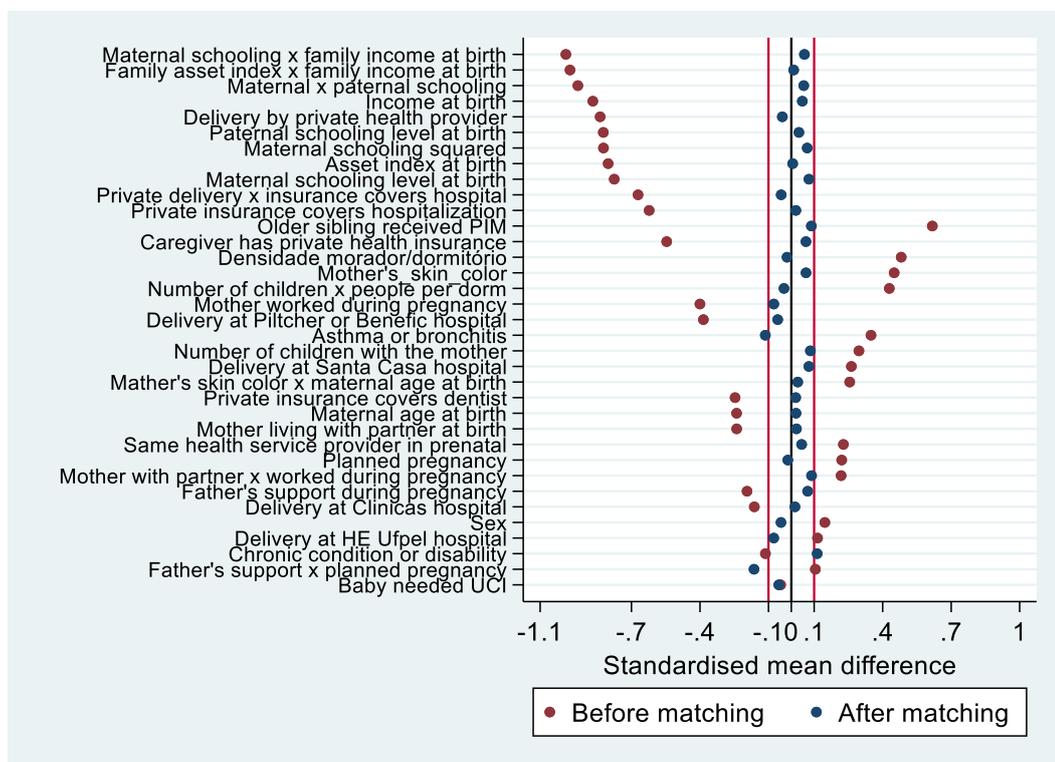
Supplemental Figure 4. Distribution of propensity score (≥ 0.2 ; right end of the distributions) for intervention ($n = 129$) and potential control ($n = 1318$) groups for analysis of effects of Primeira Infância Melhor (PIM) starting during pregnancy.



Supplemental Figure 5. Balancing of potential confounders before and after the propensity score matching that was used in the analysis of the effect of Primeira Infância Melhor (PIM) starting during pregnancy (129 pairs).



Supplemental Figure 6. Distribution of propensity score (≥ 0.2 ; right end of the distributions) for intervention ($n = 133$) and potential control ($n = 1443$) groups for analysis of effects of Primeira Infância Melhor (PIM) starting after birth up to 6 months of age.



Supplemental Figure 7. Balancing of potential confounders before and after the propensity score matching that was used in the analysis of the effect of Primeira Infância Melhor (PIM) starting after birth up to 6 month of age (133 pairs).

Supplemental Table 1. Comparison of characteristics between all PIM children enrolled in the programme up to 6 months of age, PIM group in analytic sample and PIM children excluded from analytic sample.

	Enrolled in PIM until 6 months of age		
	Whole cohort (N = 325)	Analytic sample (N = 262)	Excluded sample (N = 63)
	n(%; CI 95%)	n(%; CI 95%)	n(%; CI 95%)
Sex			
Female	168(51.7; 46.2 to 57.1)	134(51.1; 45.1 to 57.2)	34(54.0; 41.4 to 66.0)
Male	157(48.3; 42.9 to 53.8)	128(48.9; 42.8 to 54.9)	29(46.0; 34.0 to 58.6)
Missing data (n)	0	0	0
Mother's skin color			
White	179(55.1; 49.6 to 60.4)	146(55.7; 49.6 to 61.7)	33(52.4; 39.9 to 64.6)
Others	146(44.9; 39.6 to 50.4)	116(44.3; 38.3 to 50.4)	30(47.6; 35.4 to 60.1)
Missing data (n)	0	0	0
Maternal age at birth (years)			
< 20	67(20.6; 16.5 to 25.4)	53(20.2; 15.8 to 25.6)	14(22.2; 13.5 to 34.4)
20+	258(79.4; 74.6 to 83.5)	209(79.8; 74.4 to 84.2)	49(77.8; 65.6 to 86.5)
Missing data (n)	0	0	0
Income at birth (quintiles)			
Poorest	113(34.9; 29.9 to 40.2)	94(35.9; 30.3 to 41.9)	19(30.6; 20.3 to 43.4)
2 nd	99(30.6; 25.8 to 35.8)	84(32.1; 26.7 to 38.0)	15(24.2; 15.0 to 36.6)
3 rd	57(17.6; 13.8 to 22.1)	44(16.8; 12.7 to 21.8)	13(21.0; 12.4 to 33.1)
4 th	43(13.3; 10.0 to 17.4)	34(13.0; 9.4 to 17.6)	9(14.5; 7.6 to 25.9)
Richest	12(3.7; 2.1 to 6.4)	6(2.3; 1.0 to 5.0)	6(9.7; 4.3 to 20.2)
Missing data (n)	1	0	1
Asset index at birth (quintiles)			
Poorest	108(35.3; 30.1 to 40.8)	91(34.7; 29.2 to 40.7)	17(38.6; 25.2 to 54.0)
2 nd	94(30.7; 25.8 to 36.1)	86(32.8; 27.4 to 38.8)	8(18.2; 9.2 to 32.8)
3 rd	61(19.9; 15.8 to 24.8)	49(18.7; 14.4 to 23.9)	12(27.3; 15.9 to 42.6)
4 th	32(10.5; 7.4 to 14.4)	28(10.7; 7.5 to 15.1)	4(9.1; 3.4 to 22.4)
Richest	11(3.6; 2.0 to 6.4)	8(3.1; 1.5 to 6.0)	3(6.8; 2.1 to 19.6)
Missing data (n)	19	0	19
Maternal schooling level at birth (years)			
0-4	57(17.5; 13.8 to 22.1)	46(17.6; 13.4 to 22.7)	11(17.5; 9.8 to 29.1)
5-8	123(37.8; 32.7 to 43.3)	101(38.5; 32.8 to 44.6)	22(34.9; 24.0 to 47.6)
9-11	119(36.6; 31.5 to 42.0)	92(35.1; 29.5 to 41.1)	27(42.9; 31.1 to 55.5)
12+	26(8.0; 5.5 to 11.5)	23(8.8; 5.9 to 12.9)	3(4.8; 1.5 to 14.0)
Missing data (n)	0	0	0
Paternal schooling level at birth (years)			
0-4	74(25.1; 20.4 to 30.4)	65(24.8; 19.9 to 30.4)	9(27.3; 14.5 to 45.4)
5-8	116(39.3; 33.9 to 45.0)	107(40.8; 35.0 to 46.9)	9(27.3; 14.5 to 45.4)
9-11	91(30.9; 25.8 to 36.4)	79(30.2; 24.9 to 36.0)	12(36.4; 21.5 to 54.4)
12+	14(4.7; 2.8 to 7.9)	11(4.2; 2.3 to 7.4)	3(9.1; 2.8 to 25.6)
Missing data (n)	30	0	30
People per bedroom in the house at birth			

2	86(26.6; 22.1 to 31.7)	67(25.6; 20.6 to 31.2)	19(31.1; 20.6 to 44.0)
> 2 to 3	141(43.7; 38.3 to 49.1)	116(44.3; 38.3 to 50.4)	25(41.0; 29.2 to 53.9)
> 3 to 4	71(22.0; 17.8 to 26.8)	60(22.9; 18.2 to 28.4)	11(18.0; 10.2 to 30.0)
> 4	25(7.7; 5.3 to 11.2)	19(7.3; 4.7 to 11.1)	6(9.8; 4.4 to 20.5)
Missing data (n)	2	0	2
Number of children living with the mother at birth			
0	132(40.6; 35.4 to 46.1)	102(38.9; 33.2 to 45.0)	30(47.6; 35.4 to 60.1)
1	119(36.6; 31.5 to 42.0)	101(38.5; 32.8 to 44.6)	18(28.6; 18.6 to 41.1)
2	44(13.5; 10.2 to 17.7)	37(14.1; 10.4 to 18.9)	7(11.1; 5.3 to 21.8)
3	12(3.7; 2.1 to 6.4)	8(3.1; 1.5 to 6.0)	4(6.3; 2.4 to 16.0)
4 or more	18(5.5; 3.5 to 8.6)	14(5.3; 3.2 to 8.8)	4(6.3; 2.4 to 16.0)
Missing data (n)	0	0	0
Mother living with husband or partner at birth			
No	66(20.3; 16.3 to 25.1)	43(16.4; 12.4 to 21.4)	23(36.5; 25.4 to 49.2)
Yes	259(79.7; 74.9 to 83.7)	219(83.6; 78.6 to 87.6)	40(63.5; 50.8 to 74.6)
Missing data (n)	0	0	0
Mother worked during pregnancy			
No	206(63.4; 58.0 to 68.5)	170(64.9; 58.9 to 70.5)	36(57.1; 44.5 to 68.9)
Yes	119(36.6; 31.5 to 42.0)	92(35.1; 29.5 to 41.1)	27(42.9; 31.1 to 55.5)
Missing data (n)	0	0	0
Father's support level during pregnancy			
None/little/medium support	50(15.5; 12.0 to 19.9)	30(11.5; 8.1 to 15.9)	20(33.3; 22.4 to 46.4)
Much support	272(84.5; 80.1 to 88.0)	232(88.5; 84.1 to 91.9)	40(66.7; 53.6 to 77.6)
Missing data (n)	3	0	3
Planned pregnancy			
Yes	125(38.5; 33.3 to 43.9)	111(42.4; 36.5 to 48.5)	14(22.2; 13.5 to 34.4)
No	200(61.5; 56.1 to 66.7)	151(57.6; 51.5 to 63.5)	49(77.8; 65.6 to 86.5)
Missing data (n)	0	0	0
Neighborhood violence			
Low	163(50.9; 45.5 to 56.4)	141(53.8; 47.7 to 59.8)	22(37.9; 26.2 to 51.2)
Medium	124(38.8; 33.5 to 44.2)	96(36.6; 31.0 to 42.7)	28(48.3; 35.5 to 61.2)
High	33(10.3; 7.4 to 14.2)	25(9.5; 6.5 to 13.8)	8(13.8; 6.9 to 25.5)
Missing data (n)	5	0	5
Delivery by private health provider			
No	304(94.1; 90.9 to 96.2)	247(94.3; 90.7 to 96.5)	57(93.4; 83.5 to 97.6)
Yes	19(5.9; 3.8 to 9.1)	15(5.7; 3.5 to 9.3)	4(6.6; 2.4 to 16.5)
Missing data (n)	2	0	2
Private insurance covers hospitalization			
No	297(92.8; 89.4 to 95.2)	243(92.7; 8.9 to 95.3)	54(93.1; 82.7 to 97.4)
Yes	23(7.2; 4.8 to 10.6)	19(7.3; 4.7 to 11.1)	4(6.9; 2.6 to 17.3)
Missing data (n)	5	0	5
Private insurance covers dentist			
No	274(84.6; 80.2 to 88.1)	226(86.3; 81.5 to 89.9)	48(77.4; 65.1 to 86.3)
Yes	50(15.4; 11.9 to 19.8)	36(13.7; 10.1 to 18.5)	14(22.6; 13.7 to 34.9)
Missing data (n)	1	0	1
Caregiver has private health insurance			

No	239(74.2; 69.1 to 78.7)	299(76.0; 70.4 to 80.8)	40(66.7; 53.6 to 77.6)
Yes	83(25.8; 21.3 to 30.9)	63(24.0; 19.2 to 29.6)	20(33.3; 22.4 to 46.4)
Missing data (n)	3	0	3
Delivery at Piltcher or Beneficencia hospital			
No	315(96.9; 94.4 to 98.3)	255(97.3; 94.5 to 98.7)	60(95.2; 86.0 to 98.5)
Yes	10(3.1; 1.7 to 5.6)	7(2.7; 1.3 to 5.5)	3(4.8; 1.5 to 14.0)
Missing data (n)	0	0	0
Delivery at Clinicas hospital			
No	239(73.5; 68.5 to 78.1)	198(75.6; 70.0 to 80.4)	41(65.1; 52.4 to 76.0)
Yes	86(26.5; 21.9 to 31.5)	64(24.4; 19.6 to 30.0)	22(34.9; 24.0 to 47.6)
Missing data (n)	0	0	0
Delivery at Santa Casa hospital			
No	174(53.5; 48.1 to 58.9)	134(51.1; 45.1 to 57.2)	40(63.5; 50.8 to 74.6)
Yes	151(46.5; 41.1 to 51.9)	128(48.9; 42.8 to 54.9)	23(36.5; 25.4 to 49.2)
Missing data (n)	0	0	0
Delivery at School Hospital of Ufpel			
No	247(76.0; 71.0 to 80.3)	199(76.0; 70.4 to 80.8)	48(76.2; 63.9 to 85.3)
Yes	78(24.0; 19.7 to 29.0)	63(24.0; 19.2 to 29.6)	15(23.8; 14.7 to 36.1)
Missing data (n)	0	0	0
Same health service provider in prenatal			
No	180(55.4; 49.9 to 60.7)	142(54.2; 48.1 to 60.2)	38(60.3; 47.6 to 71.8)
Yes	145(44.6; 39.3 to 50.1)	120(45.8; 39.8 to 51.9)	25(39.7; 28.2 to 52.4)
Missing data (n)	0	0	0
Asthma or bronchitis diagnosis			
No	188(58.9; 53.4 to 64.2)	150(57.3; 51.2 to 63.1)	38(66.7; 53.3 to 77.8)
Yes	131(41.1; 35.8 to 46.6)	112(42.7; 36.9 to 48.8)	19(33.3; 22.2 to 46.7)
Missing data (n)	6	0	6
Chronic condition or disability			
No	304(95.0; 92.0 to 96.9)	249(95.0; 91.6 to 97.1)	55(94.8; 8.5 to 98.4)
Yes	16(5.0; 3.1 to 8.0)	13(5.0; 2.9 to 8.4)	3(5.2; 1.6 to 15.2)
Missing data (n)	5	0	5
Baby needed UCI			
No	299(92.0; 88.5 to 94.5)	243(92.7; 88.9 to 95.3)	56(88.9; 78.2 to 94.7)
Yes	26(8.0; 5.5 to 11.5)	19(7.3; 4.7 to 11.1)	7(11.1; 5.3 to 21.8)
Missing data (n)	0	0	0
Older sibling received PIM			
No	245(75.4; 70.4 to 79.8)	194(74.0; 68.4 to 79.0)	51(81.0; 69.1 to 89.0)
Yes	80(24.6; 20.2 to 29.6)	68(26.0; 21.0 to 31.6)	12(19.0; 11.0 to 30.9)
Missing data (n)	0	0	0

Supplemental Table 2. Primeira Infância Melhor (PIM) characteristics among children who received the intervention (analytic sample).

	Any enrollment in PIM up to 6 months of age n = 262 n(%; CI 95%)	Starting during pregnancy n = 129 n(%; CI 95%)	Starting after birth up to 6 months n = 133 n(%; CI 95%)
Time receiving PIM (months)			
< 6	26(9.9; 6.8 to 14.2)	10(7.8; 4.2 to 13.9)	16(12.0; 7.5 to 18.8)
6 to 11	53(20.2; 15.8 to 25.6)	34(26.4; 19.4 to 34.7)	19(14.3; 9.3 to 21.4)
12 to 17	37(14.1; 10.4 to 18.9)	18(14.0; 8.9 to 21.1)	19(14.3; 9.3 to 21.4)
18 to 23	64(24.4; 19.6 to 30.0)	29(22.5; 16.0 to 30.6)	35(26.3; 19.5 to 34.5)
24+	82(31.3; 25.9 to 37.2)	38(29.5; 22.2 to 38.0)	44(33.1; 25.6 to 41.6)
Reason for withdrawal from PIM			
Lack of visitor	87(33.2; 27.7 to 39.2)	47(36.4; 28.5 to 45.2)	40(30.1; 22.8 to 38.5)
Family chose to leave	67(25.6; 20.6 to 31.2)	29(22.5; 16.0 to 30.6)	38(28.6; 21.5 to 36.9)
Daycare admission	41(15.6; 11.7 to 20.6)	19(14.7; 9.6 to 22.0)	22(16.5; 11.1 to 23.9)
Change of neighborhood or municipality	31(11.8; 8.4 to 16.4)	14(10.9; 6.5 to 17.6)	17(12.8; 8.1 to 19.7)
Age limit	8(3.1; 1.5 to 6.0)	4(3.1; 1.2 to 8.0)	4(3.0; 1.1 to 7.8)
Unknown	28(10.7; 7.5 to 15.1)	16(12.4; 7.7 to 19.4)	12(9.0; 5.2 to 15.3)
Number of PIM visitors who accompanied the child			
1	87(33.2; 27.7 to 39.2)	43(33.3; 25.7 to 42.0)	44(33.1; 25.6 to 41.6)
2	90(34.4; 28.8 to 40.3)	43(33.3; 25.7 to 42.0)	47(35.3; 27.6 to 43.9)
3	54(20.6; 16.1 to 26.0)	25(19.4; 13.4 to 27.2)	29(21.8; 15.5 to 29.7)
4+	31(11.8; 8.4 to 16.4)	18(14.0; 8.9 to 21.1)	13(9.8; 5.7 to 16.2)
Older sibling received PIM			
No	194(74.0; 68.4 to 79.0)	95(73.6; 65.3 to 80.6)	99(74.4; 66.3 to 81.2)
Yes	68(26.0; 21.0 to 31.6)	34(26.4; 19.4 to 34.7)	34(25.6; 18.8 to 33.7)

Supplemental Table 3. Prevalence of analytical sample characteristics according to whether or not receiving Primeira Infância Melhor (PIM) (n = 3023).

	Did not receive PIM	Any enrollment in PIM up to 6 months of age	PIM starting during pregnancy
	n = 2761 n(%; CI 95%)	n = 262 n(%; CI 95%)	n = 129 n(%; CI 95%)
Sex			
Female	1347(48.8; 46.9 to 50.7)	134(51.1; 45.1 to 57.2)	60(46.5; 38.0 to 55.2)
Male	1414(51.2; 49.3 to 53.1)	128(48.9; 42.8 to 54.9)	69(53.5; 44.8 to 62.0)
Mother's skin color			
White	2082(75.4; 73.8 to 77.0)	146(55.7; 49.6 to 61.7)	74(57.4; 48.6 to 65.7)
Others	679(24.6; 23.0 to 26.2)	116(44.3; 38.3 to 50.4)	55(42.6; 34.3 to 51.4)
Maternal age at birth (years)			
< 20	321(11.6; 10.5 to 12.9)	53(20.2; 15.8 to 25.6)	26(20.2; 14.1 to 28.0)
20+	2440(88.4; 87.1 to 89.5)	209(79.8; 74.4 to 84.2)	103(79.8; 72.0 to 85.9)
Income at birth (quintiles)			
Poorest	405(14.7; 13.4 to 16.0)	94(35.9; 30.3 to 41.9)	47(36.4; 28.5 to 45.2)
2 nd	491(17.8; 16.4 to 19.3)	84(32.1; 26.7 to 38.0)	40(31.0; 23.6 to 40.0)
3 rd	556(20.1; 18.7 to 21.7)	44(16.8; 12.7 to 21.8)	22(17.1; 11.5 to 24.6)
4 th	647(23.4; 21.9 to 25.1)	34(13.0; 9.4 to 17.6)	17(13.2; 8.3 to 20.3)
Richest	662(24.0; 22.4 to 25.6)	6(2.3; 1.0 to 5.0)	3(2.3; 0.7 to 7.0)
Asset index at birth (quintiles)			
Poorest	403(14.6; 13.3 to 16.0)	91(34.7; 29.2 to 40.7)	49(38.0; 30.0 to 46.7)
2 nd	497(18.0; 16.6 to 19.5)	86(32.8; 27.4 to 38.8)	43(33.3; 25.7 to 42.0)
3 rd	564(20.4; 19.0 to 22.0)	49(18.7; 14.4 to 23.9)	22(17.1; 11.5 to 24.6)
4 th	631(22.9; 21.3 to 24.5)	28(10.7; 7.5 to 15.1)	10(7.8; 4.2 to 13.9)
Richest	666(24.1; 22.6 to 25.8)	8(3.1; 1.5 to 6.0)	5(3.9; 1.6 to 9.0)
Maternal schooling level at birth (years)			
0-4	144(5.2; 4.4 to 6.1)	46(17.6; 13.4 to 22.7)	27(20.9; 14.7 to 28.9)
5-8	584(21.2; 19.7 to 22.7)	101(38.5; 32.8 to 44.6)	52(40.3; 32.1 to 49.1)
9-11	984(35.6; 33.9 to 37.4)	92(35.1; 29.5 to 41.1)	40(31.0; 23.6 to 39.6)
12+	1049(38.0; 36.2 to 39.8)	23(8.8; 5.9 to 12.9)	10(7.8; 4.2 to 13.9)
Paternal schooling level at birth (years)			
0-4	283(10.2; 9.2 to 11.4)	65(24.8; 19.9 to 30.4)	29(22.5; 16.0 to 30.6)
5-8	716(25.9; 24.3 to 27.6)	107(40.8; 35.0 to 46.9)	53(41.1; 32.9 to 49.8)
9-11	930(33.7; 31.9 to 35.5)	79(30.2; 24.9 to 36.0)	40(31.0; 23.6 to 39.6)
12+	832(30.1; 28.4 to 31.9)	11(4.2; 2.3 to 7.4)	7(5.4; 2.9 to 11.0)
People per bedroom in the house at birth			
≤2	1221(44.2; 42.4 to 46.1)	67(25.6; 20.6 to 31.2)	31(24.0; 17.4 to 32.2)
> 2 to 3	1186(43.0; 41.1 to 44.8)	116(44.3; 38.3 to 50.4)	59(45.7; 37.3 to 54.5)
> 3 to 4	268(9.7; 8.7 to 10.9)	60(22.9; 18.2 to 28.4)	27(20.9; 14.7 to 28.9)
> 4	86(3.1; 2.5 to 3.8)	19(7.3; 4.7 to 11.1)	12(9.3; 5.3 to 15.7)
Number of children living with the mother at birth			
0	1463(53.0; 51.1 to 54.8)	102(38.9; 33.2 to 45.0)	49(38.0; 30.0 to 46.7)
1	897(32.5; 30.8 to 34.3)	101(38.5; 32.8 to 44.6)	50(38.8; 30.7 to 47.5)
2	268(9.7; 8.7 to 10.9)	37(14.1; 10.4 to 18.9)	19(14.7; 9.6 to 22.0)
3	81(2.9; 2.4 to 3.6)	8(3.1; 1.5 to 6.0)	5(3.9; 1.6 to 9.0)
4 or more	52(1.9; 1.4 to 2.5)	14(5.3; 3.2 to 8.8)	6(4.7; 2.1 to 10.0)
Mother living with husband or partner at birth			

No	265(9.6; 8.6 to 10.8)	43(16.4; 12.4 to 21.4)	20(15.5; 10.2 to 22.9)
Yes	2496(90.4; 89.2 to 91.4)	219(83.6; 78.6 to 87.6)	109(84.5; 77.1 to 89.8)
Mother worked during pregnancy			
No	1028(37.2; 35.4 to 39.1)	170(64.9; 58.9 to 70.5)	93(72.1; 63.7 to 79.2)
Yes	1733(62.8; 60.9 to 64.6)	92(35.1; 29.5 to 41.1)	36(27.9; 20.8 to 36.3)
Father's support level during pregnancy			
None/little/medium support	231(8.4; 7.4 to 9.5)	30(11.5; 8.1 to 15.9)	11(8.5; 4.8 to 14.8)
Much support	2530(91.6; 90.5 to 92.6)	232(88.5; 84.1 to 91.9)	118(91.5; 85.2 to 95.2)
Planned pregnancy			
Yes	1433(51.9; 50.0 to 53.8)	111(42.4; 36.5 to 48.5)	57(44.2; 35.8 to 52.9)
No	1328(48.1; 46.2 to 50.0)	151(57.6; 51.5 to 63.5)	72(55.8; 47.1 to 64.2)
Neighborhood violence			
Low	1680(61.2; 59.3 to 63.0)	141(53.8; 47.7 to 59.8)	74(57.4; 48.6 to 65.7)
Medium	882(32.1; 30.4 to 33.9)	96(36.6; 31.0 to 42.7)	40(31.0; 23.6 to 39.6)
High	184(6.7; 5.8 to 7.7)	25(9.5; 6.5 to 13.8)	15(11.6; 7.1 to 18.5)
Delivery by private health provider			
No	1676(60.7; 58.9 to 62.5)	247(94.3; 90.7 to 96.5)	122(94.6; 89.0 to 97.4)
Yes	1085(39.3; 37.5 to 41.1)	15(5.7; 3.5 to 9.3)	7(5.4; 2.6 to 11.0)
Private insurance covers hospitalization			
No	1891(68.5; 66.7 to 70.2)	243(92.7; 88.9 to 95.3)	120(93.0; 87.1 to 96.4)
Yes	870(31.5; 29.8 to 33.3)	19(7.3; 4.7 to 11.1)	9(7.0; 3.6 to 12.9)
Private insurance covers dentist			
No	2091(75.7; 74.1 to 77.3)	226(86.3; 81.5 to 89.9)	112(86.8; 79.7 to 91.7)
Yes	670(24.3; 22.7 to 25.9)	36(13.7; 10.1 to 18.5)	17(13.2; 8.3 to 20.3)
Caregiver has private health insurance			
No	1308(47.4; 45.5 to 49.2)	199(76.0; 70.4 to 80.8)	100(77.5; 69.4 to 84.0)
Yes	1453(52.6; 50.8 to 54.5)	63(24.0; 19.2 to 29.6)	29(22.5; 16.0 to 30.6)
Delivery at Piltcher or Beneficencia hospital			
No	2408(87.2; 85.9 to 88.4)	255(97.3; 94.5 to 98.7)	125(96.9; 92.0 to 98.8)
Yes	353(12.8; 11.6 to 14.1)	7(2.7; 12.7 to 5.5)	4(3.1; 1.2 to 8.0)
Delivery at Clinicas hospital			
No	1764(63.9; 62.1 to 65.7)	198(75.6; 70.0 to 80.4)	104(80.6; 72.8 to 86.6)
Yes	997(36.1; 34.3 to 37.9)	64(24.4; 19.6 to 30.0)	25(19.4; 13.4 to 27.2)
Delivery at Santa Casa hospital			
No	1805(65.4; 63.6 to 67.1)	134(51.1; 45.1 to 57.2)	64(49.6; 41.0 to 58.2)
Yes	956(34.6; 32.9 to 36.4)	128(48.9; 42.8 to 54.9)	65(50.4; 41.8 to 59.0)
Delivery at School Hospital of Ufpel			
No	2309(83.6; 82.2 to 85.0)	199(76.0; 70.4 to 80.8)	94(72.9; 64.5 to 79.9)
Yes	452(16.4; 15.0 to 17.8)	63(24.0; 19.2 to 29.6)	35(27.1; 20.1 to 35.5)
Same health service in prenatal			
No	1239(44.9; 43.0 to 46.7)	142(54.2; 48.1 to 60.2)	68(52.7; 44.0 to 61.2)
Yes	1522(55.1; 53.3 to 57.0)	120(45.8; 39.8 to 51.9)	61(47.3; 38.8 to 56.0)
Asthma or bronchitis diagnosis			
No	2067(74.9; 73.2 to 76.4)	150(57.3; 51.2 to 63.1)	71(55.0; 46.3 to 63.5)
Yes	694(25.1; 23.6 to 26.8)	112(42.7; 36.9 to 48.8)	58(45.0; 36.5 to 53.7)
Chronic condition or disability			
No	2622(95.0; 94.1 to 95.8)	249(95.0; 91.6 to 97.1)	120(93.0; 87.1 to 96.4)
Yes	138(5.0; 4.2 to 5.9)	13(5.0; 2.9 to 8.4)	9(7.0; 3.6 to 12.9)
Baby needed UCI			

No	2542(92.1; 91.0 to 93.0)	243(92.7; 88.9 to 95.3)	120(93.0; 87.1 to 96.4)
Yes	219(7.9; 7.0 to 9.0)	19(7.3; 4.7 to 11.1)	9(7.0; 3.6 to 12.9)
Older sibling received PIM			
No	2638(95.5; 94.7 to 96.3)	194(74.0; 68.4 to 79.0)	95(73.6; 65.3 to 80.6)
Yes	123(4.5; 3.7 to 5.3)	68(26.0; 21.0 to 31.6)	34(26.4; 19.4 to 34.7)

Supplemental Table 4. Balancing of potential confounders before and after the propensity score matching that was used in the analysis of the effect of any enrollment in PIM up to 6 months of age (262 pairs).

Potential Confounder	Mean in treated	Mean in untreated	Standardized difference	
			After matching	Before matching
Neighborhood violence	0.56	0.57	-0.027	0.159
Mother's skin color (others/white)	0.44	0.44	0.016	0.423
Maternal schooling level (years)	7.74	7.73	0.004	-0.894
Paternal schooling level	1.14	1.10	0.038	-0.771
Income at birth (quintiles)	2.14	2.21	-0.061	-0.882
Asset index at birth (quintiles)	2.15	2.03	0.089	-0.875
People per bedroom in the house	1.12	1.09	0.037	0.489
Maternal age at birth (> 19 years)	0.80	0.83	-0.084	-0.236
Number of children living with the mother	0.97	1.00	-0.027	0.294
Mother living with partner at birth	0.84	0.85	-0.057	-0.203
Mother worked during pregnancy	0.35	0.38	-0.063	-0.575
Father's support during pregnancy	0.89	0.90	-0.038	-0.103
Asthma or bronchitis	0.43	0.43	-0.008	0.379
Chronic condition or disability	0.05	0.06	-0.070	-0.002
Planned pregnancy	0.58	0.61	-0.077	0.191
Caregiver has private health insurance	0.24	0.24	-0.008	-0.615
Delivery by private health provider	0.06	0.04	0.050	-0.878
Private insurance covers hospitalization	0.07	0.05	0.061	-0.645
Private insurance covers dentist	0.14	0.13	0.020	-0.271
Delivery at Piltcher or Beneficencia hospital	0.03	0.01	0.073	-0.386
Delivery at Clinicas hospital	0.24	0.26	-0.025	-0.256
Delivery at Santa Casa hospital	0.49	0.50	-0.031	0.291
Delivery at School Hospital of Ufpel	0.24	0.23	0.019	0.193
Sex	1.51	1.47	0.076	0.047
Baby needed UCI	0.07	0.09	-0.058	-0.026
Same health service in prenatal	0.54	0.55	-0.023	0.188
Older sibling received PIM	0.26	0.25	0.022	0.626
Maternal schooling squared	69.92	68.36	0.023	-0.922
Mother's skin color x Maternal age at birth	0.10	0.08	0.075	0.228
Maternal schooling x paternal schooling	10.00	9.55	0.034	-0.941
Maternal schooling x family income at birth	17.58	18.18	-0.030	-1.039
Family income at birth x asset index at birth	5.04	4.94	0.016	-1.015
Number of children x people per bedroom in the house	4.36	4.54	-0.058	0.439
Mother living with partner x mother worked during pregnancy	0.10	0.08	0.074	0.235
Father's support during pregnancy x planned pregnancy	0.08	0.08	0.015	0.071
Delivery by private provider x insurance covers hospitalization	0.04	0.01	0.088	-0.667

Supplemental Table 5. Balancing of confounders between two randomly generated control groups used in stratified analysis according to enrollment in Primeira Infância Melhor (PIM) during pregnancy or after birth up to 6 months of age (n group 1 = 1669; n group 2 = 1785).

Potential confounder	Mean in group 1	Mean in group 2	Standardized difference
Neighborhood violence	0.44	0.47	-0.061
Mother's skin color (others/white)	0.24	0.25	-0.010
Maternal schooling level (years)	10.93	10.82	0.029
Paternal schooling level	1.85	1.82	0.026
Income at birth (quintiles)	3.26	3.22	0.031
Asset index at birth (quintiles)	3.24	3.23	0.008
People per bedroom in the house	0.74	0.70	0.058
Maternal age at birth (> 19 years)	0.88	0.88	-0.004
Number of children living with the mother	0.70	0.67	0.031
Mother living with partner at birth	0.90	0.91	-0.027
Mother worked during pregnancy	0.64	0.62	0.044
Father's support during pregnancy	0.91	0.92	-0.015
Asthma or bronchitis	0.26	0.24	0.031
Chronic condition or disability	0.05	0.05	-0.026
Planned pregnancy	0.48	0.48	-0.014
Caregiver has private health insurance	0.54	0.51	0.060
Delivery by private health provider	0.41	0.38	0.054
Private insurance covers hospitalization	0.32	0.31	0.025
Private insurance covers dentist	0.25	0.24	0.018
Delivery at Piltcher or Beneficencia hospital	0.14	0.12	0.050
Delivery at Clinicas hospital	0.35	0.37	-0.036
Delivery at Santa Casa hospital	0.35	0.35	0.006
Delivery at School Hospital of Ufpel	0.16	0.17	-0.013
Sex	1.49	1.48	0.021
Baby needed UCI	0.07	0.09	-0.067
Same health service in prenatal	0.45	0.44	0.024
Older sibling received PIM	0.04	0.04	0.002
Maternal schooling squared	133.60	131.81	0.022
Mother's skin color x Maternal age at birth	0.04	0.04	-0.032
Maternal schooling x paternal schooling	22.57	22.07	0.031
Maternal schooling x family income at birth	38.65	37.75	0.037
Family income at birth x asset index at birth	11.79	11.61	0.023
Number of children x people per bedroom in the house	3.08	2.93	0.054
Mother living with partner x mother worked during pregnancy	0.04	0.04	0.001
Father's support during pregnancy x planned pregnancy	0.06	0.07	-0.029

Delivery by private provider x insurance covers hospitalization

0.28

0.27

0.030

Supplemental Table 6. Balancing of confounders before and after propensity score matching used in the analysis of effect of Primeira Infância Melhor (PIM) starting during pregnancy (129 pairs).

Potential confounder	Mean in treated	Mean in untreated	Standardized difference	
			After matching	Before matching
Neighborhood violence	0.54	0.52	0.029	0.163
Mother's skin color (others/white)	0.43	0.43	-0.000	0.393
Maternal schooling level (years)	7.37	7.36	0.002	-1.023
Paternal schooling level	1.19	1.22	-0.034	-0.719
Income at birth (quintiles)	2.14	2.13	0.006	-0.895
Asset index at birth (quintiles)	2.06	2.05	0.006	-0.953
People per bedroom in the house	1.16	1.07	0.102	0.494
Maternal age at birth (> 19 years)	0.80	0.78	0.043	-0.232
Number of children living with the mother	0.98	0.95	0.039	0.291
Mother living with partner at birth	0.84	0.85	-0.023	-0.164
Mother worked during pregnancy	0.28	0.29	-0.017	-0.772
Father's support during pregnancy	0.91	0.92	-0.028	0.002
Asthma or bronchitis	0.45	0.43	0.033	0.408
Chronic condition or disability	0.07	0.09	-0.066	0.097
Planned pregnancy	0.56	0.54	0.031	0.161
Caregiver has private health insurance	0.22	0.26	-0.084	-0.689
Delivery by private health provider	0.05	0.07	-0.040	-0.921
Private insurance covers hospitalization	0.07	0.07	-0.000	-0.668
Private insurance covers dentist	0.13	0.16	-0.080	-0.296
Delivery at Piltcher or Beneficencia hospital	0.03	0.02	0.028	-0.388
Delivery at Clinicas hospital	0.19	0.19	-0.000	-0.361
Delivery at Santa Casa hospital	0.50	0.48	0.048	0.314
Delivery at School Hospital of Ufpel	0.27	0.30	-0.076	0.270
Sex	1.47	1.49	-0.046	-0.057
Baby needed UCI	0.07	0.07	-0.000	-0.000
Same health service in prenatal	0.53	0.51	0.031	0.145
Older sibling received PIM	0.26	0.23	0.090	0.634
Maternal schooling squared	64.35	63.78	0.008	-1.031
Mother's skin color x Maternal age at birth	0.09	0.10	-0.065	0.197
Maternal schooling x paternal schooling	10.05	10.05	-0.000	-0.948
Maternal schooling x family income at birth	16.89	17.00	-0.005	-1.093
Family income at birth x asset index at birth	4.83	5.01	-0.027	-1.063
Number of children x people per bedroom in the house	4.58	4.31	0.081	0.449
Mother living with partner x mother worked during pregnancy	0.11	0.12	-0.029	0.251
Father's support during pregnancy x planned pregnancy	0.07	0.07	0.000	0.033
Delivery by private provider x insurance covers hospitalization	0.05	0.04	0.022	-0.664

Supplemental Table 7. Balancing of confounders before and after propensity score matching used in the analysis of effect of Primeira Infância Melhor (PIM) starting after birth up to 6 months of age (133 pairs).

Potential confounder	Mean in treated	Mean in untreated	Standardized difference	
			After matching	Before matching
Neighborhood violence	0.57	0.61	-0.055	0.157
Mother's skin color (others/white)	0.46	0.43	0.064	0.451
Maternal schooling level (years)	8.10	7.83	0.077	-0.775
Paternal schooling level	1.08	1.05	0.033	-0.823
Income at birth (quintiles)	2.14	2.08	0.048	-0.869
Asset index at birth (quintiles)	2.23	2.22	0.006	-0.802
People per bedroom in the house	1.08	1.10	-0.019	0.481
Maternal age at birth (> 19 years)	0.80	0.79	0.021	-0.240
Number of children living with the mother	0.96	0.88	0.084	0.296
Mother living with partner at birth	0.83	0.82	0.022	-0.239
Mother worked during pregnancy	0.42	0.46	-0.077	-0.400
Father's support during pregnancy	0.86	0.83	0.072	-0.194
Asthma or bronchitis	0.41	0.46	-0.114	0.349
Chronic condition or disability	0.03	0.01	0.113	-0.113
Planned pregnancy	0.59	0.60	-0.015	0.221
Caregiver has private health insurance	0.26	0.23	0.064	-0.546
Delivery by private health provider	0.06	0.08	-0.039	-0.837
Private insurance covers hospitalization	0.08	0.07	0.020	-0.622
Private insurance covers dentist	0.14	0.14	0.019	-0.246
Delivery at Piltcher or Beneficencia hospital	0.02	0.04	-0.059	-0.385
Delivery at Clinicas hospital	0.29	0.29	0.016	-0.162
Delivery at Santa Casa hospital	0.47	0.44	0.077	0.263
Delivery at School Hospital of Ufpel	0.21	0.24	-0.077	0.115
Sex	1.56	1.58	-0.045	0.147
Baby needed UCI	0.08	0.09	-0.055	-0.047
Same health service in prenatal	0.56	0.53	0.045	0.228
Older sibling received PIM	0.26	0.23	0.088	0.618
Maternal schooling squared	75.33	70.55	0.070	-0.823
Mother's skin color x Maternal age at birth	0.11	0.11	0.028	0.256
Maternal schooling x paternal schooling	9.94	9.23	0.054	-0.935
Maternal schooling x family income at birth	18.25	17.1	0.057	-0.987
Family income at birth x asset index at birth	5.24	5.17	0.010	-0.969
Number of children x people per bedroom in the house	4.14	4.23	-0.032	0.429
Mother living with partner x mother worked during pregnancy	0.10	0.08	0.089	0.218
Father's support during pregnancy x planned pregnancy	0.10	0.14	-0.163	0.105
Delivery by private provider x insurance covers hospitalization	0.04	0.05	-0.044	-0.671

Supplemental Table 8. Sensitivity analysis of interaction between any enrollment in Primeira Infância Melhor (PIM) up to 6 months of age and an indicator of stronger implementation according to two delivery aspects (receiving PIM for 12 or more months and from up to two visitors), predicting Health Services Use. Matched analysis with double adjustment comparing with control group (262 pairs).

Health care services	PR (95% CI) ^{ab}
Preventive	
Well child visits between 6 and 12 months (2 or more)	<i>p=0.645*</i>
Any enrollment up to 6 months of age#not strong implementation	1 (Ref.)
Any enrollment up to 6 months of age#stronger implementation	1.03 (0.91 to 1.15)
Dentist visit until 12 months (1 or more)	<i>p=0.983</i>
Any enrollment up to 6 months of age#not strong implementation	1 (Ref.)
Any enrollment up to 6 months of age#stronger implementation	0.99 (0.40 to 2.48)
Up to date basic vaccine calendar for 12 months of age	<i>p=0.974</i>
Any enrollment up to 6 months of age#not strong implementation	1 (Ref.)
Any enrollment up to 6 months of age#stronger implementation	1.00 (0.86 to 1.18)
Well child visits between 13 and 24 months (2 or more)	<i>p=0.393</i>
Any enrollment up to 6 months of age#not strong implementation	1 (Ref.)
Any enrollment up to 6 months of age#stronger implementation	1.08 (0.90 to 1.29)
Recovery	
Emergency room visit between 13 and 24 months (3 or more)	<i>p=0.483</i>
Any enrollment up to 6 months of age#not strong implementation	1 (Ref.)
Any enrollment up to 6 months of age#stronger implementation	0.79 (0.40 to 1.54)
Hospitalization between 13 and 24 months (1 or more)	<i>p=0.339</i>
Any enrollment up to 6 months of age#not strong implementation	1 (Ref.)
Any enrollment up to 6 months of age#stronger implementation	1.53 (0.64 to 3.69)

PR = prevalence ratio; CI = confidence interval

*p-value of adjusted wald-test for interaction term

^aQuasi-Poisson regression for direct estimation of prevalence ratios.

^bPaired analysis comparing the intervention group (n=262) with the matched control group (n=262) with double adjustment for confounders included in the propensity score prediction (mother's skin color (white/others), maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), father's support during pregnancy, mother living with partner, planned pregnancy, number of children with the mother, people per bedroom in the house, maternal age at birth (> 19 years), mother worked during pregnancy, asthma or bronchitis, older sibling received PIM, same health provider through pregnancy, delivery at Piltcher/Benefic hospital, delivery at Santa Casa hospital, delivery at Clinicas hospital, delivery at HE/Ufpel hospital, delivery by private health service, caregiver has private health insurance, private health insurance covers inpatient, private health insurance dentist).

Supplemental Table 9. Sensitivity analysis of interaction between enrollment in Primeira Infância Melhor (PIM) during pregnancy and an indicator of stronger implementation according to two delivery aspects (receiving PIM for 12 or more months and from up to two visitors), predicting Health Services Use. Matched analysis with double adjustment comparing with control group (129 pairs).

Health care services	PR (95% CI) ^{ab}
Preventive	
Prenatal (6 or more visits)	<i>p=0.064*</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	1.28 (0.99 to 1.67)
Well child visits until 3 months (3 or more)	<i>p=0.135</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	1.51 (0.88 to 2.61)
Well child visits until 6 months (5 or more)	<i>p=0.121</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	1.21 (0.95 to 1.54)
Well child visits between 6 and 12 months (2 or more)	<i>p=0.454</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	1.08 (0.89 to 1.31)
Dentist visit until 12 months (1 or more)	<i>p=0.623</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	1.52 (0.28 to 8.13)
Up to date basic vaccine calendar for 12 months of age	<i>p=0.886</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	0.98 (0.74 to 1.29)
Well child visits between 13 and 24 months (2 or more)	<i>p=0.216</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	0.85 (0.65 to 1.10)
Recovery	
Emergency room visit until 12 months (3 or more)	<i>p=0.929</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	1.05 (0.39 to 2.81)
Hospitalization until 12 months (1 or more)	<i>p=0.780</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	0.87 (0.32 to 2.36)
Emergency room visit between 13 and 24 months (3 or more)	<i>p=0.140</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	1.94 (0.80 to 4.70)
Hospitalization between 13 and 24 months (1 or more)	<i>p=0.254</i>
In pregnancy#not strong implementation	1 (Ref.)
In pregnancy#stronger implementation	0.46 (0.12 to 1.76)

PR = prevalence ratio; CI = confidence interval

*p-value of adjusted wald-test for interaction term

^aQuasi-Poisson regression for direct estimation of prevalence ratios.

^bPaired analysis comparing the intervention group with the matched control group with double adjustment for confounders included in the propensity score prediction for starting during pregnancy (mother's skin color (white/others), maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), father's support during pregnancy, mother living with partner, planned pregnancy, number of children with the mother, people per bedroom in the house, maternal age at birth (> 19 years), mother worked during pregnancy, asthma or bronchitis, chronic condition or disability, older sibling received PIM, same health provider through pregnancy, delivery at Piltcher/Benefic hospital, delivery at Santa Casa hospital, delivery at Clinicas hospital, delivery at HE/Ufpel hospital, delivery by private health service, caregiver has private health insurance, private health insurance covers inpatient, private health insurance dentist)

Supplemental Table 10. Sensitivity analysis of interaction between enrollment in Primeira Infância Melhor (PIM) after birth until 6 months af age and an indicator of stronger implementation according to two delivery aspects (receiving PIM for 12 or more months and from up to two visitors), predicting Adequate Number of Prenatal visits. Matched analysis with double adjustment comparing with control group (133 pairs).

Health care services	PR (95% CI) ^{ab}
Preventive	
Prenatal (6 or more visits)	<i>p=0.595*</i>
After birth#not strong implementation	1 (Ref.)
After birth#stronger implementation	1.07 (0.83 to 1.37)

PR = prevalence ratio; CI = confidence interval

*p-value of adjusted wald-test for interaction term

^aQuasi-Poisson regression for direct estimation of prevalence ratios.

^bPaired analysis comparing the intervention group with the matched control group with double adjustment for confounders included in the propensity score prediction for starting after birth (mother's skin color (white/others), maternal schooling level (years), paternal schooling level, income at birth (quintiles), asset index at birth (quintiles), father's support during pregnancy, mother living with partner, planned pregnancy, number of children with the mother, people per bedroom in the house, maternal age at birth (> 19 years), mother worked during pregnancy, sex, baby needed UCI, asthma or bronchitis, chronic condition or disability, older sibling received PIM, same health provider through pregnancy, delivery at Piltcher/Benefic hospital, delivery at Santa Casa hospital, delivery at Clinicas hospital, delivery at HE/Ufpel hospital, delivery by private health service, caregiver has private health insurance, private health insurance covers inpatient, private health insurance dentist).

Supplemental Table 11. Unadjusted association between health care use up to age 2 years and analytical sample characteristics (n = 3023).

	Prenatal visits	Well-child visits until 3 months	Well-child visits until 6 months	Well-child visits between 7 and 12 months	Well-child visits between 13 and 24 months	Dentist visit until 12 months	Up to date basic vaccine calendar for 12 months of age	Emergency room visit until 12 months	Emergency room visit between 12 and 24 months	Hospitalization until 12 months	Hospitalization between 12 and 24 months
	(≥6)	(≥3)	(≥5)	(≥2)	(≥2)	(≥1)		(≥3)	(≥3)	(≥1)	(≥1)
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Sex	<i>p=0.082*</i>	<i>p=0.493</i>	<i>p=0.149</i>	<i>p=0.366</i>	<i>p=0.770</i>	<i>p=0.738</i>	<i>p=0.547</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.051</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.335</i>
Female	89.3	66.0	90.0	92.7	83.7	9.1	79.4	14.3	15.8	12.3	6.7
Male	87.2	64.9	88.4	91.8	83.3	9.5	80.3	20.2	18.5	18.0	7.6
Mother's skin color	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.021</i>	<i>p=0.144</i>	<i>p=0.147</i>	<i>p=0.085</i>	<i>p=0.145</i>	<i>p=0.493</i>	<i>p=0.623</i>	<i>p=0.014</i>	<i>p=0.501</i>
White	90.2	67.9	90.0	92.7	84.1	8.8	79.2	17.6	17.4	14.2	7.0
Others	82.6	58.5	87.0	91.1	81.9	10.8	81.6	16.5	16.6	17.9	7.7
Maternal age at birth (years)	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.024</i>	<i>p=0.992</i>	<i>p=0.090</i>	<i>p=0.095</i>	<i>p=0.066</i>	<i>p=0.005</i>	<i>p=0.320</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.076</i>
< 20	76.2	51.1	85.8	92.3	80.5	7.0	83.4	22.5	19.0	22.5	9.4
20+	89.9	67.5	89.7	92.3	84.0	9.6	79.4	16.5	16.9	14.2	6.8
Asset index at birth (quintiles)	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.004</i>	<i>p=0.003</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.033</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.003</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>
Poorest	75.3	49.8	84.8	88.1	80.8	6.1	81.0	21.9	19.4	22.5	11.3
2 nd	83.0	53.7	89.5	92.6	79.3	10.0	83.0	17.3	19.6	19.4	8.2
3 rd	88.4	62.6	89.4	92.5	83.9	8.3	81.7	18.9	20.4	14.2	7.7
4 th	93.6	71.6	92.0	94.2	84.1	11.2	84.5	16.2	16.1	10.9	6.7
Richest	96.7	83.5	89.3	92.9	88.4	10.1	70.0	13.4	11.6	11.3	3.3
Maternal schooling level at birth (years)	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.719</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.003</i>	<i>p=0.009</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>
0-4	71.6	39.0	81.6	84.7	79.5	8.4	75.8	18.4	14.2	24.2	11.1
5-8	78.5	49.6	85.7	89.8	80.0	8.3	82.2	21.6	19.1	22.6	10.4
9-11	89.4	64.2	90.0	92.5	82.9	9.8	82.9	16.8	19.1	14.4	7.3

12+	96.2	81.4	89.2	95.0	87.1	9.6	76.0	14.7	14.5	9.6	4.3
Paternal schooling level at birth (years)	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.018</i>	<i>p=0.082</i>	<i>p=0.113</i>	<i>p<0.663</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.015</i>	<i>p=0.003</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.001</i>
0-4	76.2	51.7	85.6	90.8	81.6	8.6	81.3	19.4	21.8	25.6	8.9
5-8	82.0	53.1	87.7	91.0	82.6	9.5	80.7	20.1	18.1	19.0	9.4
9-11	90.8	65.4	90.7	92.3	82.8	8.6	84.3	16.5	17.8	13.8	7.0
12+	96.2	83.2	90.4	94.1	86.1	10.2	73.1	14.6	13.5	8.9	4.4
People per bedroom in the house at birth	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.001</i>	<i>p=0.002</i>	<i>p=0.361</i>	<i>p=0.376</i>	<i>p=0.002</i>	<i>p=0.098</i>	<i>p=0.238</i>	<i>p=0.045</i>	<i>p=0.009</i>
2	91.0	70.3	90.7	93.3	84.3	10.3	78.3	15.7	16.8	14.7	5.8
> 2 to 3	88.7	65.4	89.5	92.7	83.6	8.6	82.8	18.5	17.4	14.2	7.5
> 3 to 4	80.8	54.6	84.8	87.5	81.4	7.9	76.8	19.8	19.8	19.2	11.0
> 4	71.4	40.0	81.9	88.6	79.1	9.5	72.4	13.3	11.4	21.0	8.6
Number of children living with the mother at birth	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.044</i>	<i>p=0.947</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.456</i>	<i>p=0.014</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.101</i>
0	90.5	71.8	91.1	94.0	84.2	8.9	83.5	16.7	14.9	12.2	6.1
1	89.0	63.3	88.3	91.8	83.6	9.8	77.1	18.3	19.7	17.1	8.4
2	83.6	50.8	86.9	86.9	83.6	9.5	74.8	18.7	19.7	20.0	9.2
3	74.2	46.1	84.3	89.9	82.0	10.1	77.5	12.4	16.9	24.7	6.7
4 or more	62.1	39.4	75.8	86.4	69.7	9.1	63.6	13.6	21.2	21.2	4.6
Mother living with husband or partner at birth	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.004</i>	<i>p=0.022</i>	<i>p=0.096</i>	<i>p=0.452</i>	<i>p=0.036</i>	<i>p=0.012</i>	<i>p=0.414</i>	<i>p=0.027</i>	<i>p=0.244</i>
No	74.0	52.6	84.4	89.0	80.2	8.1	75.3	22.4	18.8	19.5	8.8
Yes	89.8	66.9	89.8	92.6	83.9	9.4	80.4	16.7	17.0	14.7	7.0
Mother worked during pregnancy	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.001</i>	<i>p=0.065</i>	<i>p=0.205</i>	<i>p=0.862</i>	<i>p=0.184</i>	<i>p=0.684</i>	<i>p=0.340</i>	<i>p=0.029</i>	<i>p=0.018</i>
No	83.1	55.8	86.9	91.2	82.5	9.2	81.1	17.6	16.4	16.9	8.5
Yes	91.6	71.8	90.7	93.0	84.2	9.4	79.1	17.0	17.7	14.0	6.3
Father's support level during pregnancy	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.040</i>	<i>p=0.018</i>	<i>p=0.727</i>	<i>p=0.241</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.027</i>	<i>p=0.373</i>	<i>p=0.016</i>	<i>p=0.004</i>
None/little/medium support	74.7	53.3	85.4	88.5	84.3	7.3	68.6	22.2	19.2	20.3	11.5

Much support	89.5	66.6	89.6	92.6	83.5	9.5	80.9	16.8	17.0	14.7	6.7
Planned pregnancy	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.040</i>	<i>p=0.088</i>	<i>p=0.599</i>	<i>p=0.349</i>	<i>p=0.014</i>	<i>p=0.728</i>	<i>p=0.331</i>	<i>p=0.018</i>	<i>p=0.014</i>
Yes	93.5	70.3	90.4	93.1	83.9	9.8	81.6	17.0	16.5	13.7	6.0
No	82.7	60.3	88.0	91.4	83.2	8.8	78.0	17.5	17.9	16.8	8.3
Neighborhood violence	<i>p=0.003</i>	<i>p=0.047</i>	<i>p=0.411</i>	<i>p=0.243</i>	<i>p=0.598</i>	<i>p=0.032</i>	<i>p=0.047</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.001</i>	<i>p=0.006</i>	<i>p=0.017</i>
Low	89.6	66.8	89.7	92.7	83.5	8.8	78.4	15.1	15.2	13.6	6.1
Medium	87.1	64.3	88.2	92.0	83.3	9.3	81.8	20.6	19.5	17.1	8.9
High	82.3	58.9	90.4	89.5	86.1	14.4	83.3	21.5	23.4	20.1	8.6
Delivery by private health provider	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.012</i>	<i>p=0.045</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.494</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.046</i>	<i>p=0.003</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>
No	83.1	56.7	88.1	91.5	81.6	9.6	82.5	18.3	18.7	18.8	8.8
Yes	97.3	80.7	91.1	93.6	86.9	8.8	75.2	15.5	14.5	8.8	4.2
Private insurance covers hospitalization	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.074</i>	<i>p=0.018</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.549</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.792</i>	<i>p=0.012</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.001</i>
No	85.2	59.3	88.6	91.5	81.4	9.1	82.2	17.2	18.3	17.2	8.2
Yes	95.5	80.2	90.8	94.0	88.8	9.8	74.2	17.6	14.5	10.4	4.7
Private insurance covers dentist	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.003</i>	<i>p=0.014</i>	<i>p=0.839</i>	<i>p=0.065</i>	<i>p=0.420</i>	<i>p=0.750</i>	<i>p=0.114</i>	<i>p=0.025</i>
No	86.8	62.8	87.9	91.5	82.6	9.2	79.1	17.0	17.1	15.8	7.7
Yes	92.9	74.2	93.5	94.9	86.5	9.5	82.3	18.3	17.6	13.3	5.2
Caregiver has private health insurance	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.458</i>	<i>p=0.050</i>	<i>p=0.756</i>	<i>p=0.019</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.001</i>
No	82.8	56.1	86.9	90.3	81.0	9.7	81.3	17.1	18.8	18.7	8.7
Yes	93.6	74.7	91.5	94.2	86.1	8.9	78.4	17.5	15.6	11.7	5.6
Delivery at Piltcher or Beneficencia hospital	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.012</i>	<i>p=0.098</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.624</i>	<i>p=0.292</i>	<i>p=0.079</i>	<i>p=0.144</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.034</i>
No	87.1	63.1	88.7	92.0	82.5	9.2	79.6	16.8	17.5	16.3	7.5
Yes	96.4	82.5	93.1	94.4	91.4	10.0	81.9	20.6	14.4	6.9	4.4
Delivery at Clinicas hospital	<i>p=0.818</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.675</i>	<i>p=0.382</i>	<i>p=0.157</i>	<i>p=0.755</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.258</i>	<i>p=0.907</i>	<i>p=0.679</i>	<i>p=0.147</i>
No	88.1	61.5	89.0	92.0	82.8	9.2	82.0	17.8	17.2	15.0	7.7

Yes	88.4	72.6	89.5	92.8	84.8	9.5	76.0	16.2	17.1	15.6	6.2
Delivery at Santa Casa hospital	<i>p=0.497</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.175</i>	<i>p=0.470</i>	<i>p=0.002</i>	<i>p=0.096</i>	<i>p=0.485</i>	<i>p=0.603</i>	<i>p=0.488</i>	<i>p=0.005</i>	<i>p=0.208</i>
No	88.6	69.8	89.8	92.5	85.1	10.0	79.5	17.5	16.8	13.8	6.7
Yes	89.5	57.7	88.2	91.8	80.7	8.1	80.5	16.8	17.8	17.6	7.9
Delivery at School Hospital of Ufpel	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.313</i>	<i>p=0.098</i>	<i>p=0.185</i>	<i>p=0.176</i>	<i>p=0.001</i>	<i>p=0.516</i>	<i>p=0.646</i>	<i>p=0.979</i>	<i>p=0.035</i>
No	89.8	67.5	89.5	92.6	83.9	9.0	78.8	17.1	17.0	15.2	6.7
Yes	80.8	55.2	88.0	90.5	81.6	10.9	85.1	18.3	17.9	15.2	9.3
Same health service in prenatal	<i>p=0.002</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.632</i>	<i>p=0.129</i>	<i>p=0.258</i>	<i>p=0.500</i>	<i>p=0.017</i>	<i>p=0.038</i>	<i>p=0.012</i>	<i>p=0.062</i>	<i>p=0.030</i>
No	86.2	61.0	88.9	91.5	82.7	8.9	81.8	18.8	19.0	16.5	8.3
Yes	89.9	69.2	89.5	92.9	84.2	9.6	78.3	16.0	15.6	14.1	6.2
Asthma os bronchitis diagnosis	<i>p=0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.083</i>	<i>p=0.688</i>	<i>p=0.892</i>	<i>p=0.010</i>	<i>p=0.276</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>
No	89.5	67.3	89.8	92.4	83.6	8.5	80.3	12.9	13.1	10.7	5.0
Yes	84.9	60.3	87.6	92.3	83.4	11.5	78.5	29.4	28.4	27.4	13.2
Chronic condition or disability	<i>p=0.838</i>	<i>p=0.754</i>	<i>p=0.645</i>	<i>p=0.143</i>	<i>p=0.851</i>	<i>p=0.045</i>	<i>p=0.246</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>
No	88.2	65.5	89.3	92.1	83.5	9.1	80.0	16.3	16.6	14.5	6.4
Yes	88.7	64.2	88.1	95.4	84.1	13.9	76.2	34.4	28.5	29.1	21.2
Baby needed UCI	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.005</i>	<i>p=0.014</i>	<i>p=0.915</i>	<i>p=0.094</i>	<i>p=0.098</i>	<i>p=0.127</i>	<i>p=0.604</i>	<i>p=0.201</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.009</i>
No	89.3	66.1	89.6	92.4	83.2	9.6	80.2	17.2	16.9	13.7	6.8
Yes	75.2	57.1	84.5	92.4	87.4	6.3	76.1	18.5	20.2	32.4	11.3
Older sibling received PIM	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.074</i>	<i>p=0.238</i>	<i>p=0.020</i>	<i>p=0.002</i>	<i>p=0.032</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p=0.001</i>	<i>p<0.001</i>	<i>p<0.001</i>
No	89.0	66.7	89.5	92.4	83.90	8.9	80.3	16.6	16.6	14.3	6.7
Yes	77.5	47.1	85.3	90.1	77.5	15.7	73.8	27.8	25.7	28.3	14.1
Time receiving PIM (months)	<i>p=0.673</i>	<i>p=0.047</i>	<i>p=0.705</i>	<i>p=0.450</i>	<i>p=0.350</i>	<i>p=0.562</i>	<i>p=0.157</i>	<i>p=0.717</i>	<i>p=0.484</i>	<i>0.834</i>	<i>p=0.672</i>
< 6	88.5	65.4	92.3	84.6	92.3	19.2	96.2	19.2	26.9	30.8	15.4
6 to 11	75.5	37.7	88.7	86.8	77.4	7.6	79.3	26.4	28.3	24.5	9.4

12 to 17	83.8	62.2	91.9	97.3	73.0	13.5	75.7	24.3	13.5	18.9	8.1
18 to 23	82.8	54.7	84.4	90.6	78.1	17.2	87.5	21.9	21.9	21.9	15.6
24+	80.5	43.9	85.4	90.2	82.9	14.6	79.3	30.5	19.5	25.6	9.8
Reason for withdrawal from PIM	<i>p=0.928</i>	<i>p=0.719</i>	<i>p=0.846</i>	<i>p=0.729</i>	<i>p=0.955</i>	<i>p=0.648</i>	<i>p=0.758</i>	<i>p=0.236</i>	<i>p=0.591</i>	<i>p=0.302</i>	<i>p=0.487</i>
Lack of visitor	79.3	49.7	88.5	92.0	82.8	12.6	85.1	20.7	17.2	23.0	10.3
Family chose to leave	85.1	49.3	86.6	89.5	80.6	11.9	79.1	32.8	20.9	34.3	9.0
Daycare admission	78.1	56.1	82.9	85.4	75.6	22.0	80.5	22.0	24.4	19.5	14.6
Change of neighborhood or municipality	80.7	54.8	93.6	87.1	80.7	9.7	77.4	16.1	25.8	16.1	6.5
Age limit	87.5	50.0	87.5	100.0	75.0	12.5	87.5	37.5	12.5	25.0	12.5
Unknown	82.1	57.1	85.7	92.9	78.6	17.9	89.3	35.7	32.1	17.9	21.4
Number of PIM visitors who accompanied the child	<i>p=0.636</i>	<i>p=0.068</i>	<i>p=0.195</i>	<i>p=0.317</i>	<i>p=0.350</i>	<i>p=0.944</i>	<i>p=0.802</i>	<i>p=0.879</i>	<i>p=0.924</i>	<i>p=0.977</i>	<i>p=0.463</i>
1	79.3	56.3	92.0	90.0	83.9	13.8	83.9	25.3	21.8	23.0	10.3
2	85.6	54.4	87.8	86.7	77.8	13.3	81.1	24.4	23.3	24.4	15.6
3	79.6	35.2	85.2	96.3	74.1	16.7	79.6	29.6	18.5	25.9	7.4
4+	77.4	45.2	77.4	90.3	87.1	12.9	87.1	22.6	22.6	22.6	9.7
Total analytic sample	88.2	65.4	89.2	92.3	83.5	9.3	79.9	17.3	17.2	15.2	7.2

*p-value for heterogeneity chi-square test

Supplemental Box 1. Summary of Primeira infância Melhor (PIM) characteristics: Content; Field workers and training; Eligibility; and Data extracted from PIM Information System.

<p>Content</p>	<p>Home visits involve listening to the family, reviewing activities of the last week, conducting a playful activity aimed at stimulating child development, and planning activities for the next week. Additionally, information on child health and nutrition is provided, and referrals to healthcare services or social assistance are made as necessary. Routine assessment of the child's development completed by the home visitor are made every three months (15).</p>
<p>Field workers and training</p>	<p>Home visitors are selected following participation in a 60-hour training and then recruited home visitors receive ongoing 4-hour weekly training. Each home visitor serves a maximum of 16 families with a weekly workload of 30 hours. They receive scholarship support in this role from the Municipal Health Department (not by their universities), for a maximum duration of two years. They are directly supported by a supervisor responsible for up to 8 home visitors (for a weekly workload of 20 hours), with whom they discuss the families' care plan based on program materials and conduct joint home visits using an observation guide to assess the quality of the visit and provide feedback. The supervisors were home visitors who, after a period of field work with families, were identified by the municipal management group as having a profile for team leadership and hired with the same type of contract as the home visitor.</p>
<p>Eligibility</p>	<p>PIM focuses on families with greater social vulnerability, although no objective eligibility tool was used. Families were included as those identified by visitors and municipal staff as vulnerable during day-to-day work, or as indicated by healthcare services or even by previously assisted families. Inclusion also depended on resources available and the family's agreement to participate.</p>
<p>Data extracted from PIM Information System</p>	<p>Age of the child at admission (months); Length of stay in the program (months); Reason for withdrawal from PIM (categorical), Number of different home visitors who visited the family throughout their participation in the program (range from 1 to 6); and involvement of any older sibling in the program (no/yes).</p>

Supplemental Box 2. Measurements of covariates considered for propensity score estimates of participation in PIM programme starting intervention any time up to 6 months of age.

Covariates	Type of measurement	Follow-up in which it was collected
Mother's skin color: white/others	Maternal report	Perinatal assessment
Maternal schooling level: years	Maternal report	Perinatal assessment
Paternal schooling level: 0 to 4 years, 5 to 8 years, 9 to 11 years, 12 or more	Maternal report	Perinatal assessment
Income at birth: quintiles	Maternal report	Perinatal assessment
Asset index at birth: quintiles	Maternal report	Perinatal assessment
People per bedroom in the house: ≤ 2, 2.1 – 3.0, 3.1 – 4.0 or > 4	Maternal report	Perinatal assessment
Baby needed UCI: no or yes	Maternal report	Perinatal assessment
Maternal age at birth: < 20 or ≥ 20	Maternal report	Perinatal assessment
Number of children living with the mother: 0, 1, 2, 3, 4 or more	Maternal report	Perinatal assessment
Mother living with partner at birth: no or yes	Maternal report	Perinatal assessment
Mother worked during pregnancy: no or yes	Maternal report	Perinatal assessment
Father's support during pregnancy: None/little/medium support or much support	Maternal report	Perinatal assessment
Delivery at Clinicas hospital: no or yes	Observed	Perinatal assessment
Delivery at Ufpel School hospital: no or yes	Observed	Perinatal assessment
Delivery at Santa Casa hospital: no or yes	Observed	Perinatal assessment
Delivery at Piltcher or Beneficencia hospitals: no or yes	Observed	Perinatal assessment
Same health service in prenatal: no or yes	Maternal report	Perinatal assessment
Planned pregnancy: yes or no	Maternal report	Perinatal assessment
Sex: male/female	Maternal report	Perinatal assessment
Caregiver has private health insurance: no or yes	Maternal report	3-month assessment
Private insurance covers hospitalization: no or yes	Maternal report	3-month assessment
Delivery by private health provider: no or yes	Maternal report	3-month assessment
Private insurance covers dentist: no or yes	Maternal report	3-month assessment
Chronic condition or disability: no or yes	Maternal report	12-month assessment
Asthma or bronchitis: no or yes	Maternal report	48-month assessment
Neighborhood violence: low, medium or high	Maternal report	48-month assessment
Older sibling received PIM: no or yes	Linkage of datasets	Link with PIM database (<i>Sep/2020</i>)

Supplemental Box 3. Details of statistical analysis.

<p>Steps of the statistical analysis</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linkage of <i>2015 Pelotas Birth Cohort Study</i> and <i>PIM Information System</i> databases, identifying children in the cohort who received the PIM program. 2. Propensity scores (PS) were calculated for the probability of participation in PIM using logistic regression in which potential confounders were the independent variables and participation in PIM was the dependent variable. 3. Matching of each child who received PIM to one participant from the pool of potential controls (i.e., cohort participants that did not receive PIM) based on their PS. 4. Covariate balance was assessed for all 27 covariates, considering an absolute SMD of 0.1 as a maximally acceptable difference between groups. Additionally, 9 higher-order terms derived from relevant confounders (1 quadratic term and 8 products amongst covariates) were included to check balance more comprehensively. 5. Outcome regression analysis to estimate the effect of PIM on use of health services used Quasi-Poisson regression for direct estimation of prevalence ratios. The matched pairs were treated as clusters, through the “survey” command. This allowed straightforward additional adjustment for covariates in the outcome regression, enabling double adjustment for covariates (both through matching and outcome regression) included as predictors in estimating the PS, which are all prognostically important factors.
<p>Propensity score matching process</p>	<p>To estimate a preliminary PS, covariates associated (p-value < 0.20) with both the intervention and the outcome “well-child visits until 6 months” were used. Any additional covariates that were imbalanced after this initial matching were then included in a new logistic regression model (along with the originally included covariates). Afterwards, when the absolute standardized mean difference (SMD) remained > 0.1 for one or more covariates after matching, the PS model was re-specified by including higher-order terms involving unbalanced covariates and/or including previously excluded covariates, starting from those with the largest SMD prior to matching, to improve balance. PS matching was performed without replacement, starting with individuals in the intervention group with the highest PS value since finding appropriate pairs for those tend to be more difficult.</p>
<p>Stratified analysis according to enrollment in PIM during or after pregnancy</p>	<p>In stratified analysis according to enrollment in PIM during or after pregnancy, children who did not received PIM were randomly divided proportional to the number of individuals in each intervention subgroup (PIM starting during or after pregnancy) to generate non-overlapping sets for selecting controls. Covariate balance between the two randomly generated non-PIM groups was performed to assess their interchangeability. For each stratum of the intervention group (enrolled during pregnancy or after birth up to 6 months), the steps described above for matching and analysis were conducted separately. We initially analyzed any enrollment in PIM up to 6 months of age. Afterwards, the intervention group was stratified according to whether families enrolled in PIM during or after pregnancy. Cochran’s Q heterogeneity chi-square test was used to examine modification of the effect of PIM according to the timing of intervention initiation.</p>

<p>Sensitivity analysis according to longer duration of the intervention and lower home visitor turnover</p>	<p>Sensitivity analysis were conducted to evaluated differential effects on the subgroup of children who received PIM for 12 or more months (longer duration) from either one or two visitors (lower turnover). Therefore, in double adjusted outcome regressions we tested for differential effects of receiving PIM, according to this subgroup definition.</p>
<p>Missing data</p>	<p>Individuals with missing data for any covariate used in logistic model were excluded from the analytic sample, given imputation methods would be difficult to operationalize in paired analysis with double adjustment (further adjustment of covariates in final estimates of the effects of PIM on study outcomes). The covariate with the highest percentage of missing data (neighborhood violence: 6.8%) was not included in the PS calculation to reduce losses but was included in balance assessment.</p>
<p>Causal effect in the treated group</p>	<p>In view of the matching process, the results can be interpreted as estimates of the average causal effect of PIM on the intervention group (that is, the causal effect in the treated group).</p>
<p>Adjustment for a direct proxy of family eligibility in the real life setting of the study</p>	<p>Having an older sibling who had received PIM was included as a covariate to reduce residual confounding, since families previously involved in the program, but whose study child (from the 2015 birth cohort) did not receive the intervention, were considered to provide robust controls against self-selection bias.</p>

6. ARTIGO ORIGINAL 3

A ser submetido à revista "*Journal of Global Health*"

Predictors of childhood development for screening pregnant women most in need of support in Brazil

Eduardo Viegas da Silva^{1,2,3}, Fernando Pires Hartwig¹, Thiago Melo Santos^{1,4}, Joseph Murray^{1,2}.

**Other co-authors of this paper are listed below because there was no time for their final review before the defense. Their names and institutions will be included after their suggestions are incorporated:*

Aysha Yousafzai, Iná da Silva dos Santos, Aluísio Jardim Dornellas de Barros, Andréa Homsí Dâmaso, Mariângela Freitas da Silveira, Alicia Matijasevich Manitto, Luciana Tovo Rodrigues, Marlos Rodrigues.

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil;

²Human Development and Violence Research Centre (DOVE), Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil;

³State Health Surveillance Centre of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

⁴International Center for Equity in Health, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil.

Disclosure of interest: The authors disclose no relevant interests.

ABSTRACT

Background Home visiting programs have potential to support child development and reduce inequalities, but failure to identify the most vulnerable families can undermine such efforts. We examined whether there are strong predictors of poor child development that could be used to screen pregnant women in Primary Health Care settings to target early intervention programs. Based on selected predictors, we assessed coverage and focus of a large-scale program (Primeira Infância Melhor: PIM) in Brazil.

Methods Twenty-seven potential socioeconomic, psychosocial, and clinical risk factors measurable during pregnancy, were used to predict the continuous child development measured with the Battelle Developmental Inventory at age 4 years, in

the 2015 Pelotas Birth Cohort. Results from a Bonferroni-adjusted conditional inference tree was compared with exploratory linear regression and principal component analysis. Accuracy was determined in identifying children with a development score below the 10th percentile. External validation used 2004 Pelotas Birth Cohort data. Coverage and focus of the PIM program were assessed by linking 2015 cohort data with PIM databases.

Findings The decision tree included 86% (n = 3603) of the original cohort. Splits used maternal schooling first and then paternal schooling. The group with the lowest mean BDI (-0.48; 95% CI -0.63 to -0.33) was comprised of 214 children of mothers with ≤ 5 years and fathers with ≤ 4 years of schooling. These two predictors were also the strongest in the exploratory analysis using regression and PCA, and had linear associations with the outcome. Their capacity to explain outcome variance (adjusted R-square = 5.3%) and the area under ROC curve (0.62; 95% CI 0.60 to 0.64) were low. External validation showed consistent results. PIM coverage during pregnancy was low, but the focus was adequate, especially among families with longer enrolment, indicating higher dosage delivered to families most in need.

Conclusions As a more sensitive first screening of pregnant women at a population level, the number of completed years of maternal and paternal schooling can improve the focus of home visiting programs in Brazil. However, enrollment decisions require complementary information on parental resources to support child development, and use direct interactions with families to jointly decide on inclusion.

INTRODUCTION

Adequate early childhood development (ECD) provides a critical foundation for physical and mental health, school attainment and income across the life span [1–4]. However, worldwide, hundreds of millions of children under age 5 years are at risk of not reaching their developmental potential [5,6]. In early childhood, particularly the first 1000 days of life, greater brain plasticity and sensitivity to environmental stimuli provide an important window of opportunity for interventions to support development and improve later outcomes [7]. Parental programming for nurturing care occurs in part during pregnancy [8–10]. As such, programs starting during pregnancy can improve parental knowledge and attitudes about childrearing at birth, potentially impacting responsive caregiving and parent–child attachment [10–12]. From an implementation perspective, pregnancy can be an optimal time to establish engaging relationships between an expectant mother and service providers, and more time can be invested in maternal self-care.

Home visiting programs can have moderate to large positive effects on ECD when high-quality implementation processes are achieved [8,13–16]. To reduce inequalities in ECD, they should identify and engage the most vulnerable families. In this regard, many large-scale home visiting programs apply one or two broad eligibility criteria, such as teenage mothers, first-time mothers, family below a poverty line, or family enrolled in a social security program [17–21]. Some other programs have a long list of criteria to consider families for enrolment, but lack an objective tool to determine eligibility [22]. To our knowledge, no program has established the predictive validity of the criteria used for eligibility on ECD outcomes. Predicting future child developmental progress is hard, especially before birth. Several predictive risk models for childhood development have shown good predictive capacity [23–29], but only one study used information restricted to the period of pregnancy. Testing six potential predictors in total, that study in Avon (England) found an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) smaller than 0.70 — poor discriminatory power [17].

A large-scale early home visiting program, called *Primeira Infância Melhor* (PIM), has been implemented as a public policy in the southernmost state of Brazil since 2003. Through weekly home visits (45–60 min) by trained non-professionals, PIM aims to enhance responsive caregiver-child interactions through engagement in age-appropriate play activities, along with provision of information for integral nurturing

care. PIM has served more than 60,000 pregnant women and 250,000 children to date [30]. To select families for enrolment, the program considers a broad list of indicators [22], but no objective tool is used. Visitors and supervisors enroll families based on field experience and referrals from social services. However, limitation of resources restricts application of PIM (among children receiving PIM in one city, 34% were subsequently withdrawn due to lack of a visitor [31]), so successful targeting of vulnerable families is critical. Inspired by the PIM program, in 2016 Brazil implemented nationwide the largest home visiting program in the world - the Happy Child Program (PCF). Families are eligible for PCF if registered in a federal system for a cash transfer program and other social benefits [21]. However, this broad criterion identifies many more families than PCF can effectively serve [16]. Significantly, PIM and PCF aim to enroll most families during pregnancy, but most are enrolled after birth [31,32]. Thus, better targeting of pregnant women using simple screening information could improve effectiveness of both programs, and help reduce inequalities in ECD.

We aimed to examine whether there are strong predictors of childhood development at age 4 years already available during pregnancy, to enable screening of pregnant women in Primary Health Care (PHC) settings for early inclusion in programs to support ECD. Furthermore, we aimed to apply these predictors to assess the extent of coverage and focus of PIM initiated during pregnancy, among children born in 2015 in Pelotas city in southern Brazil.

METHODS

Design and participants

All hospital-delivered children born in Pelotas, a city with around 340,000 inhabitants, between 1 January and 31 December 2015, whose mother lived in the urban area of the city were eligible for the 2015 Pelotas Birth Cohort Study. From the 4,333 eligible live births, 3,199 (73.8%) expectant mothers were interviewed in prenatal period, 4,275 (98.7%) children were assessed at birth, and subsequently invited to complete follow-up assessments at 3 (97.2%), 12 (95.3%), 24 (95.3%) months, and 4 years (response rate 95.3% including 4,010 participants assessed and 67 participants identified as having died). The 24 months and the 4-year follow-up was conducted in a university research centre; prior visits occurred in children's homes. Further information about the 2015 Pelotas Birth Cohort is available elsewhere [33].

To identify children receiving PIM, primary data from the cohort and secondary data from the PIM information system were linked based on municipality (Pelotas), child's date of birth, child's name and mother's name [31]. In addition, information on timing of enrolment in PIM (before or after birth) and duration of the intervention (less than 12 months or 12 months or more) were extracted to help examine coverage and focus of the program.

Potential predictors and outcome

Based on a theoretical model (Supplemental figure 1), 27 potential predictors of child development were considered, encompassing a wide range of indicators both at community and family levels, including clinical health conditions during pregnancy. Measurements details and operationalizations are described in Supplemental box 1.

Child development was measured at age 4 years using the screening version of Battelle's Developmental Inventory (BDI) [34]. Age 4-year BDI scores have good validity for predicting later development [35]. This had previously been translated to Brazilian Portuguese and was adapted from 96 items to form a reduced 66-item instrument (using all items for each age level from birth to 4–5 years of age, but excluding items for older ages). Thus, the total development score can range from 0 to 132 [36]. BDI was applied by trained interviewers who were supervised by senior psychologists. Quality control for 200 randomly selected children found strong agreement between scores based on coding by senior psychologists and from the original interviewers' coding. More details of the BDI measurement are presented in

supplementary materials. In 2015 Pelotas Birth Cohort, total scores ranged from 36 to 131 (Mean = 113.4; SD = 8.8) and had an approximately normal distribution (Supplemental Figure 2). It was standardized based on its distribution in the study sample, and used as a continuous outcome in predictive analysis to keep maximum information.

Statistical analysis

To identify subgroups of children with similar child development scores at age 4 years based on information that could potentially be collected during the mother's pregnancy in PHC settings, we used a decision tree approach. Decision trees are flexible statistical methods that can be used to explore combinations of predictors and non-linear relationships without having to test for all combinations. They perform a binary recursive search. They first divide the sample into two smaller subgroups (hence binary) and continue to divide those two into even smaller subgroups (hence recursive) until a stopping rule is triggered [37–39]. We used the conditional inference tree (Ctree) approach. In Ctree, in order to perform the first division, the tree chooses the predictor most strongly associated with the outcome in the sample. The split point (cutoff point) is selected in order to maximize the difference between the two subgroups created by the split. A formal hypothesis test is performed, and further division of the sub-samples will stop when the Bonferroni-adjusted p-value is larger than 5% [40,41]. All standard parameters of the partykit package in R version 4.1.0 were used, except for the minimum number of children in any subgroup, which was set at 50, and the number of possible surrogates for a predictor with missing data, which was set at 5. A more detailed description of the method is presented in the supplementary materials and somewhere else [41].

For Ctree analysis, we first fitted a linear regression model using child sex and age in months at 4-years follow-up to predict standardized BDI, and used residuals as the outcome to generate a decision tree adjusted for those two covariates. Sex was not considered a potential criterion for selecting children to receive an intervention to promote ECD. Adjusted R-squared of a polytomous variable representing decision tree terminal groups predicting the outcome was obtained as a measure of how well outcome variance was explained. In another set of analyses, we took the predictors selected by the decision tree, formally investigated the linearity of their associations with standardized BDI, and afterwards included them in a linear regression model

predicting standardized BDI; predicted values were then stored as a score of childhood development vulnerability. Subsequently, we estimated the AUC and identified the cutoff point of that predicted score that maximized sensitivity and specificity values. For this last accuracy analysis, the outcome standardized BDI was dichotomized at the 10th percentile of the whole cohort (which identified children whose developmental score did not surpass that expected of children aged 30 months according to norms of the BDI instrument).

In a sensitivity analyses for the decision tree, we excluded 142 children who had been enrolled in the PIM intervention during pregnancy, given we had previously identified effects of the PIM program on childhood development in that subgroup [31].

We then compared decision tree results with those from two exploratory analysis. First, we ran a linear regression model including 21 potential predictors of childhood development plus products among 11 of them which were considered key predictors in the literature (description in Supplemental box 2). To reduce losses due to missing data, we did not include 4 predictors measured prenatally (25% of the cohort were not assessed prenatally) and 2 predictors measured postpartum which were answered only by mothers living with a partner (14% and 19% missing). In addition, five predictors were re-categorized for these analyses: maternal age as <20/20+ years; maternal skin color and paternal skin color as white/non-white; maternal postnatal depression symptoms as low(0-9)/moderate(10-12)/significant(13+); and family income in quintiles. Backward selection was applied in the analyses and the final model included predictors with $p < 0.05$. All excluded covariates were re-entered into the final model to ensure no strong predictor was left out. Children's sex and age at 4-year follow-up remained in the model to estimate more realistic coefficients for predictors of interest.

The second exploratory analysis was motivated by the moderate to high correlations observed among predictors. We ran Principal Component Analysis (PCA) of a correlation matrix including 11 potential predictors (the same set for which products were included in linear regression exploratory analysis). Following scree plot inspection, principal components with eigenvalues > 1 were included in a linear regression model predicting standardized BDI, along with children's sex and age at 4-year follow-up.

The extent of enrolment in the PIM home visiting program during pregnancy was examined across children with different predicted scores of childhood development

vulnerability at age 4 years. Coverage was measured as the proportion of children with low predicted BDI who did actually receive PIM starting in pregnancy; and focus was measured as the proportion of children receiving PIM from pregnancy who belonged to the groups with low predicted BDI. Focus was also examined according to the duration of the intervention (proportion participating 12 months or more vs. less than 12 months).

The same BDI instrument was applied at age 4 years in the matched 2004 Pelotas Birth Cohort Study [42], which has the same methodology (11 years earlier) as the 2015 Pelotas cohort. The partition rules of the decision tree generated in 2015 Pelotas cohort were applied in the 2004 Pelotas cohort for external validation. Residuals from linear regression in which sex and age of the child predicted standardized BDI in 2004 cohort were used as the outcome. Outcome distribution within each decision tree terminal group was described, and adjusted R-squared of a polytomous variable representing terminal groups was obtained. Discriminatory power was assessed by AUC and sensitivity and specificity values.

Decision tree analysis, including external validation, was conducted in R version 4.1.0, and all other analysis in Stata 15.1.

Ethics

The 2015 cohort assessments between ages 0-4 years were approved by the Research Ethics Committees of the Federal University of Pelotas (Faculty of Medicine for age 4-year assessments of ECD: #03837318.6.0000.5317). All 2004 Pelotas Birth Cohort follow-up waves were approved by the Federal University of Pelotas Medical School Research Ethics Committee. Caregivers provided written informed consent at each follow-up in both cohort studies. For this specific study involving linkage with PIM databases, approvals were obtained from Research Ethics Committees of the Federal University of Pelotas Faculty of Medicine (#4059341) and of the State of Rio Grande do Sul School of Public Health (#4325055).

RESULTS

Out of 4275 children in 2015 Pelotas Birth Cohort, BDI was collected from 3607 children at age 4 years. Three children were excluded due to severe conditions (BDI < 50), and one child was excluded due to missing data for age at 4-years follow-up, resulting in 3603 children in the decision tree analysis (84% of the whole cohort; 86% of those still alive). Sample characteristics are shown in Supplemental Table 1. There was little difference between the whole cohort and the analytic sample (e.g., identical distributions of maternal schooling and maternal depressive symptoms).

Unadjusted analyses showed that 20 predictors had a statistically significant association with BDI and seven predictors were not strongly associated with BDI ($p > 0.05$): garbage accumulated in the neighborhood; open sewer in the neighborhood; maternal drug use during pregnancy; maternal alcohol use during pregnancy; couple relationship characterized by criticism; maternal diabetes during pregnancy; and maternal anemia during pregnancy (Supplemental table 2). Nevertheless, all 27 potential predictors were included in decision tree analysis to explore possible relevant interactions.

Decision tree analyses of predictors of child development

The decision tree automatically selected two predictors of child development: maternal schooling and paternal schooling. First, it split the sample between children whose mothers had ≤ 9 versus > 9 years of schooling. Subsequently, maternal schooling and paternal schooling were used for further ramifications until the tree ends in six groups defined by these two variables. The group with the lowest standardized BDI mean (-0.48; 95% CI -0.63 to -0.33) was comprised of 214 children of mothers with ≤ 5 years of schooling and fathers with ≤ 4 years of schooling. In the opposite branch, the group with highest standardized BDI mean (0.31; 95% CI 0.25 to 0.38) had 741 children of mothers with > 9 years of schooling and fathers with > 12 years of schooling (Figure 1). This represents a mean difference of 0.79 SD between those two extremes groups. Figure 2 shows density distributions of the outcome were different among terminal groups, although with substantial overlap. The six terminal groups explained a small proportion of outcome variance (adjusted R-squared = 5.3%). Sensitivity analysis (excluding 142 children who had been enrolled in PIM during pregnancy) generated a tree selecting the same predictors in the same order - maternal schooling first, and then paternal schooling.

Exploratory, alternative models predicting child development

In the first exploratory analysis we used linear regression to predict child development. The final regression model included five predictors (in addition to covariates): maternal schooling ($p < 0.001$); paternal schooling ($p = 0.001$); family income ($p = 0.015$); the product of maternal skin color x maternal depressive symptoms ($p = 0.015$); and the product of alcohol use in pregnancy x maternal adverse childhood experiences ($p = 0.037$) (Table 1). The adjusted R-squared for those five predictors of interest was low (5.7%). We ran the same regression process excluding children enrolled in the PIM program during pregnancy and results did not change.

The second exploratory analysis used PCA. The Kaiser-Meyer-Olkin statistic was acceptable (0.76). The first principal component explained 27% of the 11 predictors' variance. Representative predictors (eigenvectors > 0.30) were maternal schooling (0.49), paternal schooling (0.46) and family income (0.43) (Supplemental table 3). In total, four principal components had eigenvalues > 1 (Supplemental figure 3). Only the first principal component strongly predicted BDI (Table 2), and the adjusted R-squared for the four principal components was low (5.3%). We tested the same PCA process excluding children enrolled in PIM during pregnancy and results did not change.

Given similar adjusted R-squared statistics estimated from decision tree analysis (5.3%), linear regression (5.7%) and PCA (5.3%), and the aim to provide a predictive model for real-life screening of pregnant women at population level in PHC, for simplicity we used predictors selected by the decision tree in subsequent analyses of discriminatory power and PIM program coverage and focus. We formally investigated relationships of maternal schooling and paternal schooling with standardized BDI scores through Stata's standard fractional polynomial feature and found no strong evidence for non-linearity (see Supplemental table 4, and Supplemental figures 4 and 5 for visual inspection of scatter plots). When dealing with linear relationships, the cutoff points selected by decision trees tend to be quite arbitrary. Therefore, we did not use the decision tree's terminal groups (that were based on those cutoff points). We used a linear regression with maternal schooling and paternal schooling to predict standardized BDI, and used the predicted values from these models as a score of child developmental vulnerability. Assessing the capacity of this predicted score to discriminate children below the 10th percentile of BDI in the whole 2015 cohort, the AUC was small (0.62; 95% CI 0.60 to 0.64) (Figure 3), and the

cutoff point that maximized accuracy (score ≤ -0.02) provided a sensitivity value of 0.61 (95% CI 0.55 to 0.66) and a specificity value of 0.59 (95% CI 0.57 to 0.61). Supplemental table 5 presents cutoff points around the selected cutoff, and their test properties for the classification of children. Excluding 142 children who received PIM during pregnancy, AUC, sensitivity and specificity did not change.

External validation of the predictive models in a second cohort

External validation with 2004 Pelotas cohort data (N = 3787) started by creating six groups of children defined by similar values of maternal and paternal schooling as in the 2015 Pelotas cohort, and then examining their BDI scores. Across all groups in the 2004 cohort, mean BDI scores were higher than in respective groups in the 2015 cohort.¹ In the 2004 cohort, the leftmost group of children (whose mothers had ≤ 5 years of schooling and fathers had ≤ 4 years of schooling; N = 372, 9% of the cohort) had a mean standardized BDI of -0.36 (95% CI -0.48 to -0.24), compared to -0.48 (95% CI -0.63 to -0.33) in 2015 cohort (N = 214, 5% of the entire cohort). A mean difference of 0.86 SD of BDI scores was observed between the two extreme groups characterised by highest versus lowest levels of parental schooling in the 2004 cohort (Supplemental figure 6). The adjusted R-squared for the six terminal groups predicting standardized BDI was 6.7% in the 2004 cohort. Formally investigating relationships of maternal schooling and paternal schooling with standardized BDI scores in the 2004 cohort, we found no strong evidence for non-linearity (see Supplemental table 6, and Supplemental figures 7 and 8). The AUC of the predicted BDI score (based on maternal schooling and paternal schooling) to discriminate children below the 10th percentile of BDI was 0.66 (95% CI 0.64 to 0.68) in the 2004 cohort. Using the cutoff point previously derived from the 2015 cohort (score ≤ -0.02) predicted low BDI in the 2004 cohort with sensitivity of 0.73 (95% CI 0.68 to 0.78) and a specificity of 0.53 (95% CI 0.52 to 0.55).

Coverage and focus of PIM

Of a total of 716 children receiving PIM in 2015 cohort analytical sample, 140 were enrolled before birth. To assess coverage and focus of the PIM starting during pregnancy, we stratified the sample in deciles of predicted BDI scores (based on maternal schooling and paternal schooling), to obtain multiple groups with similar

¹ This was possible, despite both cohorts having mean standardized BDI scores of 0.0, because the size of groups with lower parental education [and low BDI] were larger in the 2004 cohort than in the 2015 cohort.

sizes. Figure 4A shows that the PIM intervention starting during pregnancy presented higher coverage among more vulnerable deciles, but reached only 8% of children in the most vulnerable one. Examining focus of the program starting during pregnancy, Figure 4B shows higher proportions of children receiving PIM were from more vulnerable deciles. Importantly, Figure 4C shows better focus when duration of the intervention was longer (12 months or more).

DISCUSSION

We examined potential predictors of child development that might be used to screen pregnant women to offer more vulnerable families support from a home visiting intervention. Considering a wide range of potential predictors, we did not identify a model with good discriminatory power in a large, population-based birth cohort study in Brazil. The strongest predictors in all three analytic approaches used were the number of completed years of maternal and paternal schooling. Including more predictors did not substantially improve a model's capacity to explain variance in child development at age four years. External validation of these results in a second, well-matched birth cohort showed similar results, with slightly better adjusted R-squared, AUC and sensitivity values, but worse specificity. Considering childhood development vulnerability as indicated by levels of maternal and paternal schooling, coverage of PIM starting during pregnancy was low in more vulnerable deciles, but the focus was adequate, especially because families receiving PIM for 12 months or more were more likely to have particularly low vulnerability scores — indicating higher intervention dosage delivered to families most in need.

Although many predictors of child development have been identified in previous studies, maternal schooling is the most frequently retained variable in final predictive models [17,23,25–27], and often has the strongest predictive power [17,25,27]. Paternal schooling was investigated as a potential predictor in only one study evaluating discriminatory power of a predictive tool, in which the average of maternal and paternal schooling was used as a predictor [27], indicating need to consider further paternal influences as a constituent of parental capital in the designing of ECD interventions [43]. In prior studies, other strong predictors were measures of developmental milestones in periods before the final outcome score in longitudinal studies [23,24,28]. Although early assessment of children's developmental milestones is critical for postnatal targeting of interventions, this cannot be used to target interventions during pregnancy, when many programs aim to first enroll participants. Maternal and paternal schooling can be measured in pregnancy and are simple to assess at population level, with low expected random error and recall bias. They are also both good markers of overall socioeconomic position and early learning opportunities at home (i.e., complex cognitive experiences including language) [36,44–47].

Although only parental schooling showed consistent capacity to explain variance in child development in our study, we are not suggesting that determinants of child development are organized into a few or simple underlying mechanisms, nor that these mechanisms are not distinct enough to be understood singularly. They encompass the type and timing of environmental exposures, and individual variation to sensitivity to the experience of adversity. A child whose mother is exposed to high psychosocial risk as well as socioeconomic disadvantage is particularly vulnerable for sub-optimal development [48–50]. In line with this, our exploratory regression models highlighted that psychosocial risks, such as maternal depression and maternal Adverse Childhood Experiences, are important predictors. Nevertheless, before birth, risk factors representing socioeconomic deprivation may be more easily measurable than these psychosocial factors.

The large-scale, early home visiting program, PIM, did not enrol most of the more vulnerable pregnant women in this study population, indicating a missed opportunity for intervention during a sensitive period. This is particularly significant given that, in our previous evaluation of PIM, there was evidence of benefits for child development only when families were enrolled during pregnancy [31]. However, about half of the families enrolled in PIM in pregnancy and for the longest period (12 months or more) were from the two most vulnerable deciles of parental education, demonstrating a good focus of the program when starting during pregnancy.

The main strengths of the study are the use of data from two prospective birth cohorts in the same city, representative of the entire population, and separated by an interval of 11 years, for initial testing and further external validation of the models; the wide range of potential predictors considered at the community and family levels, covering socioeconomic risks, psychosocial risks, and clinical health conditions during pregnancy; the fact that no measurable predictor during pregnancy, identified as strong in a previous study, was missing; and linking the 2015 cohort with PIM data to examine program coverage and focus based on selected predictors, providing information that could be directly used to inform decision making. Considering the results, a free online tool was developed (<https://ecdprograms.shinyapps.io/ECDPrograms/>) to help managers prioritize most vulnerable pregnant women for early inclusion in home visiting programs. The tool has two pages. In the first one, the user should input the expected total number of pregnant women in a year and the proportion intended to be covered by the program, to obtain cutoffs of maternal and paternal schooling

suggested by the tool. In the second page, predicted scores of childhood development vulnerability according to each possible combination of maternal and paternal years of schooling are shown.

The following study limitations need consideration. The BDI cutoff point used to define 10% of children with lower child development has not been validated. There is possible differential recall bias derived from varying accuracy of maternal self-report for the predictors examined — although we expect this would be similar in PHC real-life settings. Decision trees are not the most suitable technique when interactions between covariates and non-linear relationships are not present in the underlying structure of the data, as we saw in the results. There was an improvement in the population's parental schooling levels between 2004 and 2015 in Pelotas city [51] which made the cutoff point established in the 2015 cohort result in greater sensitivity and lower specificity when applied to test external validation in the 2004 cohort sample. We did not analyze each BDI domain separately, which could reveal different predictors for different domains.

For more sensitive first screening at population level, the number of completed years of maternal and paternal schooling are useful to find more vulnerable pregnant women. If PIM and PCF programs aimed that no family should be left out when mother and father both have low schooling, it would improve their targeting. However, eligibility should certainly not be fully determined by two predictors with low accuracy; they should compose a broader strategy involving complementary inputs and direct interactions with families to jointly decide on inclusion. Sharing of a screening tool and creating formal referral agreements with PHC, which has frequent contact with vulnerable pregnant women and is widely used in Brazil, can foster both coverage and focus of early interventions. More broadly, such strategies in the field of ECD must be implemented alongside support for education of adolescents and young adults in poorer communities, improving parental capital in a multi-generational intervention approach to breaking the cycle of poverty and improving human wellbeing.

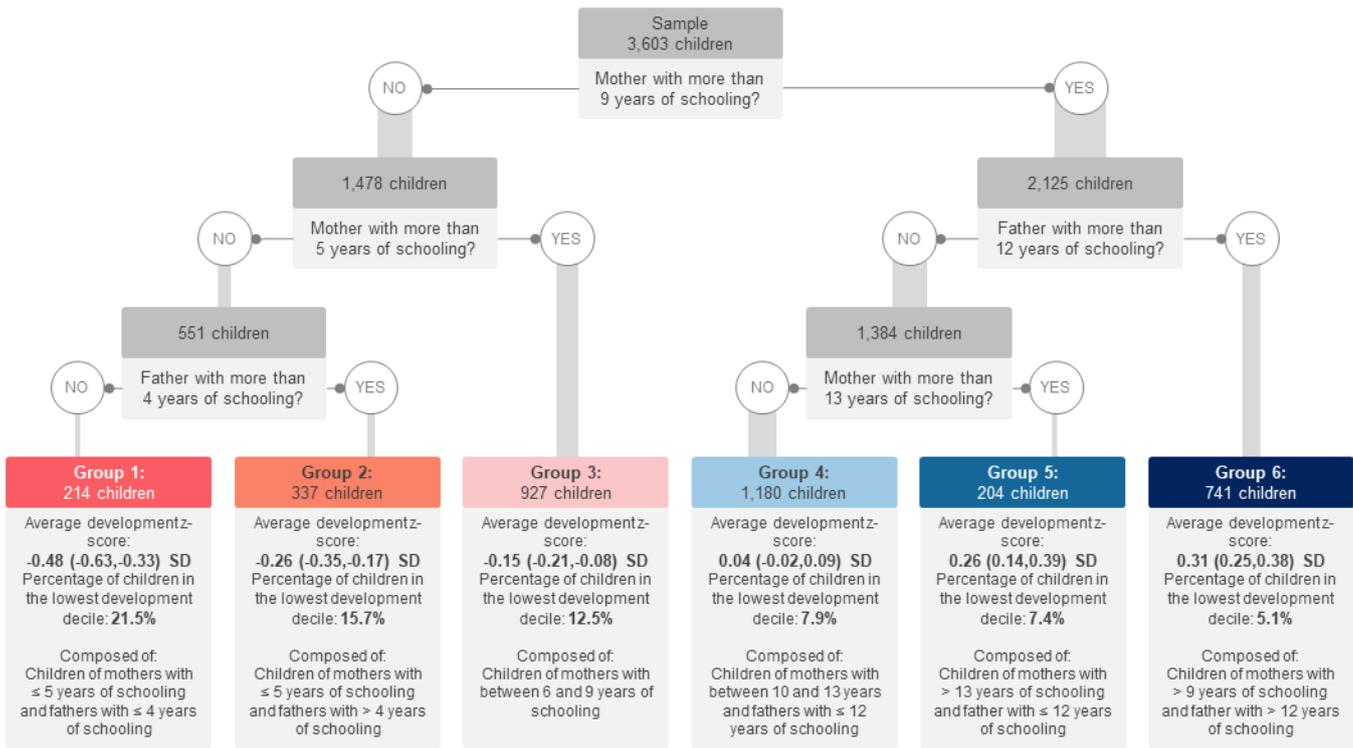


Figure 1. Conditional inference tree of childhood development at age 4 years in 2015 Pelotas Birth Cohort (N = 3603).

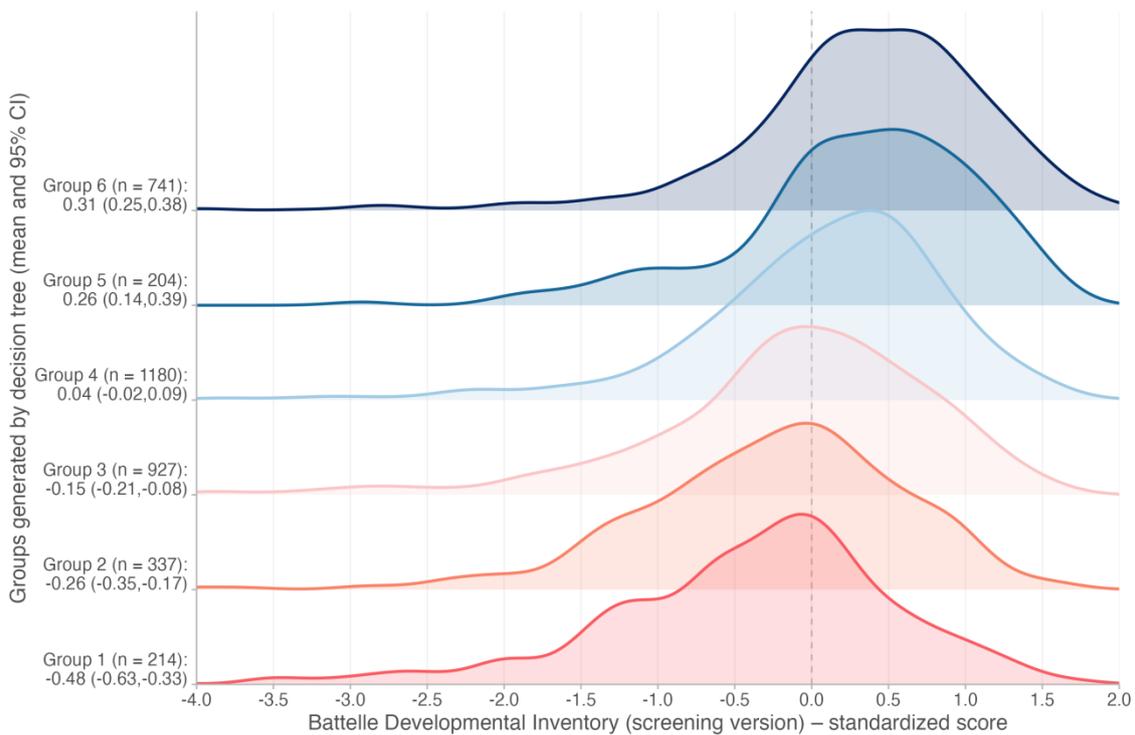


Figure 2. Density distributions of standardized Battelle Developmental Inventory (screening version) at age 4 years across six terminal groups generated by conditional inference tree (N = 3603).

Table 1. Final adjusted linear regression model including predictors strongly associated ($p \leq 0.05$) with standardized Battelle Developmental Inventory (screening version) at age 4 years in 2015 Pelotas Birth Cohort (N = 3282).

Predictor	Coefficient	95% CI	p-value*
Maternal schooling (years)	0.03	0.02 to 0.04	<0.001
Paternal schooling (years)	0.02	0.01 to 0.03	0.001
Family income (minimum wage quintile)			0.015
≤ 1.0	0		
1.1 to 3.0	0.09	-0.02 to 0.19	
3.1 to 6.0	0.13	0.01 to 0.25	
6.1 to 10.0	0.29	0.12 to 0.45	
>10.0	0.13	-0.06 to 0.31	
Maternal skin color X Maternal depressive symptoms	-0.06	-0.10 to -0.01	0.015
Alcohol in pregnancy X Maternal adverse childhood experiences	-0.05	-0.09 to -0.00	0.037

*Wald test

CI = Confidence Interval

Adjusted for child's age and sex

Table 2. Linear regression model including 4 principal components (with eigenvalues > 1) predicting standardized Battelle Developmental Inventory (screening version) at age 4 years in 2015 Pelotas Birth Cohort (N = 3282).

Predictor	Coefficient	95% CI	p-value*
Principal component 1	0.13	0.11 to 0.14	<0.001
Principal component 2	0.01	-0.02 to 0.04	0.466
Principal component 3	0.02	-0.01 to 0.05	0.283
Principal component 4	0.02	-0.01 to 0.05	0.258

*Wald test

CI = Confidence Interval

Adjusted for child's age and sex

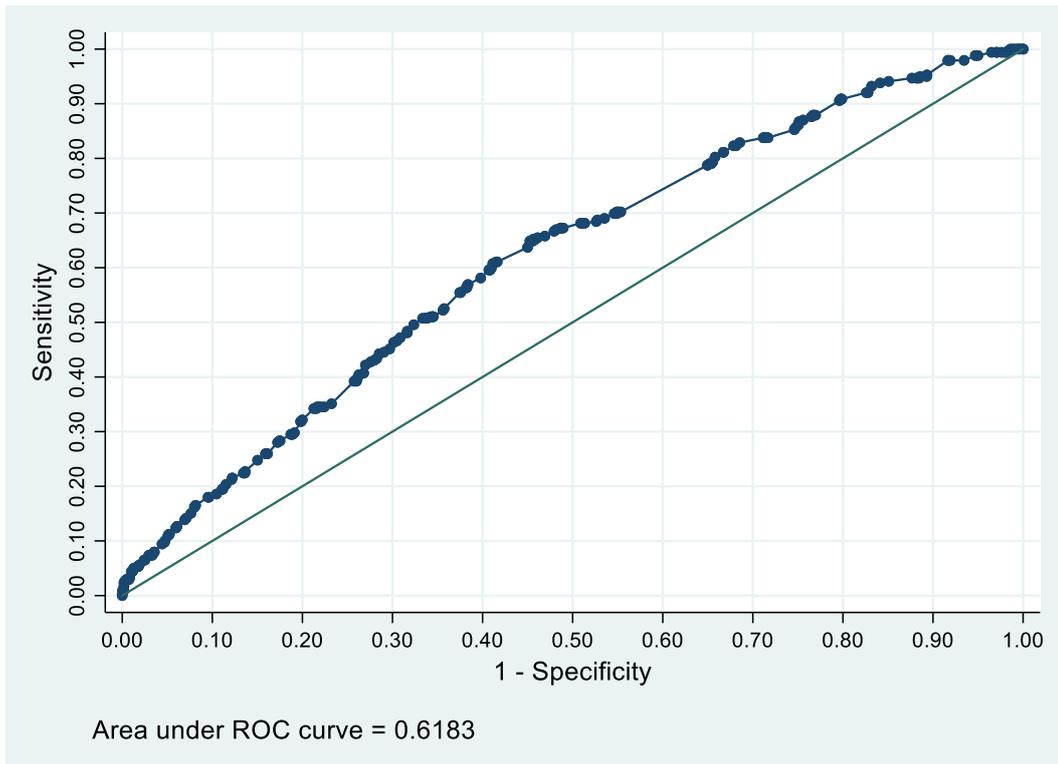


Figure 3. Area under the receiver operating characteristic curve (AUC) for predicted score of childhood development vulnerability (based on maternal schooling and paternal schooling), predicting the outcome low childhood development (below 10th percentile of BDI in the whole cohort) at age 4 years in 2015 Pelotas Birth Cohort.

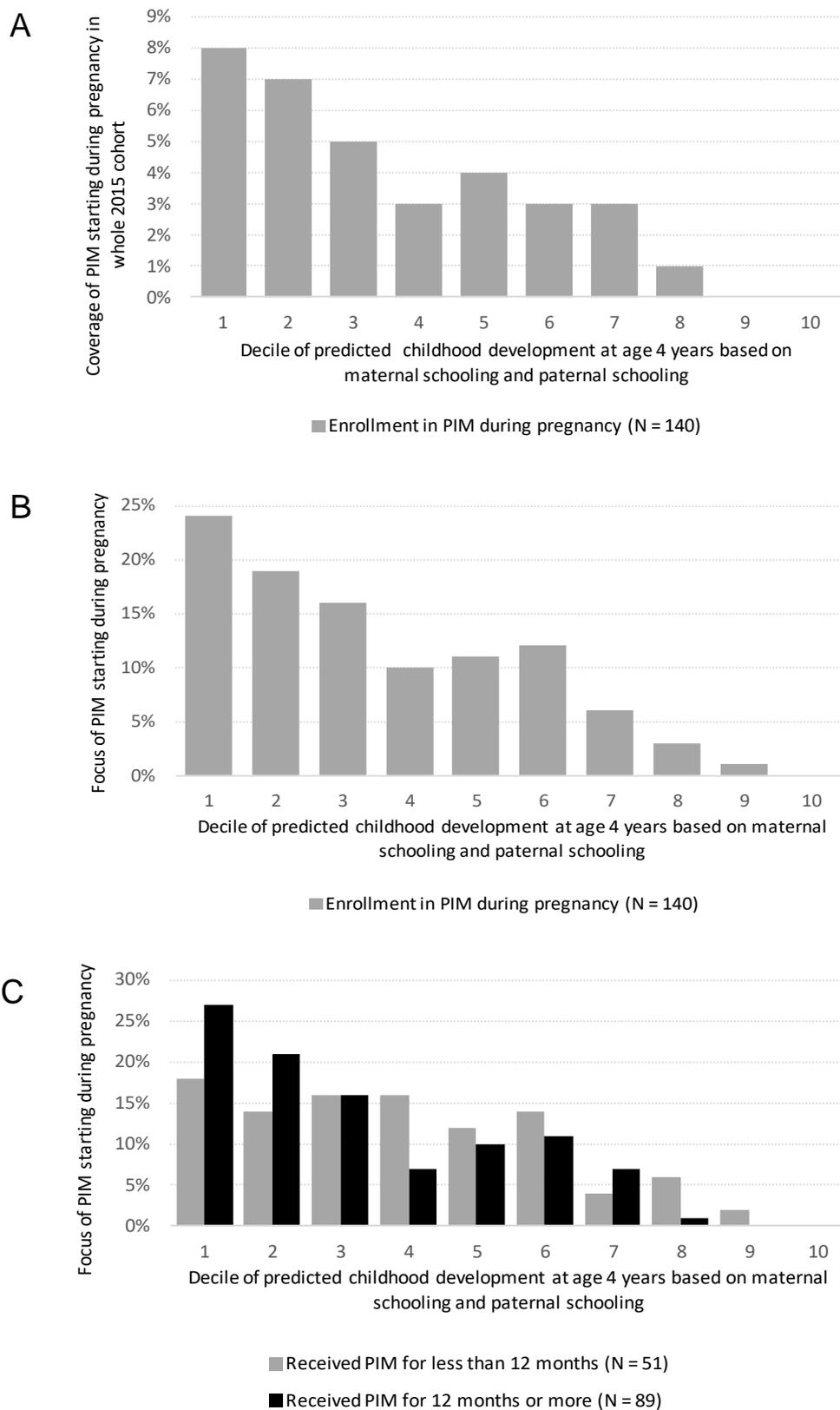


Figure 4. Coverage and focus of Primeira Infância Melhor (PIM) starting during pregnancy across deciles of a predicted score of childhood development vulnerability at age 4 years based on maternal schooling and paternal schooling.

A - Coverage of PIM starting during pregnancy in the whole 2015 Pelotas Birth Cohort.

B - Focus of PIM starting during pregnancy.

C - Focus of PIM starting during pregnancy stratified according to duration of enrolment.

REFERENCES

1. Campbell F, Conti G, Heckman JJ, Moon SH, Pinto R, Pungello E, et al. Early childhood investments substantially boost adult health. *Science*. 2014;343(6178):1478–85.
2. Black MM, Walker SP, Fernald LCH, Andersen CT, DiGirolamo AM, Lu C, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet*. 2017;389(10064):77–90.
3. Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Coats AJS, Cummings SR, Evans WJ, et al. Labor market returns to an early childhood stimulation intervention in Jamaica. *Science*. 2016;12(6):403–9.
4. Engle PL, Black MM, Behrman JR, Mello MC De, Gertler PJ, Kapiriri L, et al. Series, Child development in developing countries. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Child Care Health Dev*. 2007;33(4):502–3.
5. Lu C, Black MM, Richter LM. Risk of poor development in young children in low-income and middle-income countries: an estimation and analysis at the global, regional, and country level. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2016;4(12):e916–22. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30266-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30266-2). Accessed: 25 January 2022.
6. Gil JDC, Ewerling F, Ferreira LZ, Barros AJD. Early childhood suspected developmental delay in 63 low-and middle-income countries: Large within-and between-country inequalities documented using national health surveys. *J Glob Health*. 2020;10(1).
7. UCLA Center for Healthier Children, Families and Communities. Building Community Systems for Young Children. *Brain Development in Early Childhood*. Available: <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED467320.pdf>. Accessed: 25 January 2022.
8. Britto PR, Lye SJ, Proulx K, Yousafzai AK, Matthews SG, Vaivada T, et al. Nurturing care: promoting early childhood development. *Lancet*. 2017;389(10064):91–102.
9. DiPietro JA, Voegtline KM, Pater HA, Costigan KA. Predicting child temperament and behavior from the fetus. *Dev Psychopathol*. 2018;30(3):855–70.
10. Tambelli R, Trentini C, Dentale F. Predictive and Incremental Validity of Parental Representations During Pregnancy on Child Attachment. *Front Public Heal*. 2020;8(December):1–11.
11. Cooper PJ, Tomlinson M, Swartz L, Landman M, Molteno C, Stein A, et al. Improving quality of mother-infant relationship and infant attachment in socioeconomically deprived community in South Africa: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;338:b974. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b974>
12. Leung CYY, Suskind DL. What Parents Know Matters: Parental Knowledge at Birth Predicts Caregiving Behaviors at 9 Months. *J Pediatr* [Internet]. 2020;221:72–80. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.12.021
13. Aboud FE, Yousafzai AK. Global health and development in early childhood. *Annu*

- Rev Psychol. 2015;66:433–57.
14. Jeong J, Franchett EE, Ramos de Oliveira C V., Rehmani K, Yousafzai AK. Parenting interventions to promote early child development in the first three years of life: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2021;18(5): e1003602. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003602>
 15. Prado EL, Larson LM, Cox K, Bettencourt K, Kubes JN, Shankar AH. Do effects of early life interventions on linear growth correspond to effects on neurobehavioural development? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(10):e1398–413. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30361-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30361-4)
 16. Santos I, Munhoz T, Barcelos R, Blumenberg C, Bortolotto C, Matijacevic A, et al. Evaluation of the Happy Child Program: a randomized study in 30 Brazilian municipalities. *Ciênc. saúde coletiva*. 2022;27(12):4341-63.
 17. Chittleborough CR, Lawlor DA, Lynch JW. Young maternal age and poor child development: Predictive validity from a birth cohort. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1436-44. doi:10.1542/peds.2010-3222
 18. Nurse-family partnership. Nurse-family partnership referral cheat sheet. Available: https://www.ecpac.org/wp-content/uploads/2018/12/NFP_CheatSheet.pdf. Accessed: 25 January 2022.
 19. Head Start of Greater Dallas. 2021 HHS Eligibility Guidelines. Available: <https://www.hsgd.org/wp-content/uploads/2021/02/2021-HHS-Eligibility-Guidelines-Only.pdf>. Accessed: 25 January 2022.
 20. Oklahoma State Department of Health. Family Health Services; Family Support & Prevention Service. Children First: Oklahoma’s Nurse-Family Partnership. Available: <https://oklahoma.gov/content/dam/ok/en/health/health2/documents/children-first-factsheet-2-13.pdf>. Accessed: 25 January 2022.
 21. Brasil. Ministério da Cidadania. Departamento de Atenção à Primeira Infância. Manual de Gestão Municipal do Programa Criança Feliz. Available: https://www.mds.gov.br/webarquivos/publicacao/crianca_feliz/Manual%20do%20Gestor.pdf. Accessed: 25 January 2022.
 22. Banco Interamericano de Desenvolvimento. Primeira Infância Melhor. Transformando a atenção aos primeiros anos de vida na América Latina: desafios e conquistas de uma política pública no sul do Brasil. Available: <https://publications.iadb.org/en/primeira-infancia-melhor-transforming-attention-towards-first-years-life-latin-america-challenges>. Accessed: 24 January 2022.
 23. Van Dokkum NH, Reijneveld SA, Heymans MW, Bos AF, de Kroon MLA. Development of a prediction model to identify children at risk of future developmental delay at age 4 in a population-based setting. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):1–10.
 24. Flensburg-Madsen T, Grønkjær M, Mortensen EL. Predictors of early life milestones: Results from the Copenhagen Perinatal Cohort. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):1–11.
 25. Camargo-Figuera FA, Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Barros FC. Early life determinants of low IQ at age 6 in children from the 2004 Pelotas Birth Cohort: A predictive approach. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):1–12.

26. Camacho C, Straatmann VS, Day JC, Taylor-Robinson D. Development of a predictive risk model for school readiness at age 3 years using the UK Millennium Cohort Study. *BMJ Open*. 2019;9(6):1–11.
27. Eriksen HLF, Kesmodel US, Underbjerg M, Kilburn TR, Bertrand J, Mortensen EL. Predictors of intelligence at the age of 5: Family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. *PLoS One*. 2013;8(11):1–8.
28. Straatmann VS, Pearce A, Hope S, Barr B, Whitehead M, Law C, et al. How well can poor child health and development be predicted by data collected in early childhood? *J Epidemiol Community Health*. 2018;(September 2000):1132–40.
29. Chittleborough CR, Searle AK, Smithers LG, Brinkman S, Lynch JW. How well can poor child development be predicted from early life characteristics? A whole-of-population data linkage study. *Early Child Res Q*. 2016;35:19–30.
30. Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Departamento de Atenção Primária e Políticas de Saúde. Primeira Infância Melhor. Data. Available: <https://www.pim.saude.rs.gov.br/site/o-pim/dados/>. Accessed: 24 January 2022.
31. Viegas da Silva E, Hartwig FP, Barros F, Murray J. Effectiveness of a large-scale home visiting programme (PIM) on early child development in Brazil: quasi-experimental study nested in a birth cohort. *BMJ Glob Heal*. 2022;7(1):e007116.
32. Ministério do Desenvolvimento Social. Caderno de Resultados - 2016/2018. Available: https://www.mds.gov.br/webarquivos/publicacao/caderno_resultados_2016_2018.pdf. Accessed: 24 January 2022.
33. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, Da Silveira MF, Demarco FF, Da Silva ICM, et al. Cohort profile: The 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(4):1048-1048H.
34. NEWBORG J et al. Battelle Developmental Inventory. Itasca, IL: Riverside. 1988.
35. Behl DD, Akers JF. The Use of the Battelle Developmental Inventory in the Prediction of Later Development. *Diagnostique*. 1996;21(4):1–16.
36. Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, Halpern R. Child development in a birth cohort: Effect of child stimulation is stronger in less educated mothers. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):285–94.
37. Bowe AK, Lightbody G, Staines A, Murray DM. Big data, machine learning, and population health: predicting cognitive outcomes in childhood. *Pediatr Res*. 2022;(March):1–8.
38. Santos TM, Cata-Preta BO, Victora CG, Barros AJD. Finding children with high risk of non-vaccination in 92 low and middle-income countries: A decision tree approach. *Vaccines*. 2021;9(6). doi: 10.3390/vaccines9060646
39. Venkatasubramaniam A, Wolfson J, Mitchell N, Barnes T, Jaka M, French S. Decision trees in epidemiological research. *Emerg Themes Epidemiol*. 2017;14(1):1–12.
40. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework. *J Comput Graph Stat*. 2006;15(3):651–74.
41. Date RP, Xml S, Lazydata F, Gpl- L, Hothorn AT, Seibold H, et al. Package ‘partykit’: A Toolkit for Recursive Partytioning. R version. 2022. Available:

- <https://cran.r-project.org/web/packages/partykit/vignettes/partykit.pdf>. Accessed: 26 January 2022.
42. Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: The 2004 pelotas (BRAZIL) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2011;40(6):1461–8.
 43. Jeong J, Sullivan E, McCann J, McCoy DC, Yousafzai AK. Implementation characteristics of father-inclusive interventions in low- and middle-income countries: A systematic review. *Ann N Y Acad Sci*. 2022 Dec 8. doi: 10.1111/nyas.14941
 44. Richter LM, Orkin FM, Adair LS, Kroker-Lobos MF, Mayol NL, Menezes AMB, et al. Differential influences of early growth and social factors on young children's cognitive performance in four low-and-middle-income birth cohorts (Brazil, Guatemala, Philippines, and South Africa). *SSM - Popul Heal*. 2020;12:100648. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100648>
 45. Sania A, Sudfeld CR, Danaei G, Fink G, McCoy DC, Zhu Z, et al. Early life risk factors of motor, cognitive and language development: A pooled analysis of studies from low/middle-income countries. *BMJ Open*. 2019;9(10):e026449. doi:10.1136/bmjopen-2018-026449
 46. Rubio-Codina M, Attanasio O, Meghir C, Varela N, Grantham-McGregor S. The socioeconomic gradient of child development: Cross-sectional evidence from children 6-42 months in Bogota. *J Hum Resour*. 2015;50(2):464–83.
 47. Hamadani JD, Tofail F, Huda SN, Alam DS, Ridout DA, Attanasio O, et al. Cognitive deficit and poverty in the first 5 years of childhood in Bangladesh. *Pediatrics*. 2014;134(4):e1001–8.
 48. Smith KE, Pollak SD. Rethinking Concepts and Categories for Understanding the Neurodevelopmental Effects of Childhood Adversity. *Perspect Psychol Sci*. 2021;16(1):67–93.
 49. McLaughlin KA, Sheridan MA. Beyond Cumulative Risk: A Dimensional Approach to Childhood Adversity. *Curr Dir Psychol Sci*. 2016;25(4):239–45.
 50. McLaughlin KA, Sheridan MA, Lambert HK. Childhood Adversity and Neural Development: Deprivation and Threat as Distinct Dimensions of Early Experience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47(1):578–591. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.10.012
 51. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus/Tabnet. Educação - Censos 2000 e 2010. Available: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/censo/cnv/escars>. Accessed: 26 January 2022.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Childhood development measured at age 4 years

The screening version of Battelle's Developmental Inventory (BDI) was applied at 4-years follow up in 2015 Pelotas Birth Cohort Study. This instrument consists of 96 items divided in five domains of neurodevelopment (personal-social, adaptive, motor, communication and cognitive) and can be used for children ranging in age from birth to 8 years [1]. This had previously been translated to Brazilian Portuguese and was adapted to form a reduced 66-item instrument (using all items for each age level from birth to 4–5 years of age, but excluding items for older ages) [2].

BDI was applied by trained interviewers who were supervised by senior psychologists. The instrument was divided into 13 questions for the mothers (applied first) and 53 items or fewer (depending on children's performance) that were directly applied to or observed with the children (without the mother's presence in the room). After applying the items assessing milestones for children aged 4–5 years and 3–4 years, which are unconditionally applied to all children, the evaluation continued with the application of items relevant to younger ages (first ages 2–3 years, then younger). The evaluation (of each domain) terminated when the child achieved the maximum score (2) for two consecutive items. At that point, items referring to lower-difficulty (younger age) skills were automatically scored as two points, as per the instrument instructions.

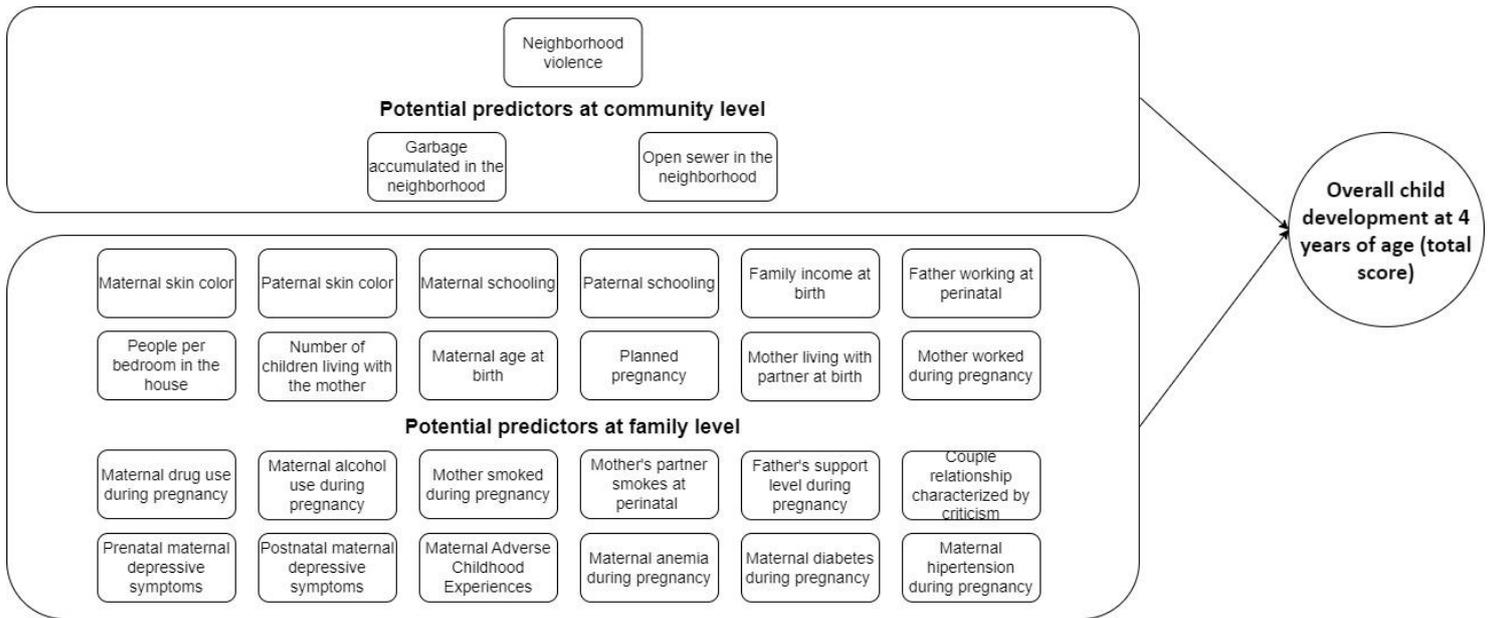
Quality control was performed in the 2015 cohort for 200 randomly selected children, through use of videos recording the application of the instrument to the child and re-coding being conducted by senior psychologists to calculate a total score. For all domains analyzed, the agreement found was strong (kappa: 0.61 to 0.80) or excellent (kappa: 0.81 to 1) for age-appropriate questions, with the exception of 1 question of the motor domain (folds a paper twice; kappa: 0.49) and 1 question of the communication domain (follows verbal orders that imply two actions; kappa: 0.50). This pattern was maintained for questions referring to younger ages. The kappa coefficients refer to the agreement between the total score from coding by senior psychologists who observed the videos taking into account the application environment, the interviewers' approach and the children's responses, and the scores from the original interviewers' coding.

Conditional inference tree analysis

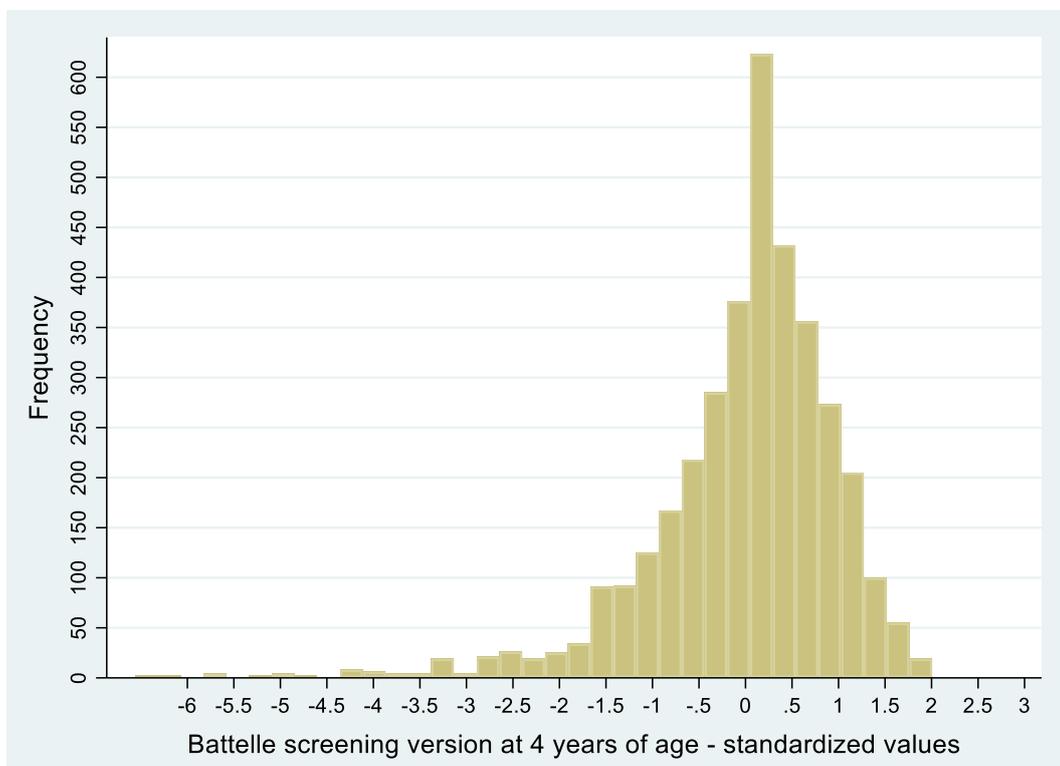
Decision trees are flexible statistical methods that can be used to explore combinations of predictors and non-linear relationships without having to test for all combinations. They first divide the sample into two smaller subgroups and continue to divide those two into even smaller subgroups until a stopping rule is triggered. The conditional inference tree (CTree) executes the partition process in two steps using formal hypothesis tests. First, it chooses the predictor most strongly associated with the outcome in the sample (the covariate to be used to split the sample) based on strength of bivariate association with the outcome, which is defined by the minimum asymptotic p-value for the conditional distribution of test statistic. The selection of the covariate in that first step avoids a variable selection bias towards variables with many possible cutoff points or with missing data. Subsequently, in the second step of the partition process, the split point (cutoff point) for the selected covariate is defined by a maximized quadratic correlation statistic, in order to maximize the difference between the two subgroups created by the split [3–5].

For this study, the stop criterion in step 1 was based on multiplicity adjusted p-values (testtype = "Bonferroni"). When the minimum Bonferroni-adjusted p-value available was larger than the significance threshold (< 0.05), the node was declared a terminal group, thus reducing overfitting problem. This statistical approach aims to ensure that the right-sized tree is grown without additional pruning criteria [3,5].

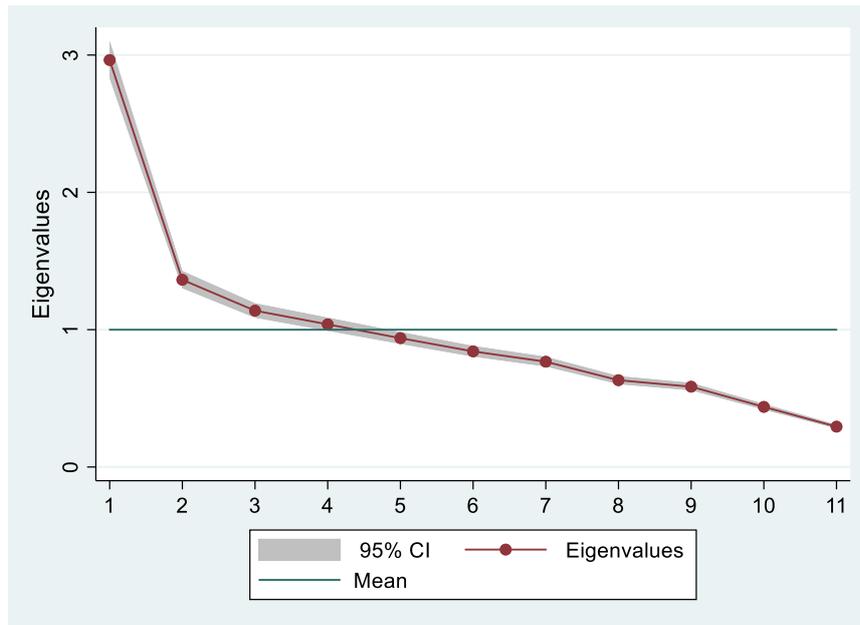
The analytical sample of this study included all individuals having data for the outcome BDI at age 4-years follow-up of the 2015 Pelotas Birth Cohort Study. In case of missing data for any potential predictor, CTree applied surrogate splits. We specify the parameter "maxsurrogate = 5", allowing the algorithm to find surrogates for all individuals with missing data for potential predictors. In addition, the minimum size of any group was set to be 50 children. All other standard parameters of *partykit* package in R version 4.1.0 were kept.



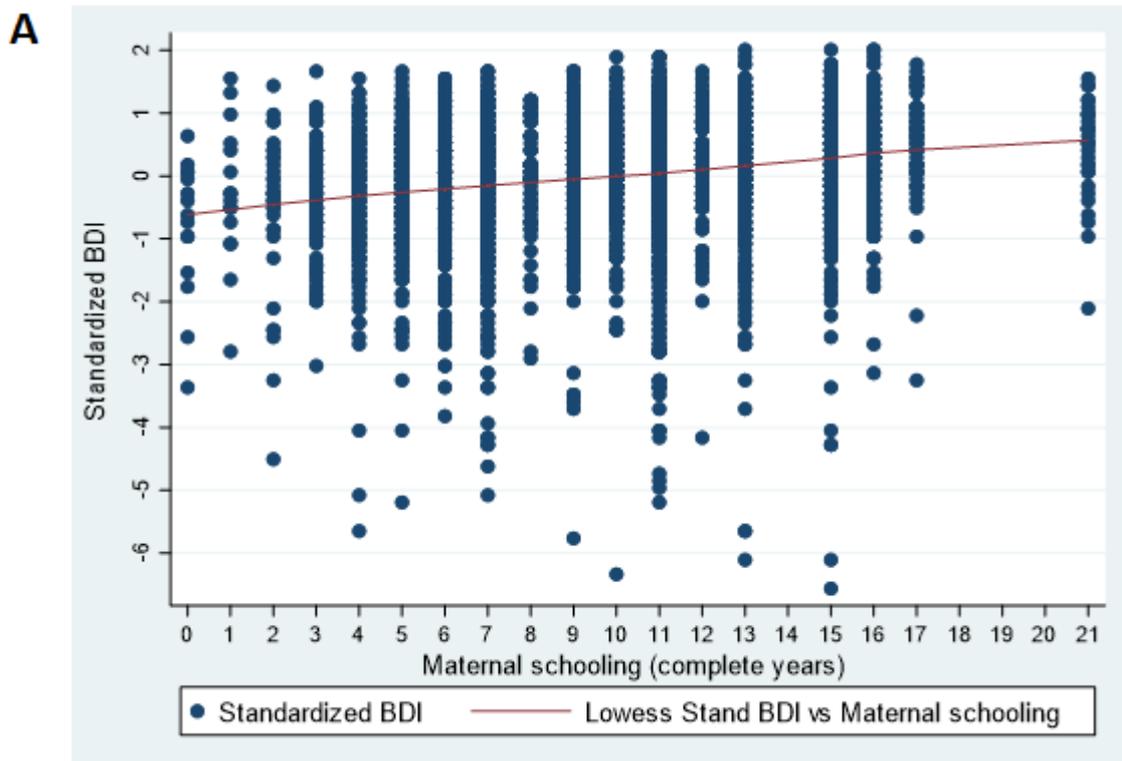
Supplemental figure 1. Theoretical model of 27 potential predictors of overall child development at 4 years of age.

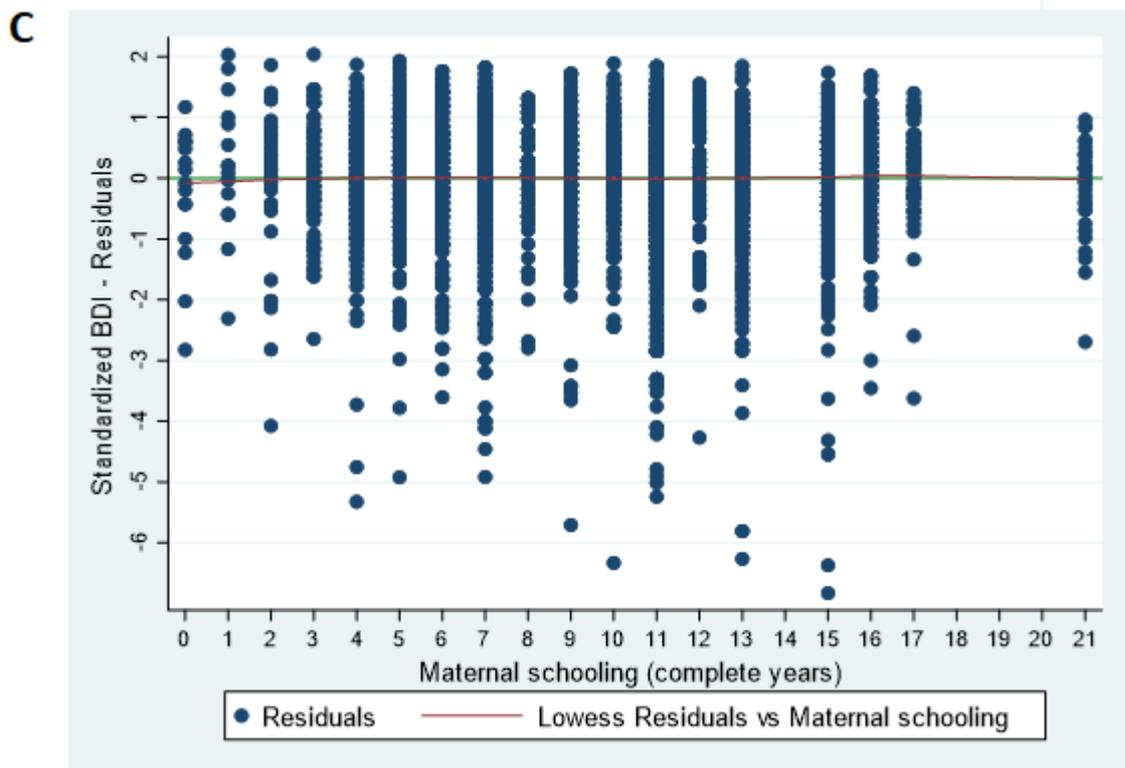
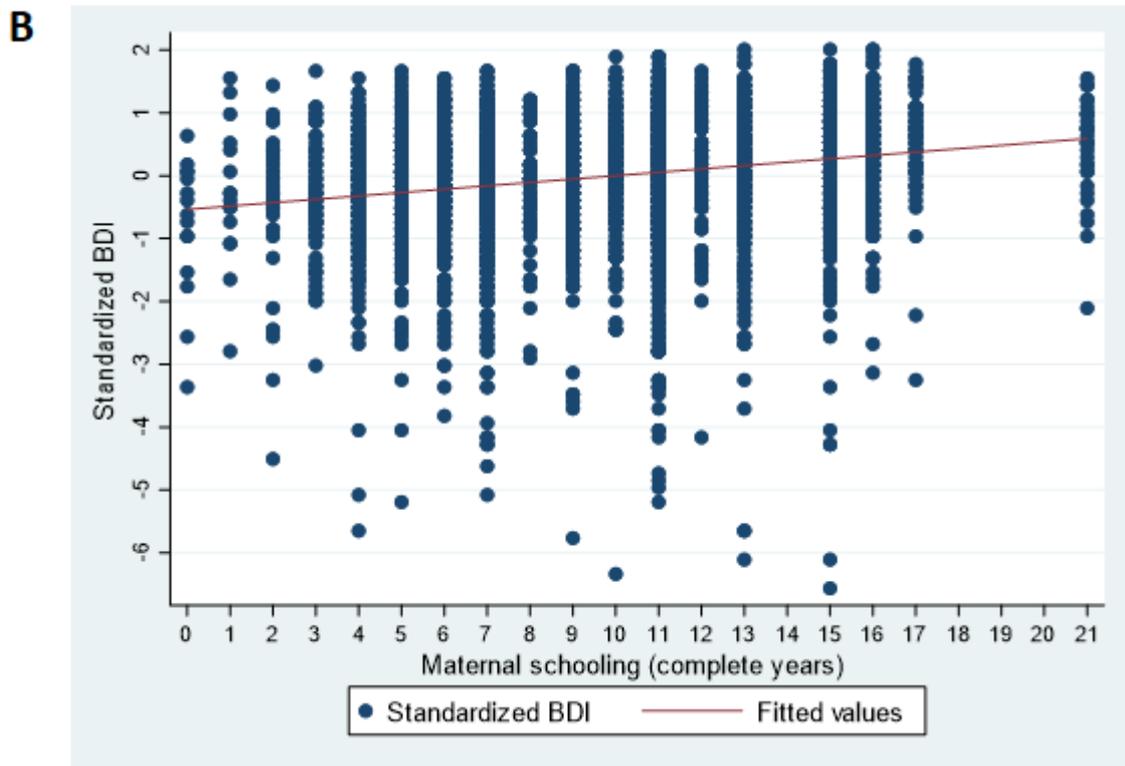


Supplemental figure 2. Distribution of standardized Battelle Developmental Inventory (screening version) in 2015 Pelotas Birth Cohort (N = 3603).

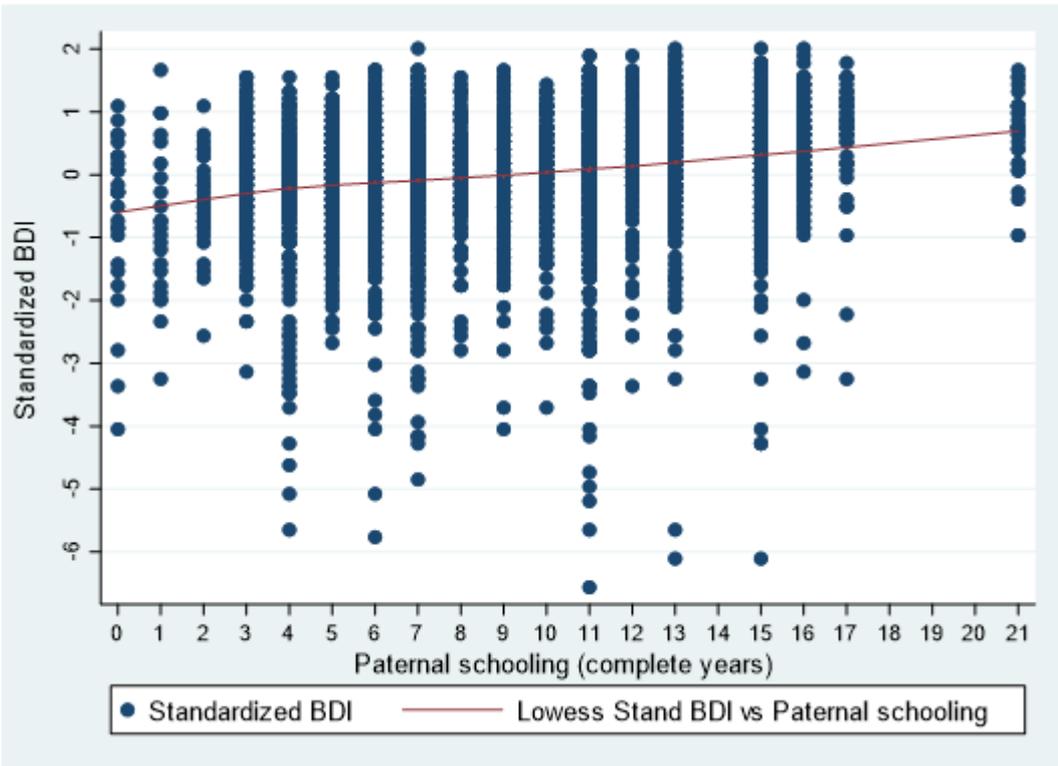
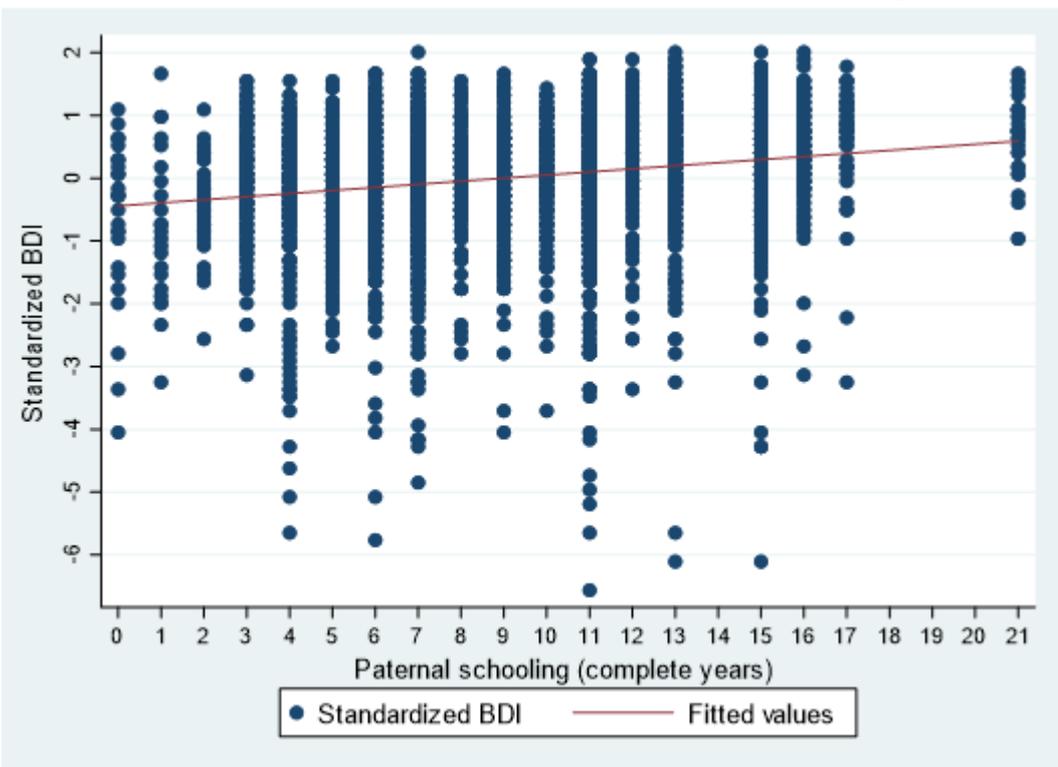


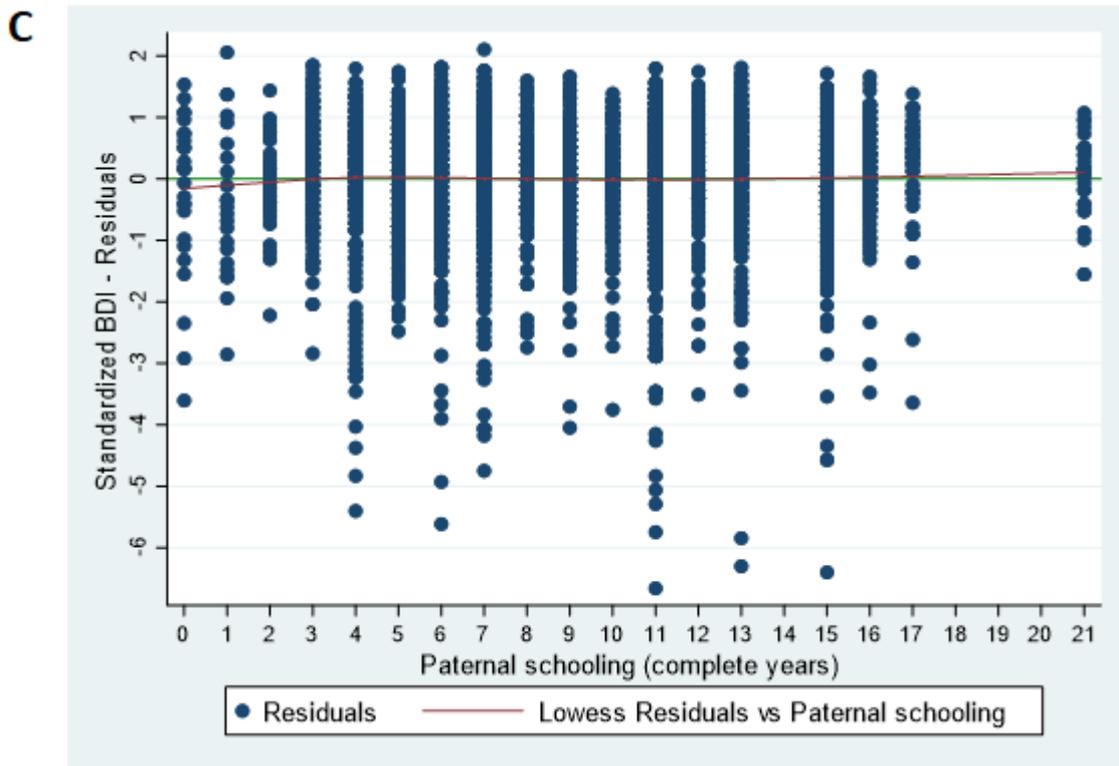
Supplemental figure 3. Scree plot of eigenvalues after Principal Components Analysis considering 11 moderately to highly correlated potential predictors in 2015 Pelotas Birth Cohort.





Supplemental Figure 4. Examining linear association between Maternal schooling and Standardized Battelle Developmental Inventory (screening version) at age 4 years in the 2015 Pelotas Birth Cohort. A (red line represents smoothing line); B (red line represents linear fitted values); C (red line represents smoothing line against residuals).

A**B**

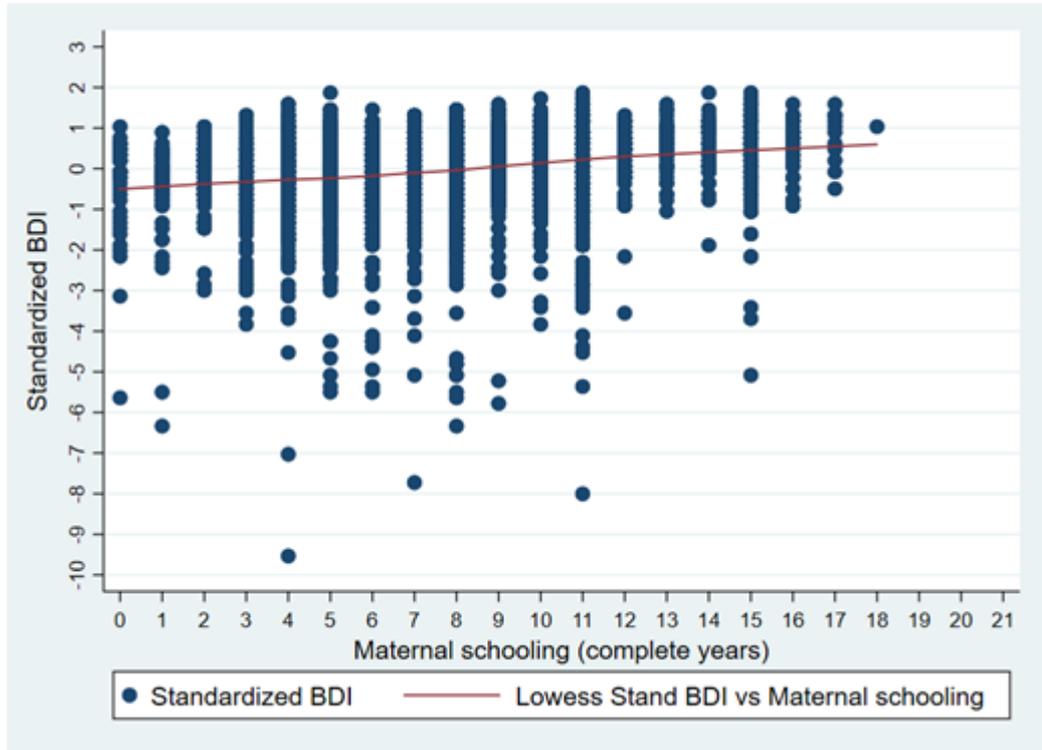


Supplemental figure 5. Examining linear association between Paternal schooling and Standardized Battelle Developmental Inventory (screening version) at age 4 years in the 2015 Pelotas Birth Cohort. A (red line represents smoothing line); B (red line represents linear fitted values); C (red line represents smoothing line against residuals).

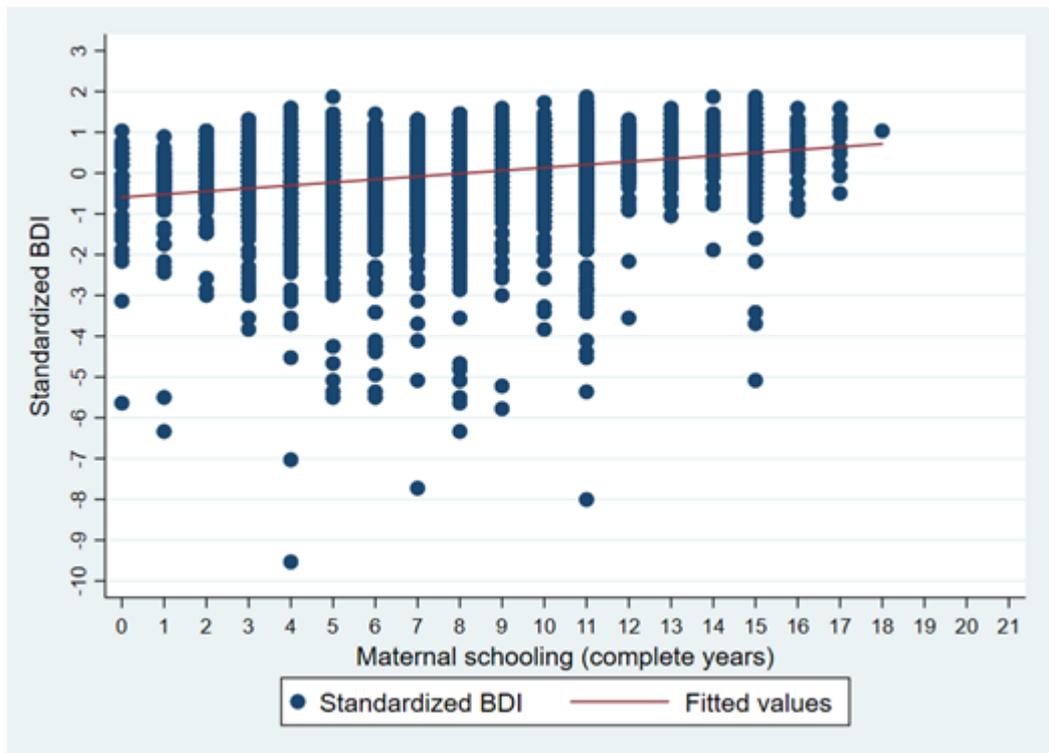
Group 1: 372 children	Group 2: 611 children	Group 3: 1347 children	Group 4: 1,069 children	Group 5: 117 children	Group 6: 271 children
Average developmentz-score: -0.36 (-0.48,-0.24) SD Percentage of children in the lowest development decile: 15.3%	Average developmentz-score: -0.25 (-0.33,-0.17) SD Percentage of children in the lowest development decile: 15.3%	Average developmentz-score: -0.11 (-0.16,-0.06) SD Percentage of children in the lowest development decile: 11.7%	Average developmentz-score: 0.24 (0.19,0.29) SD Percentage of children in the lowest development decile: 5.3%	Average developmentz-score: 0.39 (0.24,0.54) SD Percentage of children in the lowest development decile: 3.4%	Average developmentz-score: 0.50 (0.39,0.60) SD Percentage of children in the lowest development decile: 2.9%
Composed of: Children of mothers with ≤ 5 years of schooling and fathers with ≤ 4 years of schooling	Composed of: Children of mothers with ≤ 5 years of schooling and fathers with > 4 years of schooling	Composed of: Children of mothers with between 6 and 9 years of schooling	Composed of: Children of mothers with between 10 and 13 years and fathers with ≤ 12 years of schooling	Composed of: Children of mothers with > 13 years of schooling and father with ≤ 12 years of schooling	Composed of: Children of mothers with > 9 years of schooling and father with > 12 years of schooling

Supplemental figure 6. External validation of the partition rules (generated with 2015 Pelotas Birth Cohort data) in the 2004 Pelotas Birth Cohort data. Outcome distribution within decision tree terminal groups (N = 3787).

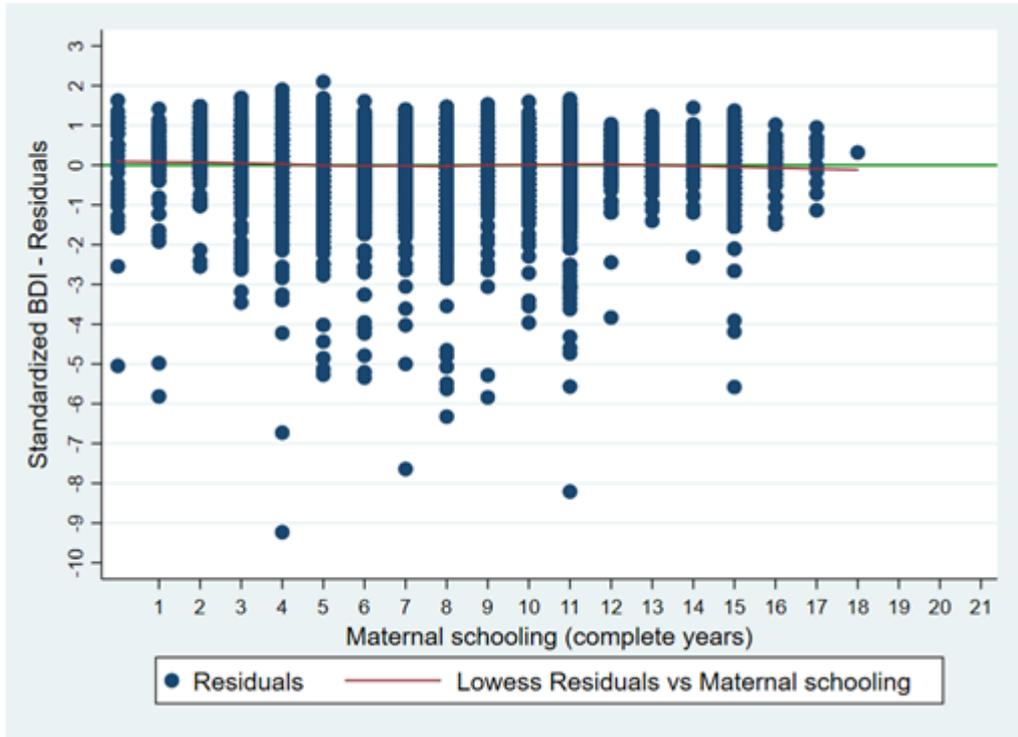
A



B

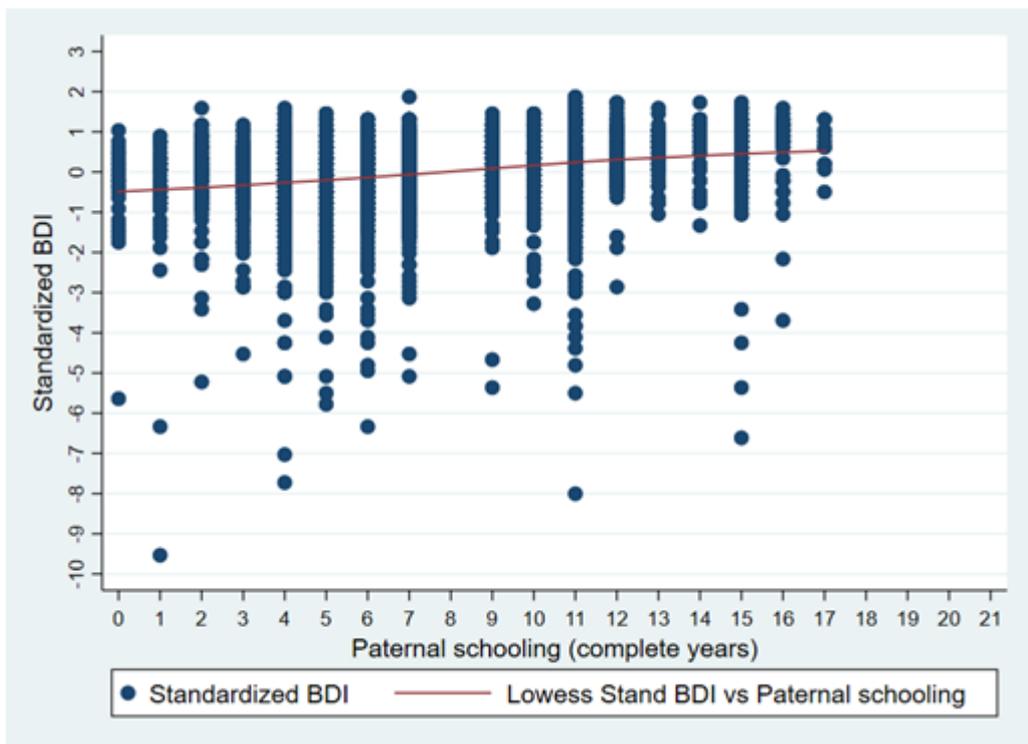


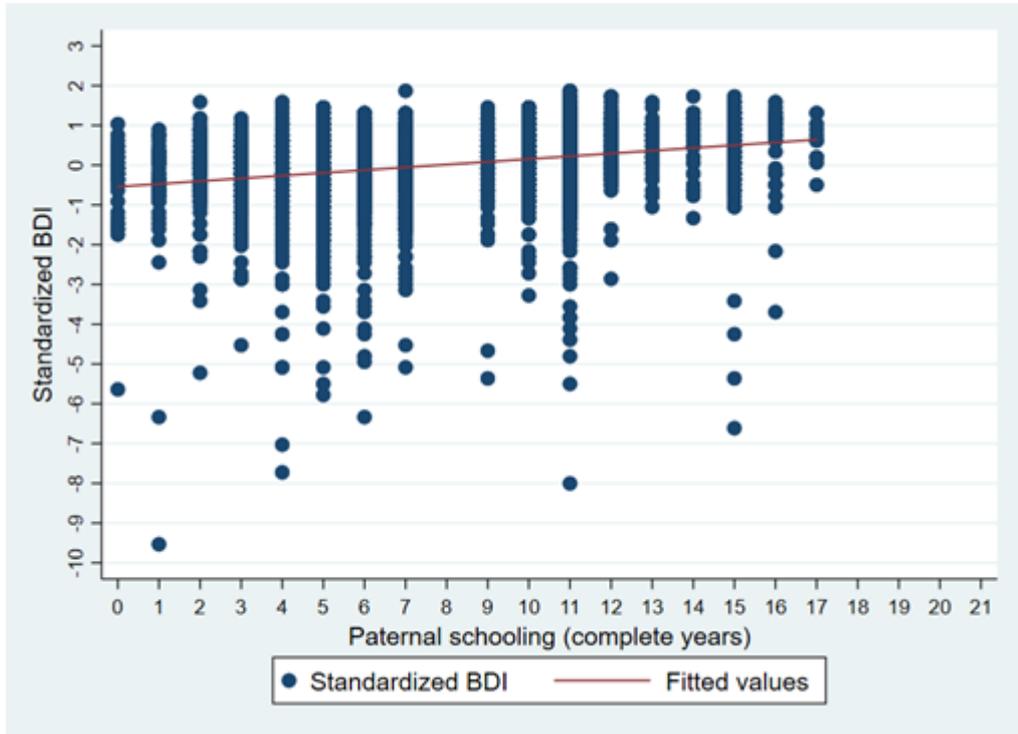
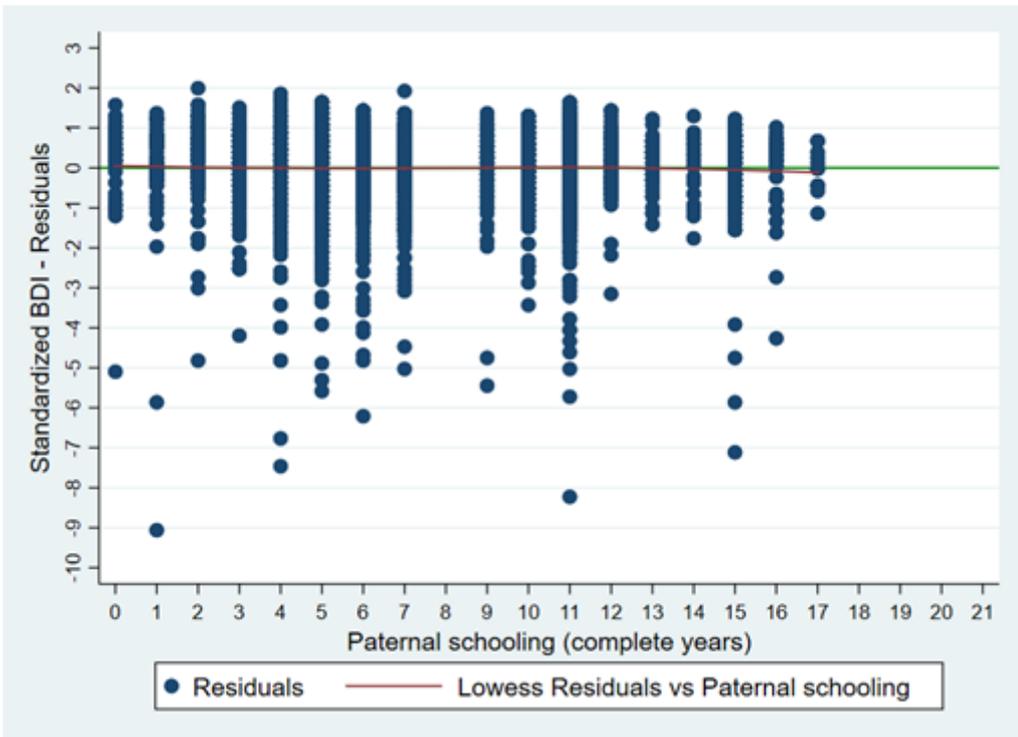
C



Supplemental Figure 7. Examining linear association between Maternal schooling and Standardized Battelle Developmental Inventory (screening version) at age 4 years in the 2004 Pelotas Birth Cohort. A (red line represents smoothing line); B (red line represents linear fitted values); C (red line represents smoothing line against residuals).

A



B**C**

Supplemental figure 8. Examining linear association between Paternal schooling and Standardized Battelle Developmental Inventory (screening version) at age 4 years in the 2004 Pelotas Birth Cohort. A (red line represents smoothing line); B (red line represents linear fitted values); C (red line represents smoothing line against residuals).

Supplemental Table 1. Comparison of characteristics between total 2015 Pelotas Birth Cohort sample, and analytical sample for conditional inference tree analysis.

	Whole cohort (N = 4275)	Analytic Sample (N = 3603)
	n(%)	n(%)
Maternal skin color		
White	3024(70.9)	2530(70.3)
Black	667(15.6)	583(16.2)
Brown	551(12.9)	462(12.8)
Asian	16(0.4)	13(0.4)
Indigenous	10(0.2)	9(0.3)
Missing data (n)	7	6
Paternal skin color		
White	2983(70.9)	2498(70.5)
Black	653(15.5)	571(16.1)
Brown	541(12.9)	455(12.8)
Asian	11(0.3)	7(0.2)
Indigenous	17(0.4)	15(0.4)
Missing data (n)	70	57
Neighborhood violence		
Low	2320(58.3)	2061(57.5)
Medium	1343(33.7)	1227(34.2)
High	320(8.0)	296(8.3)
Missing data (n)	292	19
Garbage accumulated in the neighborhood		
No	1614(51.6)	1392(51.5)
Yes	1514(48.4)	1309(48.5)
Missing data (n)	1147	902
Open sewer in the neighborhood		
No	1614(51.6)	1391(51.5)
Yes	1512(48.4)	1308(48.5)
Missing data (n)	1149	904
Maternal drug use during pregnancy		
No	3100(98.9)	2678(98.9)
Yes	35(1.1)	29(1.1)
Missing data (n)	1140	896
Maternal alcohol use during pregnancy		
No	3957(92.6)	3335(92.6)
Yes	315(7.4)	265(7.4)
Missing data (n)	3	3
Mother smoked during pregnancy		
No	3640(85.2)	3077(85.5)
Yes	631(14.8)	522(14.5)
Missing data (n)	4	4
Mother's partner smokes at perinatal		
No	2798(76.3)	2377(77.0)

Yes	869(23.7)	712(23.0)
Missing data (n)	608	514
Prenatal maternal depressive symptoms		
0 a 10	2377(75.9)	2051(75.9)
11 or more	755(24.1)	653(24.1)
Missing data (n)	1143	899
Postnatal maternal depressive symptoms		
0 a 9	3264(79.7)	2800(79.1)
10 or more	831(20.3)	740(20.9)
Missing data (n)	180	63
People per bedroom in the house		
≤ 2	1678(40.9)	1430(40.3)
> 2 ≤ 3	1757(42.8)	1541(43.5)
> 3 ≤ 4	482(11.8)	410(11.6)
> 4	186(4.5)	165(4.7)
Missing data (n)	172	57
Number of children living with the mother		
0	2174(50.9)	1821(50.7)
1	1341(31.4)	1136(31.5)
2	453(10.6)	383(10.6)
3	169(4.0)	143(4.0)
4 or more	137(3.2)	113(3.1)
Missing data (n)	1	1
Planned pregnancy		
Yes	2058(48.2)	1748(48.5)
No	2216(51.9)	1854(51.5)
Missing data (n)	1	1
Father's support level during pregnancy		
Little or none support	224(5.3)	200(5.6)
Medium support	238(5.7)	198(5.6)
Much support	3736(89.0)	3146(88.8)
Missing data (n)	77	59
Couple relationship characterized by criticism		
Low criticism	2231(64.8)	1936(65.1)
Medium criticism	711(20.7)	612(20.6)
High criticism	501(14.6)	426(14.3)
Missing data (n)	832	629
Mother living with partner at birth		
No	607(14.2)	513(14.2)
Yes	3667(85.8)	3089(85.8)
Missing data (n)	1	1
Mother worked during pregnancy		
No	1895(44.3)	1561(43.3)
Yes	2379(55.7)	2041(56.7)
Missing data (n)	1	1
Father working at perinatal		
No	540(12.9)	454(12.9)
Yes	3634(87.1)	3065(87.1)
Missing data (n)	101	84

Maternal diabetes during pregnancy		
No	3906(91.4)	3286(91.3)
Yes	366(8.6)	314(8.7)
Missing data (n)	3	3
Maternal hipertension during pregnancy		
No	3183(74.5)	2685(74.6)
Yes	1089(25.5)	915(25.4)
Missing data (n)	3	3
Maternal anemia during pregnancy		
No	3717(87.4)	3121(87.2)
Yes	534(12.6)	459(12.8)
Missing data (n)	24	23
	Mean (SD)	
Maternal age at birth (years)	27.6(6.6)	27.7(6.6)
Missing data (n)	1	0
Maternal schooling (years)	10.0(4.0)	10.0(4.0)
Missing data (n)	1	1
Paternal schooling (years)	9.4(4.1)	9.3(4.0)
Missing data (n)	252	209
Family income (minimum wage)	3.9(5.3)	3.8(5.6)
Missing data (n)	2	2
Maternal Adverse Childhood Experiences	1.8(1.7)	1.8(1.7)
Missing data (n)	303	26

Supplemental Table 2. Unadjusted association between potential predictors and early childhood development at age 4 years in 2015 Pelotas Birth Cohort.

	Standardized BDI - total score	
	β^*	95% CI
Maternal skin color (n = 3597)		p < 0.001
White	0	-
Black	-0.23	-0.32 to -0.14
Brown	-0.21	-0.31 to -0.11
Asian	-0.24	-0.78 to 0.30
Indigenous	-0.71	-1.37 to -0.06
Paternal skin color (n = 3546)		p < 0.001
White	0	-
Black	-0.13	-0.22 to -0.04
Brown	-0.26	-0.36 to -0.16
Asian	0.49	-0.24 to 1.23
Indigenous	-0.71	-1.22 to -0.21
Neighborhood violence (n = 3584)		p = 0.037
Low	0	-
Medium	-0.09	-0.16 to -0.02
High	-0.06	-0.18 to 0.06
Garbage accumulated in the neighborhood (n = 2701)		p = 0.407
No	0	-
Yes	-0.03	-0.11 to 0.04
Open sewer in the neighborhood (n = 2699)		p = 0.199
No	0	-
Yes	-0.05	-0.12 to 0.03
Maternal drug use during pregnancy (n = 2707)		p = 0.859
No	0	-
Yes	-0.03	-0.39 to 0.33
Maternal alcohol use during pregnancy (n = 3600)		p = 0.172
No	0	-
Yes	-0.09	-0.21 to 0.04
Mother smoked during pregnancy (n = 3599)		p < 0.001
No	0	-
Yes	-0.19	-0.28 to -0.10
Mother's partner smokes at perinatal (n = 3089)		p < 0.001
No	0	-
Yes	-0.21	-0.30 to -0.13
Prenatal maternal depressive symptoms (n = 2704)		p < 0.001
0 a 10	0	-
11 or more	-0.19	-0.28 to -0.11
Postnatal maternal depressive symptoms (n = 3540)		p = 0.001
0 a 9	0	-
10 or more	-0.13	-0.21 to -0.05

People per bedroom in the house (n = 3546)		p = 0.001
≤ 2	0	-
> 2 ≤ 3	-0.03	-0.11 to 0.04
> 3 ≤ 4	-0.19	-0.29 to -0.08
> 4	-0.25	-0.41 to -0.09
Number of children living with the mother (n = 3602)		p = 0.021
0	0	-
1	-0.03	-0.10 to 0.05
2	-0.12	-0.23 to -0.01
3	-0.17	-0.34 to -0.00
4 or more	-0.21	-0.40 to -0.02
Planned pregnancy (n = 3602)		p = 0.001
Yes	0	-
No	-0.12	-0.18 to -0.05
Father's support level during pregnancy (n = 3544)		p = 0.005
Little or none support	0	-
Medium support	0.05	-0.15 to 0.24
Much support	0.20	0.05 to 0.34
Couple relationship characterized by criticism (n = 2974)		p = 0.092
Low criticism	0	-
Medium criticism	-0.10	-0.19 to -0.01
High criticism	-0.06	-0.16 to 0.05
Mother living with partner at birth (n = 3602)		p < 0.001
No	0	-
Yes	0.18	0.09 to 0.27
Mother worked during pregnancy (n = 3602)		p < 0.001
No	0	-
Yes	0.24	0.18 to 0.31
Father working at perinatal (n = 3519)		p = 0.022
No	0	-
Yes	0.12	0.02 to 0.21
Maternal diabetes during pregnancy (n = 3600)		p = 0.084
No	0	-
Yes	-0.10	-0.22 to 0.01
Maternal hypertension during pregnancy (n = 3600)		p = 0.029
No	0	-
Yes	-0.08	-0.16 to -0.01
Maternal anemia during pregnancy (n = 3580)		p = 0.556
No	0	-
Yes	-0.03	-0.13 to 0.07
Maternal age at birth (years) (n = 3603)		p < 0.001
	0.01	0.00 to 0.01
Maternal schooling (years) (n = 3602)		p < 0.001
	0.05	0.05 to 0.06
Paternal schooling (years) (n = 3394)		p < 0.001
	0.05	0.04 to 0.06

Family income (minimum wage) (n = 3601)	0.02	p < 0.001 0.01 to 0.03
Maternal Adverse Childhood Experiences (n = 3577)	-0.03	p = 0.001 -0.05 to -0.01

*Unadjusted linear regression

Supplemental table 3. Proportion of variance explained by each of the four Principal Components and eigenvectors for 11 predictors within each Principal Component.

Predictor	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4
	27% of variance	13% of variance	10% of variance	9% of variance
Maternal age (<20/20+)	0.18	0.59	0.27	-0.28
Maternal schooling (years)	0.49	0.06	0.20	0.11
Paternal schooling (years)	0.46	0.06	0.16	0.16
Family income (minimum wage quintile)	0.43	0.11	0.16	0.11
Maternal skin color (white/non-white)	-0.27	-0.17	0.58	-0.08
Paternal skin color (white/non-white)	-0.24	-0.20	0.63	-0.10
Number of children living with the mother (1/2/3/4+)	-0.21	0.58	0.07	-0.33
Mother smoked during pregnancy (no/yes)	-0.24	0.33	-0.10	0.28
Maternal alcohol use during pregnancy (no/yes)	-0.09	0.14	0.28	0.74
Maternal Adverse Childhood Experiences (frequency – 1 to 9)	-0.22	0.20	-0.09	0.29
Postnatal maternal depressive symptoms (low/moderate/significant)	-0.21	0.24	-0.04	0.21

Supplemental table 4. Results of fractional polynomial analysis examining the linearity of the association between maternal schooling (complete years) and standardized BDI, and between paternal schooling (complete years) and standardized BDI, in the 2015 Pelotas Birth Cohort. Deviances for 44 combinations of two exponential terms (out of a series of eight: -2; -1; -0.5; 0; 0.5; 1; 2; 3) used by the standard Stata's package are presented.

Maternal schooling*					Paternal schooling**				
Order in Stata's output	Deviance	Difference from the best model	Exponent	Exponent	Order in Stata's output	Deviance	Difference from the best model	Exponent	Exponent
14	10056.97	0.00	1.0	-2.0	22	9432.23	0.00	2.0	-1.0
21	10057.22	0.26	1.0	-1.0	28	9432.26	0.03	2.0	-0.5
33	10057.31	0.34	2.0	0.0	34	9432.52	0.29	3.0	0.0
27	10057.42	0.46	1.0	-0.5	29	9432.53	0.30	3.0	-0.5
37	10057.50	0.53	2.0	0.5	33	9433.38	1.15	2.0	0.0
38	10057.60	0.63	3.0	0.5	15	9434.10	1.87	2.0	-2.0
32	10057.62	0.65	1.0	0.0	38	9434.21	1.98	3.0	0.5
28	10057.74	0.78	2.0	-0.5	14	9434.50	2.27	1.0	-2.0
36	10057.77	0.80	1.0	0.5	21	9434.77	2.54	1.0	-1.0
39	10057.86	0.90	1.0	1.0	37	9435.00	2.77	2.0	0.5
40	10057.94	0.98	2.0	1.0	23	9435.03	2.80	3.0	-1.0
41	10057.96	0.99	3.0	1.0	27	9435.29	3.06	1.0	-0.5
6	10058.00	1.03	1.0	.	32	9435.92	3.69	1.0	0.0
35	10058.07	1.11	0.5	0.5	41	9436.21	3.98	3.0	1.0
34	10058.25	1.29	3.0	0.0	36	9436.40	4.17	1.0	0.5
31	10058.46	1.49	0.5	0.0	40	9436.46	4.23	2.0	1.0
42	10058.82	1.85	2.0	2.0	39	9436.59	4.36	1.0	1.0
26	10058.84	1.88	0.5	-0.5	6	9436.61	4.38	1.0	.
22	10058.90	1.93	2.0	-1.0	35	9437.12	4.89	0.5	0.5
20	10059.13	2.17	0.5	-1.0	31	9437.64	5.41	0.5	0.0
13	10059.36	2.39	0.5	-2.0	13	9437.83	5.60	0.5	-2.0
5	10059.37	2.41	0.5	.	26	9437.89	5.66	0.5	-0.5
43	10059.46	2.50	3.0	2.0	20	9437.92	5.69	0.5	-1.0
30	10059.77	2.80	0.0	0.0	5	9437.92	5.69	0.5	.
29	10061.00	4.04	3.0	-0.5	42	9438.32	6.09	2.0	2.0
44	10061.09	4.13	3.0	3.0	43	9439.21	6.98	3.0	2.0

25	10061.37	4.41	0.0	-0.5	30	9439.37	7.14	0.0	0.0
15	10061.41	4.45	2.0	-2.0	25	9440.83	8.60	0.0	-0.5
19	10062.97	6.00	0.0	-1.0	44	9441.07	8.85	3.0	3.0
24	10064.73	7.77	-0.5	-0.5	16	9441.77	9.54	3.0	-2.0
12	10065.27	8.30	0.0	-2.0	7	9441.87	9.64	2.0	.
23	10065.98	9.01	3.0	-1.0	19	9441.89	9.67	0.0	-1.0
7	10067.07	10.10	2.0	.	12	9442.95	10.72	0.0	-2.0
18	10068.40	11.43	-0.5	-1.0	24	9443.72	11.49	-0.5	-0.5
4	10068.49	11.52	0.0	.	4	9444.95	12.72	0.0	.
11	10074.60	17.64	-0.5	-2.0	18	9446.21	13.98	-0.5	-1.0
17	10074.72	17.75	-1.0	-1.0	11	9449.48	17.25	-0.5	-2.0
16	10074.83	17.87	3.0	-2.0	17	9450.38	18.15	-1.0	-1.0
8	10085.26	28.30	3.0	.	8	9454.71	22.48	3.0	.
10	10086.65	29.68	-1.0	-2.0	10	9456.91	24.68	-1.0	-2.0
3	10091.90	34.93	-0.5	.	3	9463.66	31.43	-0.5	.
9	10112.86	55.89	-2.0	-2.0	9	9471.80	39.57	-2.0	-2.0
2	10131.55	74.59	-1.0	.	2	9494.66	62.43	-1.0	.
1	10193.29	136.32	-2.0	.	1	9541.55	109.32	-2.0	.

BDI - Battelle developmental inventory (screening version) measured at 4-years follow-up.

*Maternal schooling - Difference between linear model (bold line) and the model with lowest deviance (best model fit; first line in table) was not strong (p-value = 0.794).

**Paternal schooling - Difference between linear model (bold line) and the model with lowest deviance (best model fit; first line in table) was not strong (p-value = 0.224).

Supplemental table 5. Cutoff values of the predicted score of child development vulnerability (based on maternal and paternal schooling), and their test properties for classification of children below 10th percentile of BDI in 2015 Pelotas Birth Cohort.

Test properties	Cutoff values				
	-0.029	-0.025	-0.020	-0.013	-0.008
Sensitivity	59.6%	59.6%	60.8%	61.1%	64.9%
Especificity	59.2%	59.2%	58.9%	58.5%	54.7%
Positive predictive value	13.9%	13.9%	14.1%	14.0%	13.7%
Negative predictive value	93.0%	93.0%	93.1%	93.1%	93.4%
Percentage of positives in the cohort	42.7%	42.7%	43.1%	43.5%	46.8%
Correctly classified	59.2%	59.2%	59.1%	58.7%	55.4%

Supplemental table 6. Results of fractional polynomial analysis examining the linearity of the association between maternal schooling (complete years) and standardized BDI, and between paternal schooling (complete years) and standardized BDI, in the 2004 Pelotas Birth Cohort. Deviances for 44 combinations of two exponential terms (out of a series of eight: -2; -1; -0.5; 0; 0.5; 1; 2; 3) used by the standard Stata's package are presented.

Maternal schooling*					Paternal schooling**				
Order in Stata's output	Deviance	Difference from the best model	Exponent	Exponent	Order in Stata's output	Deviance	Difference from the best model	Exponent	Exponent
44	10342.92	0.00	3.0	3.0	43	8250.96	0.00	3.0	2.0
43	10344.38	1.46	3.0	2.0	42	8251.34	0.38	2.0	2.0
42	10345.82	2.90	2.0	2.0	44	8251.59	0.64	3.0	3.0
35	10347.06	4.14	0.5	0.5	31	8252.18	1.22	0.5	0.0
32	10347.16	4.24	1.0	0.0	26	8252.24	1.28	0.5	-0.5
36	10347.19	4.27	1.0	0.5	35	8252.39	1.43	0.5	0.5
27	10347.26	4.34	1.0	-0.5	30	8252.40	1.44	0.0	0.0
39	10347.36	4.44	1.0	1.0	20	8252.53	1.57	0.5	-1.0
21	10347.44	4.52	1.0	-1.0	41	8252.59	1.63	3.0	1.0
31	10347.67	4.75	0.5	0.0	14	8252.61	1.66	1.0	-2.0
14	10347.75	4.83	1.0	-2.0	21	8252.68	1.73	1.0	-1.0
40	10347.81	4.89	2.0	1.0	27	8252.74	1.78	1.0	-0.5
41	10348.11	5.19	3.0	1.0	40	8252.79	1.83	2.0	1.0
6	10348.18	5.26	1.0	.	32	8252.80	1.85	1.0	0.0
26	10348.92	6.00	0.5	-0.5	36	8252.86	1.90	1.0	0.5
37	10349.02	6.10	2.0	0.5	6	8252.87	1.92	1.0	.
30	10349.88	6.96	0.0	0.0	39	8252.87	1.92	1.0	1.0
33	10350.37	7.44	2.0	0.0	13	8253.33	2.37	0.5	-2.0
20	10350.45	7.53	0.5	-1.0	25	8253.46	2.50	0.0	-0.5
38	10351.46	8.54	3.0	0.5	37	8254.16	3.21	2.0	0.5
28	10351.77	8.84	2.0	-0.5	19	8255.13	4.17	0.0	-1.0
13	10352.98	10.06	0.5	-2.0	38	8255.42	4.47	3.0	0.5
22	10353.05	10.13	2.0	-1.0	33	8255.98	5.02	2.0	0.0
25	10353.44	10.52	0.0	-0.5	24	8256.34	5.39	-0.5	-0.5
15	10354.73	11.81	2.0	-2.0	5	8257.82	6.87	0.5	.
34	10356.27	13.35	3.0	0.0	28	8257.99	7.04	2.0	-0.5

7	10356.00	14.08	2.0	.	12	8258.82	7.86	0.0	-2.0
19	10357.59	14.67	0.0	-1.0	22	8259.82	8.86	2.0	-1.0
5	10358.48	15.56	0.5	.	34	8260.22	9.27	3.0	0.0
24	10360.22	17.30	-0.5	-0.5	18	8260.46	9.50	-0.5	-1.0
29	10362.40	19.48	3.0	-0.5	15	8262.09	11.13	2.0	-2.0
12	10364.72	21.80	0.0	-2.0	7	8264.20	13.24	2.0	.
18	10368.08	25.16	-0.5	-1.0	29	8266.53	15.58	3.0	-0.5
23	10368.64	25.72	3.0	-1.0	17	8267.89	16.93	-1.0	-1.0
16	10376.79	33.86	3.0	-2.0	11	8269.43	18.48	-0.5	-2.0
17	10380.37	37.45	-1.0	-1.0	23	8272.78	21.83	3.0	-1.0
11	10382.21	39.29	-0.5	-2.0	4	8277.29	26.33	0.0	.
8	10384.60	41.67	3.0	.	16	8280.60	29.65	3.0	-2.0
4	10385.79	42.87	0.0	.	10	8284.27	33.32	-1.0	-2.0
10	10403.32	60.40	-1.0	-2.0	8	8287.22	36.26	3.0	.
3	10433.60	90.68	-0.5	.	3	8315.54	64.58	-0.5	.
9	10444.35	101.43	-2.0	-2.0	9	8316.96	66.00	-2.0	-2.0
2	10490.44	147.52	-1.0	.	2	8362.57	111.62	-1.0	.
1	10559.26	216.34	-2.0	.	1	8420.19	169.23	-2.0	.

BDI - Battelle developmental inventory (screening version) measured at 4-years follow-up.

*Maternal schooling - Difference between linear model (bold line) and the model with lowest deviance (best model fit; first line in table) was not strong (p-value = 0.154)

**Paternal schooling - Difference between linear model (bold line) and the model with lowest deviance (best model fit; first line in table) was not strong (p-value = 0.590)

Supplemental Box 1. Measurements details of the 27 potential predictors of childhood development at age 4 years, and operationalization in conditional inference tree analysis.

Covariates	Type of measurement	Follow-up of 2015 Pelotas Birth Cohort in which it was collected	Operationalization in conditional inference tree analysis
Garbage accumulated in the neighborhood	Maternal report	Prenatal assessment	No/yes
Open sewer in the neighborhood	Maternal report	Prenatal assessment	No/yes
Maternal drug use during pregnancy	Maternal report	Prenatal assessment	No/yes
Prenatal maternal depressive symptoms	Maternal report	Prenatal assessment	Edimburg scale score (0 to 30)
Maternal skin color	Maternal report	Perinatal assessment	White/black/brown/Asian/Indigenous
Paternal skin color	Maternal report	Perinatal assessment	White/black/brown/Asian/Indigenous
Maternal alcohol use during pregnancy	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
Mother smoked during pregnancy	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
Mother's partner smokes at perinatal	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
People per bedroom in the house	Maternal report	Perinatal assessment	≤ 2; 2.1 – 3.0; 3.1 – 4.0; > 4
Number of children living with the mother	Maternal report	Perinatal assessment	0; 1; 2; 3; 4 or more
Planned pregnancy	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
Father's support level during pregnancy	Maternal report	Perinatal assessment	Little or none/medium/much
Mother living with partner at birth	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
Mother worked during pregnancy	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
Father working at perinatal	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
Maternal diabetes during pregnancy	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
Maternal hipertension during pregnancy	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
Maternal anemia during pregnancy	Maternal report	Perinatal assessment	No/yes
Maternal age at birth	Maternal report	Perinatal assessment	complete years
Maternal schooling	Maternal report	Perinatal assessment	complete years
Paternal schooling	Maternal report	Perinatal assessment	complete years
Family income at birth	Maternal report	Perinatal assessment	Minimum wage (continuum)
Postnatal maternal depressive symptoms	Maternal report	3-month assessment	Edimburg scale score (0 to 30)
Couple relationship characterized by criticism	Maternal report	3-month assessment	Low/medium/high
Neighborhood violence	Maternal report	48-month assessment	Low/medium/high
Maternal Adverse Childhood Experiences	Maternal report	48-month assessment	Score (0 to 9)

Supplemental box 2. 11 potential predictors of childhood development for which interaction terms (among all them) were included in exploratory linear regression analysis. The same set of potential predictors were used in Principal Component Analysis (whithout interaction terms).

Predictor	Operacionalization in linear regression and PCA analyses	Follow-up of 2015 Pelotas Birth Cohort in which it was collected
Maternal age	<20/20+	Perinatal assessment
Maternal schooling	complete years	Perinatal assessment
Paternal schooling	complete years	Perinatal assessment
Family income	minimum wage quintile	Perinatal assessment
Maternal skin color	white/non-white	Perinatal assessment
Paternal skin color	white/non-white	Perinatal assessment
Number of children living with the mother	1; 2; 3; 4+	Perinatal assessment
Mother smoked during pregnancy	no/yes	Perinatal assessment
Maternal alcohol use during pregnancy	no/yes	Perinatal assessment
Postnatal maternal depressive symptoms	low(0-9)/moderate(10-12)/significant(13+)	3-month assessment
Maternal Adverse Childhood Experiences	score (0 to 9)	48-month assessment

REFERENCES

1. NEWBORG J et al. Battelle Developmental Inventory. Itasca, IL: Riverside. 1988.
2. Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, Halpern R. Child development in a birth cohort: Effect of child stimulation is stronger in less educated mothers. *Int J Epidemiol.* 2010;39(1):285–94.
3. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework. *J Comput Graph Stat.* 2006;15(3):651–74.
4. Date RP, Xml S, Lazydata F, Gpl- L, Hothorn AT, Seibold H, et al. Package ‘partykit’: A Toolkit for Recursive Partytioning. R version. 2022. Available: <https://cran.r-project.org/web/packages/partykit/vignettes/partykit.pdf>. Accessed: 26 January 2022.
5. Venkatasubramaniam A, Wolfson J, Mitchell N, Barnes T, Jaka M, French S. Decision trees in epidemiological research. *Emerg Themes Epidemiol.* 2017;14(1):1–12.

7. NOTA À IMPRENSA

Programa Primeira Infância Melhor (PIM) tem efeito positivo sobre desenvolvimento infantil e cuidado pré-natal, quando as famílias são acompanhadas desde a gestação. Os desafios são: ser efetivo também para crianças que ingressam após o nascimento; e incluir no PIM uma maior proporção das gestantes em situação de baixas escolaridades materna e paterna.

Estudo do Centro de Pesquisa em Desenvolvimento Humano e Violência (DOVE) do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPEL avaliou os efeitos do PIM.

Por meio de visitas semanais nas casas das famílias atendidas, o PIM apoia famílias em vulnerabilidade social para que o desenvolvimento integral de suas crianças seja atingido. O programa pioneiro no Brasil, lançado há 20 anos no Rio Grande do Sul, engaja crianças e adultos responsáveis por seu cuidado em brincadeiras orientadas, que estimulam aspectos do desenvolvimento infantil como a fala, as relações entre as pessoas, a inteligência e os movimentos corporais. Um objetivo especial das visitas é trabalhar com os cuidadores a sua sensibilidade e responsividade às crianças, para que interajam a partir dos seus sinais e as deixem liderar as brincadeiras quando não houver riscos envolvidos.

Para realizar a pesquisa, foram identificadas as crianças da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 que receberam o PIM, as quais foram comparadas com outro grupo de crianças participantes da mesma coorte de 2015, mas que não recebeu o PIM. A vantagem das coortes de Pelotas é que elas acompanham os participantes ao longo das suas vidas. Por isso, foi possível coletar dados detalhados desde a gestação até os 4 anos de idade. Foram medidos os níveis de desenvolvimento das crianças, seus contatos com serviços de saúde e outras características relevantes para o rigor científico do estudo.

Os resultados informaram que a participação no PIM desde a gestação, em comparação com o grupo controle, reduziu em 60% a proporção de crianças com baixo escore de desenvolvimento aos 4 anos de idade. Este efeito tem muitas consequências positivas, pois o pleno desenvolvimento na primeira infância influencia a saúde, o desempenho escolar e a renda das pessoas na idade adulta. O estudo também mostrou que gestantes que receberam as visitas do PIM apresentaram uma

proporção 13% maior de número adequado de consultas de pré-natal.

Os pesquisadores avaliaram quais características, dentre as que podem ser medidas de forma simples durante a gestação, melhor informam sobre o risco de baixo desenvolvimento da criança no futuro. O objetivo desta etapa do estudo foi fornecer subsídio para que o PIM priorize as gestantes em maior necessidade. Os resultados apontaram as baixas escolaridades da mãe e do pai da criança como as marcas mais fortes de vulnerabilidade. Uma ferramenta online foi disponibilizada (<https://ecdprograms.shinyapps.io/ECDPrograms/>) para auxiliar o PIM e programas similares na priorização das gestantes a serem incluídas, a fim de apoiar processos de busca ativa a serem pactuados no âmbito das secretarias de saúde.

Ao mesmo tempo em que demonstra os benefícios do PIM, a pesquisa indica pontos relevantes a serem melhorados. Para o grupo de crianças que ingressou após o nascimento, não houve efeito do programa sobre o desenvolvimento infantil nem sobre o uso de serviços de saúde preventivos. Assim, as conclusões do estudo reforçam a necessidade de qualificar as visitas nas casas e de incluir as famílias no PIM ainda na gestação, em especial em situações de baixas escolaridades materna e paterna. Os autores destacam que os resultados estão sendo diretamente aproveitados pela coordenação do PIM, uma vez que a pesquisa avaliou efeitos do programa em condições de rotina, na vida real do Sistema Único de Saúde.