



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CLÁUDIO EMANUEL FREITAS SOARES

MENINGITE POR ENTEROVÍRUS EM IDADE PEDIÁTRICA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. GUSTAVO JANUÁRIO

DRA. PATRÍCIA MAÇÃO

ABRIL/2023

MENINGITE POR ENTEROVÍRUS EM IDADE PEDIÁTRICA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

Cláudio Emanuel Freitas Soares

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Email: claudiosoares27@live.com.pt

ÍNDICE

RESUMO	4
PALAVRAS-CHAVE.....	4
ABSTRACT.....	5
KEY WORDS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	7
MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSSÃO	12
CONCLUSÃO.....	14
AGRADECIMENTOS.....	15
REFERÊNCIAS	16

RESUMO

A meningite vírica a enterovírus é uma das causas mais frequentes de meningite em idade pediátrica podendo afetar desde recém-nascidos até adolescentes.

O nosso objetivo com este trabalho foi analisar os casos de meningite por enterovírus, em crianças e adolescentes, bem como avaliar potenciais sequelas resultantes da doença. Para isso, foi realizado um estudo retrospectivo, observacional, efetuado no HP-CHUC.

Foram incluídos todos os casos de crianças, dos zero aos 18 anos, internadas no HP-CHUC, nos últimos 10 anos (2012-2021) com meningite por enterovírus.

Foram analisadas a forma de apresentação clínica, a gravidade da infecção, a evolução e eventuais sequelas.

PALAVRAS-CHAVE

ENTEROVÍRUS, MENINGITE, PEDIATRIA, COMPLICAÇÕES, GRAVIDADE

ABSTRACT

Viral meningitis caused by enterovirus is one of the leading causes for meningitis in pediatric age, affecting every age since newborn to adolescence.

Our goal with this work was not only to analyse enterovirus meningitis cases in pediatric age, but also to assess potential sequels that could come from this disease. For that purpose, an observational retrospective study was conducted in the HP-CHUC.

In this study were included every person in pediatric age, from 0 to 18 years old, that were hospitalized in the HP-CHUC, in the last 10 years (2012-2021), due to Enterovirus meningitis.

Clinical presentation, severity of the infection, development and potential sequels were analyzed.

KEY WORDS

ENTEROVIRUS, MENINGITIS, PEDIATRIC, COMPLICATIONS, SEVERITY

LISTA DE ABREVIATURAS

AIQ – Amplitude inter-quartil

EV – Enterovírus

HP – Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

LCR – Líquido cefalorraquidiano

pCr – Proteína C reativa

PCR – *Polymerase chain reaction*

PCT – Procalcitonina

RN – Recém-nascido

SNC – Sistema nervoso central

INTRODUÇÃO

A etiologia viral é a causa mais frequente de infecção do sistema nervoso central (SNC) em pediatria, sendo os enterovírus (EV) humanos os agentes etiológicos mais frequentes.(1,2)

Os EV pertencem à família dos Picornavirus, um grupo de vírus de RNA de cadeia simples, não capsulados e de pequenas dimensões (20-30 nanômetros).(3) São vírus citopáticos que se transmitem por via fecal-oral, transplacentária e por gotículas respiratórias, sendo os seus principais locais de replicação a orofaringe e o trato gastrointestinal.(4,5) Postula-se que o EV se liga a recetores específicos dos enterócitos, alcançando a lâmina própria e inicia aí uma replicação significativa com virémia resultante, que poderá disseminar para outros locais, nomeadamente o sistema nervoso central (SNC) provocando sobretudo meningite, e mais raramente meningoencefalite.(4)

As manifestações da meningite por EV variam consoante a faixa etária. Em recém-nascidos (RN) e lactentes os sinais e sintomas característicos de meningite podem ser difíceis de objetivar pela história clínica e exame físico, estando frequentemente presentes a febre e o exantema. Neste grupo etário as manifestações neurológicas podem estar ausentes ou ser apenas subtis. Quando presentes podem incluir irritabilidade, abaulamento da fontanela e letargia. Em crianças mais velhas e adolescentes a doença apresenta-se habitualmente com febre, cefaleia, fotofobia, rigidez da nuca, náusea e vômitos, sendo também frequentes os sintomas respiratórios. (4,6,7)

A confirmação do diagnóstico de infecção do SNC a EV faz-se por análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) nomeadamente utilizando técnicas de biologia molecular, incluindo a *polymerase chain reaction* (PCR). A PCR para EV no LCR é atualmente o método *gold-standard* para o diagnóstico de meningite a EV. (8)

Atualmente o tratamento da meningite a EV é sintomático, não existindo nenhuma terapêutica específica eficaz disponível. Apesar da meningite a EV evoluir favoravelmente na maioria dos casos existe descrição, em algumas séries, de sequelas significativas a longo prazo, nomeadamente atraso no neurodesenvolvimento e diminuição da capacidade cognitiva(9,10)

Foi objetivo deste estudo caracterizar os casos de crianças com meningite a EV nos últimos 10 anos, nomeadamente avaliar a existência de potenciais sequelas neurológicas.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, com colheita retrospectiva de dados, recorrendo aos registos informáticos dos processos clínicos de todas as crianças e adolescentes com identificação de EV no LCR, observadas no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP), durante um período de 10 anos (janeiro de 2012 a dezembro de 2021).

O HP é um hospital de nível III da região centro de Portugal, com uma área de influência que abrange cerca de 2 800 000 habitantes, dos quais cerca de 330 000 são crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

A identificação dos casos clínicos foi realizada a partir dos resultados de biologia molecular fornecidos pelo Laboratório de Patologia Clínica do HP. O laboratório teve a técnica de PCR disponível em todo o período de estudo. Desde 2014 tem disponível um painel múltiplo (*Biofire® Filmarray® Meningitis/Encephalitis Panel*) que permite a pesquisa simultânea de 14 microrganismos, incluindo vírus, bactérias e fungos.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, manifestações clínicas e alterações no exame neurológico. Foram também analisados os exames complementares de diagnóstico, tratamento e evolução. Foi analisada a distribuição de casos ao longo do ano. Relativamente aos exames complementares de diagnóstico, foram avaliados os resultados dos parâmetros analíticos do LCR, análises sanguíneas, incluindo proteína C-reativa (pCr) e procalcitonina (PCT). Foi avaliada a prescrição de antibiótico e a sua duração.

Para avaliar a evolução foi analisada a duração do internamento, possíveis complicações, assim como os reinternamentos e seus motivos. O período de follow-up foi até janeiro de 2023. Foram avaliadas sequelas neurológicas e seguimento em consulta hospitalar.

Para efetuar a análise estatística foi usado o programa *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 Armonk*. O teste de normalidade usado foi o teste de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,05$). Para analisar as variáveis quantitativas foram utilizadas medidas de tendência central e de dispersão. As variáveis qualitativas foram analisadas através de frequências absolutas e relativas. Recorreu-se ao teste qui-quadrado de ajuste para analisar a distribuição do número de casos ao longo dos meses do ano. As diferenças de distribuição entre variáveis categóricas foram analisadas com o teste qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher, de acordo com o tamanho da amostra. Foi utilizado o teste T-Student para a comparação de variáveis quantitativas com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para comparar variáveis quantitativas sem distribuição normal. O nível de significância estatística considerado foi $p<0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos neste período de estudo 86 casos de meningite a EV, correspondentes a 86 doentes.

Foi observado um maior número de casos no sexo masculino (n=51; 59,3%). A idade variou entre 6 dias e 16 anos e 10 meses, sendo a mediana 74,0 meses (AIQ 124,1). Quanto à distribuição por grupo etário, 14 (16,3%) eram RN, 23 (26,7%) tinham idade inferior a 3 meses e 24 (27,9%) eram adolescentes. A distribuição por grupo etário está descrita na **Figura 1**.

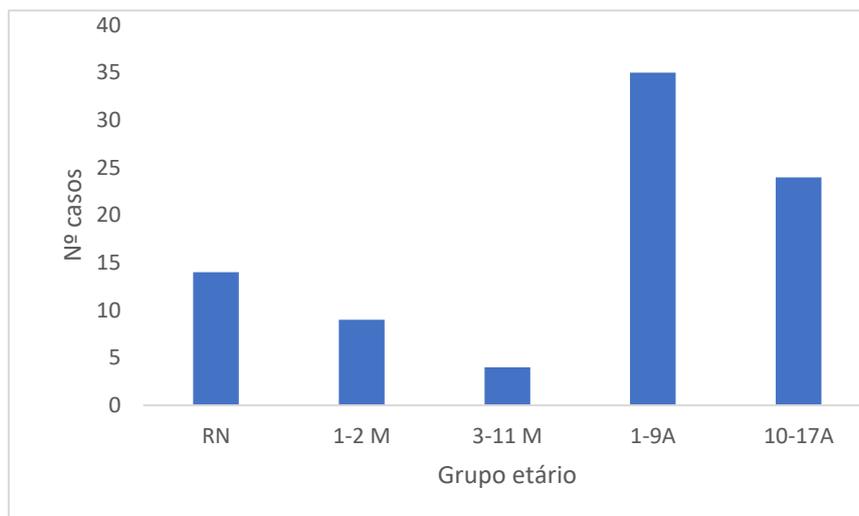


Figura 1. Distribuição de casos de meningite EV por grupo etário (n=86). Legenda: A-anos, M- meses, RN- recém-nascido.

Verificou-se uma variabilidade no número anual de casos, com uma mediana de 7 casos/ano, com um máximo de 19 casos em 2014 e 2018 e um mínimo de zero casos no ano de 2020. A distribuição anual de casos está descrita na **Figura 2**.



Figura 2. Distribuição anual de casos de meningite EV (n=86).

Foi possível observar um maior número de casos nos meses de Verão, tendo sido contabilizados metade do total de casos (n=43) nos meses de junho a agosto, tal como descrito na **Figura 3**.

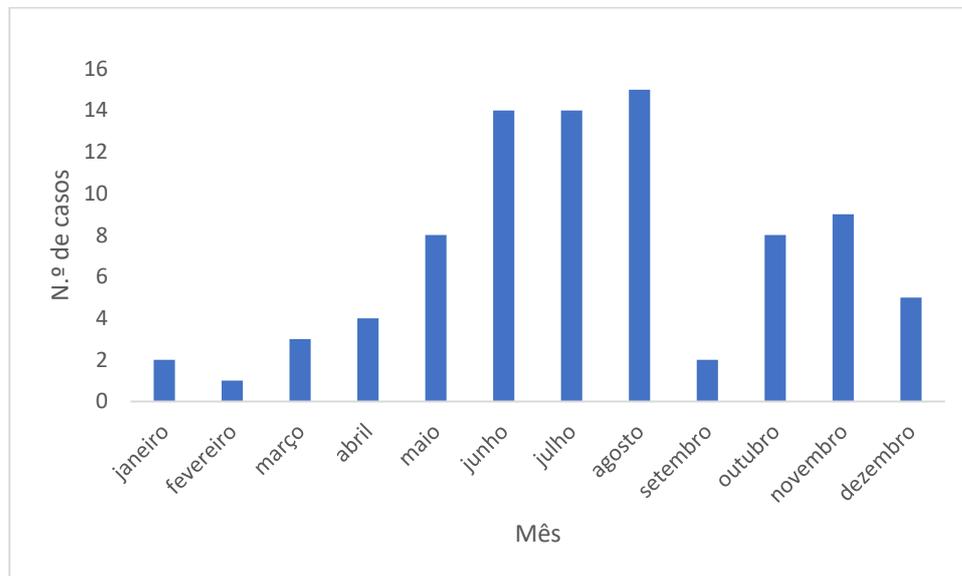


Figura 3. Distribuição de casos de meningite EV ao longo dos meses do ano (n=86).

Em relação às manifestações clínicas, a febre foi o sintoma mais comum, identificada em 80,2% (n=69) dos doentes, seguida de manifestações neurológicas - fotofobia, presença de sinais meníngeos, alteração da consciência em 67,4% (n=58).

As manifestações neurológicas foram registadas em apenas 15% (4/27) dos lactentes e em 92% (54/59) das crianças mais velhas, embora sem diferença estatisticamente significativa (p=0,31).

Apresentaram manifestações gastrointestinais 41,9% (n=36), maioritariamente diarreia; e exantema 14,0% (n=12). A tríade febre, manifestações neurológicas e gastrointestinais foi identificada em 29% (n=25) dos doentes.

Em relação à análise do LCR, em 78 casos (91%) foi possível analisar simultaneamente toda a citoquímica. Tiveram LCR considerado normal para a idade 7 casos (9%).

A glicorráquia (n=81) apresentou um valor médio de 3,1 +/- 0,7 mmol/L. Em 53 casos (65%) foi possível determinar o ratio glicorráquia/glicémia, sendo que em 12 casos (23%) era inferior a 0,5. Na nossa amostra, a média do ratio glicorráquia/glicémia foi de 0,6.

A proteinorráquia (n= 80) apresentou um valor mediano de 46 g/L (AIQ 32,4), com um total de 33 casos (41%), quatro dos quais RN, a apresentar valores elevados para a idade.

Em relação à celularidade (n=79), a mediana dos valores foi 78 células/campo (AIQ 168). Apresentavam valores superiores ao normal para a idade 66 casos (84%). Em 71 casos foi possível obter informação sobre o predomínio de células: 34,1% mononucleares e 16,5% polimorfonucleares.

O valor mediano da pCr foi de 1 mg/dl (AIQ 2,0), tendo 19 casos valores superiores a 2 mg/dl, dos quais um era RN, enquanto a PCT teve um valor médio de 0,15 ng/ml (AIQ 0,1) com uma

mediana de 0,09 ng/dl, tendo três casos apresentado valores acima de 0,5 ng/ml, dos quais dois eram RN.

Realizaram antibioterapia 30% dos doentes (n=24), dos quais 10 RN. Verificou-se uma tendência de aumento da prescrição nos últimos anos do estudo embora não estatisticamente significativa (23% vs 32%, p=0.0054). Nenhum dos 86 casos analisados apresentou cultura do LCR ou hemocultura positiva.

O tempo de internamento foi em média de $2,8 \pm 3,1$ dias.

O tempo de follow-up dependeu da data do diagnóstico e variou entre o mínimo de 12 meses e o máximo de 11 anos. Registaram-se oito casos (9%) em que houve necessidade de re-internamento, na quase totalidade dos casos por síndrome pós-punção lombar.

Nenhum dos doentes avaliados apresentou sequelas. Um caso com diagnóstico de meningite EV em 2019, no primeiro mês de vida, foi referenciado para a consulta de risco biológico, mantendo ainda seguimento e apresentando diagnóstico de atraso de linguagem.

DISCUSSÃO

Neste estudo, retrospectivo, com análise de 10 anos, foram incluídas 86 crianças e adolescentes com meningite a EV. A meningite EV afetou todos os grupos etários, com particular atingimento dos primeiros meses de vida, sendo que cerca de 30% dos doentes tinham uma idade igual ou inferior a três meses. Este resultado é corroborado pela literatura que mostra que a meningite por EV é mais prevalente em crianças com idades inferiores a um ano.(11,12)

Ao longo dos anos identificamos uma grande variabilidade na distribuição de casos, nomeadamente zero casos em 2020, um caso em 2021 e 19 casos em 2014 e 2018. O reduzido número de casos em 2020 e 2021 (n=1) é revelador do impacto da pandemia COVID19 na circulação de muitos outros vírus, com redução drástica tal como já foi descrito em vários países do mundo.(13–15)

Existiu uma maior concentração de casos durante os meses mais quentes do ano, com 50% dos casos a serem diagnosticados entre junho e agosto. Este achado é congruente com diferentes estudos que indicam que a meningite por EV é mais comum nos meses de Verão.(11,16–18)

Tal informação poderá ser particularmente útil na suspeição diagnóstica de meningite EV em casos em que a sintomatologia clínica é reduzida ou menos típica.

À data do diagnóstico todas as crianças apresentavam sintomas, sendo o mais frequente a febre seguida das manifestações neurológicas e gastrointestinais. A tríade febre, manifestações neurológicas e gastrointestinais foi identificada em 29% dos casos. O exantema que poderá ser uma pista para o diagnóstico de EV apenas foi registado em 14% dos casos.

A prevalência elevada de sintomas neurológicos como sonolência, cefaleias e fotofobia é consistente com diversos estudos de meningite EV, no entanto está dependente da idade, tal como demonstrado no nosso estudo. Estes sintomas estão muitas vezes ausentes em crianças abaixo dos 12 meses com meningite EV, facto que deverá ser tido em conta na avaliação diagnóstica deste grupo etário.

O método *gold-standard* para o diagnóstico de meningite a EV é atualmente a PCR para EV no LCR, que foi positiva na totalidade dos casos da nossa amostra.

É importante salientar que em apenas em 7 casos a citoquímica completa (glicorráquia, proteinorráquia e celularidade) do LCR foi totalmente normal, o que comprova a importância da disponibilidade da PCR na confirmação diagnóstica destes casos. Provavelmente a ausência de alteração dos parâmetros do LCR prendeu-se com a precocidade da sua avaliação, embora tal não tenha sido alvo de análise.

Como referido previamente a maioria dos casos apresentava alterações da citoquímica do LCR, sendo a mais frequente a pleocitose (84%), seguida do aumento da proteinorráquia (41%) e

apenas 23% apresentaram um valor diminuído da glicorráquia. Em relação à celularidade verificamos que cerca de 16,5% dos casos apresentaram predomínio de polimorfonucleares, que habitualmente se associa a infecções bacterianas.

Tal como esperado no contexto de uma infecção viral a análise dos marcadores de infecção sistêmica, tal como a pCr e a PCT, mostraram na maioria dos casos valores normais/baixos. (19)

Um dado importante avaliado foi a prescrição de antibiótico, sendo que 27,9% dos doentes realizaram antibioterapia após avaliação diagnóstica. Para uma análise mais detalhada da prescrição antibiótica, foi analisada a prescrição nos primeiros cinco anos do estudo versus os últimos cinco anos, tendo-se verificado uma tendência de aumento da utilização de antibióticos embora não estatisticamente significativa.

Apesar do uso de antibióticos não ser o tratamento para a meningite EV, muitas vezes são utilizados nas primeiras horas devido à dificuldade do diagnóstico diferencial com meningites bacterianas. Durante o decurso do estudo verificou-se que a informação da positividade da PCR para EV no LCR foi registada nas primeiras horas após a realização da punção lombar, no entanto optou-se por manutenção da terapêutica com antibiótico até resultado de culturas negativas. Não se registou nenhum caso de cultura positiva para bactérias.

No nosso estudo o tempo de follow-up variou entre um mínimo de 12 meses e um máximo de 11 anos, dependendo da data do diagnóstico. Em nenhum caso foram identificadas sequelas.

Destacamos um caso identificado com diagnóstico de meningite EV no primeiro mês de vida, que mantém seguimento vários anos após diagnóstico em consulta de Neurodesenvolvimento, apresentando atualmente diagnóstico de perturbação da linguagem.

Salientamos que este follow-up foi analisado com recurso ao processo clínico, tendo sido registadas as observações quer em serviço de urgência quer em consulta de especialidade, e não foi objeto de avaliação presencial.

Apesar da maioria dos estudos que analisaram sequelas de meningite por EV terem obtido resultados semelhantes, a literatura recente não é completamente esclarecedora sobre qual o seguimento, se algum, deverá ser realizado após meningite EV. Algumas séries mostram que a meningite EV nos primeiros meses de vida poderá não ser tão benigna como anteriormente se pensava. A avaliação anos após o diagnóstico, utilizando testes validados e avaliação por neuroimagem, mostrou alterações na área da comunicação e da motricidade, sugerindo os autores seguimento em consulta especializada durante os primeiros anos após meningite EV. (9,10,20–22)

Com base no nosso estudo sugerimos a criação de um protocolo específico de seguimento de meningite viral e sobretudo meningite a EV no primeiro ano de vida na nossa instituição de forma a avaliar prospetivamente a existência de sequelas no neuro-desenvolvimento.

CONCLUSÃO

O nosso estudo contribuiu para uma melhor caracterização da epidemiologia, clínica e evolução dos casos de crianças com meningite EV com confirmação por PCR no LCR. Analisou os casos ao longo de 10 anos, incluindo o período pandémico e teve um período de follow-up até 11 anos.

A meningite EV foi frequente no primeiro ano de vida. Na nossa amostra a evolução e o prognóstico em todos os casos foi favorável.

Os resultados obtidos poderão ser úteis para melhorar o diagnóstico, terapêutica e seguimento destas crianças. Sugerindo-se a realização de um protocolo de orientação para a meningite EV.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Dr. Gustavo Januário pela prontidão com que abraçou este projeto e me guiou ao longo deste trabalho. Uma nota de apreço pela simpatia e conhecimento que me disponibilizou.

Em segundo lugar, um sincero obrigado à Dra. Patrícia Mação pelo tempo disponibilizado indispensável para a realização deste projeto.

Em terceiro lugar, um sincero obrigado à Professora Doutora Guiomar Oliveira por ter aceitado este tema.

Ao meu tio, Hugo Soares, pela dedicação, pragmatismo e orientação que tornaram possível a realização deste projeto.

Aos meus pais, pelo apoio inalcançável manifestado, não só na realização deste trabalho, mas principalmente ao longo de todo o curso.

Aos meus amigos por todo o apoio durante o percurso, especialmente à Helena, pelo carinho e compreensão que me ajudaram nesta jornada.

REFERÊNCIAS

1. Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review. Vol. 398, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2019. p. 176–83.
2. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: Current issues in diagnosis and treatment. Vol. 30, *Current Opinion in Infectious Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 248–56.
3. Jubelt B, Lipton HL. Enterovirus/Picornavirus infections. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. p. 379–416.
4. de Crom SCM, Rossen JWA, van Furth AM, Obihara CC. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. Vol. 175, *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag; 2016. p. 1023–9.
5. Chuang YY, Huang YC. Enteroviral infection in neonates. Vol. 52, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Ltd; 2019. p. 851–7.
6. Zhang M, Wang H, Tang J, He Y, Xiong T, Li W, et al. Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2021 Dec 1;21(1).
7. Ko Y, Jeon W, Chae MK, Yang H, Lee J. Clinical characteristics of enteroviral meningitis without pleocytosis in children: A retrospective single center observational study in the Republic of Korea. *BMC Pediatr*. 2019 Sep 14;19(1).
8. Pires FR, Franco ACBF, Gilio AE, Troster EJ. Comparison of enterovirus detection in cerebrospinal fluid with Bacterial Meningitis Score in children. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017 Apr 1;15(2):167–72.
9. Chang LY, Huang LM, Shur-Fen Gau S, Wu YY, Hsia SH, Fan TY, et al. Neurodevelopment and Cognition in Children after Enterovirus 71 Infection *Abstract* [Internet]. Vol. 356, *N Engl J Med*. 2007. Available from: www.nejm.org
10. Hu Y, Jiang L, Peng HL. Clinical analysis of 134 children with nervous system damage caused by enterovirus 71 infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015 Jul 4;34(7):718–23.
11. Li W, Zhang X, Chen X, Cheng YP, Wu YD, Shu Q, et al. Epidemiology of childhood enterovirus infections in Hangzhou, China. *Virology*. 2015 Apr 14;12(1).
12. Erickson TA, Munoz FM, Troisi CL, Nolan MS, Hasbun R, Brown EL, et al. microorganisms The Epidemiology of Meningitis in Infants under 90 Days of Age in a Large Pediatric Hospital. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030526>
13. Ojetti V, Covino M, Brigida M, Petruzzello C, Saviano A, Migneco A, et al. Non-covid diseases during the pandemic: Where have all other emergencies gone? *Medicina (Lithuania)*. 2020 Oct 1;56(10):1–10.
14. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020 Aug 1;21(8):1023–34.

15. Arolas HPI, Vidal-Alaball J, Gil J, López F, Nicodemo C, Saez M. Missing diagnoses during the covid-19 pandemic: A year in review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 2;18(10).
16. Erickson TA, Munoz FM, Troisi CL, Nolan MS, Hasbun R, Brown EL, et al. microorganisms The Epidemiology of Meningitis in Infants under 90 Days of Age in a Large Pediatric Hospital. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030526>
17. Pons-Salort M, Oberste MS, Pallansch MA, Abedi GR, Takahashi S, Grenfell BT, et al. The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Mar 20;115(12):3078–83.
18. Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: An epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):308–18.
19. Mintegi S, García S, Martín MJ, Durán I, Arana-Arri E, Livana Fernandez C, et al. Clinical Prediction Rule for Distinguishing Bacterial From Aseptic Meningitis [Internet]. Available from: www.aappublications.org/news
20. Bucci S, Coltella L, Martini L, Santisi A, De Rose DU, Piccioni L, et al. Clinical and Neurodevelopmental Characteristics of Enterovirus and Parechovirus Meningitis in Neonates. *Front Pediatr*. 2022 May 20;10.
21. Ai J, Xie Z, Liu G, Chen Z, Yang Y, Li Y, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: A multicentre prospective study. *BMC Infect Dis*. 2017 Jul 14;17(1).
22. Kadambari S, Braccio S, Ribeiro S, Allen DJ, Pebody R, Brown D, et al. Enterovirus and parechovirus meningitis in infants younger than 90 days old in the UK and Republic of Ireland: a British Paediatric Surveillance Unit study. *Arch Dis Child*. 2019 Jun 1;104(6):552–7.