



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica

MARIANA PIRES DOS SANTOS

EFEITOS DA CAFEÍNA COMO TRATAMENTO PARA APNEIA DA
PREMATURIDADE NA UTI NEONATAL

Araraquara, SP
2024

MARIANA PIRES DOS SANTOS

**EFEITOS DA CAFEÍNA COMO TRATAMENTO PARA APNEIA DA
PREMATURIDADE NA UTI NEONATAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutico(a) Bioquímico(a).

Orientador(a): Profa. Dra. Cleopatra da Silva Planeta

Araraquara, SP

2024

S237e Santos, Mariana Pires dos.
Efeitos da cafeína como tratamento para apneia da
prematuridade na UTI neonatal / Mariana Pires dos Santos. –
Araraquara, 2024.
42 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia
Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Cleopatra da Silva Planeta.

1. Cafeína. 2. Apneia. 3. UTI neonatal. I. Planeta, Cleopatra da
Silva, orient. II. Título.

MARIANA PIRES DOS SANTOS

**EFEITOS DA CAFEÍNA COMO TRATAMENTO PARA APNEIA DA
PREMATURIDADE NA UTI NEONATAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), Araraquara, para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Data da defesa: 09/12/2024

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Cleopatra da Silva Planeta
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) - Campus de Araraquara

Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos
UNESP – Campus de Araraquara

Prof. Dr. Marcelo Tadeu Marin
UNESP – Campus de Araraquara

Prof. Dr. Cauê Benito Scarim
UNESP – Campus de Araraquara

Prof. Dr. Daniela Baptista de Souza
UNESP – Campus de Araraquara

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais, por todos os sacrifícios que foram necessários para que um dia eu pudesse ter o privilégio de me formar em uma universidade pública.

Ao meu irmão, ao meu companheiro e a todas as pessoas que cruzaram o meu caminho e de alguma forma me apoiaram neste percurso.

A Bacteria pelos amigos que fiz, pelos momentos de descontração e pelas experiências que tive, permitindo que esses anos fossem mais leves.

À esta universidade, o corpo docente, direção e a administração por me mostrar o caminho do ensino superior.

À minha orientadora Profa. Dra. Cleopatra da Silva Planeta pela orientação para além deste trabalho.

À todos, o meu muito obrigado.

RESUMO

A apneia da prematuridade é um dos diagnósticos mais comuns em recém nascidos prematuros. Praticamente todos os recém-nascidos com menos de 28 semanas de gestação têm sintomas relacionados com a apneia da prematuridade. O citrato de cafeína é o fármaco de escolha para o tratamento da apneia da prematuridade e também se constitui entre os 10 medicamentos mais prescritos nas UTIs Neonatal. Apesar disso, as evidências ainda são limitadas quanto a segurança e o potencial de efeitos adversos da cafeína no desenvolvimento neurológico e comportamental infantil. Entendendo as dificuldades acerca desse tema, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa reunindo os resultados do uso da cafeína na UTI neonatal para o tratamento da apneia da prematuridade com foco nos efeitos no desenvolvimento neurológico e comportamental. Para o desenvolvimento deste trabalho foram incluídos estudos como o CAP trial, que foi um grande ensaio clínico randomizado e multicêntrico, com o objetivo de investigar os possíveis riscos e benefícios, de curto e longo prazo, do tratamento com cafeína. Após analisar os aspectos históricos, a farmacodinâmica e farmacocinética da cafeína, seu uso na apneia da prematuridade e os seus efeitos no desenvolvimento neurológico e comportamental, observa-se que a cafeína teve resultados positivos imediatos na grande maioria das vezes, ajudando na estimulação bronco-pulmonar permitindo a liberação mais cedo da ventilação mecânica e da necessidade do oxigênio nos prematuros. Contudo, ainda existem controvérsias acerca da dosagem e do momento certo para introduzir o tratamento com a cafeína.

Palavras-chave: cafeína; apneia; UTI neonatal.

ABSTRACT

Apnea of prematurity is one of the most common diagnoses in premature newborns. Virtually all newborns under 28 weeks of gestation have symptoms related to apnea of prematurity. Caffeine citrate is the drug of choice for the treatment of apnea of prematurity and is also among the 10 most prescribed drugs in neonatal ICUs. Despite this, evidence is still limited as to the safety and potential adverse effects of caffeine on infant neurological and behavioral development. Understanding the difficulties surrounding this topic, the aim of this paper is to carry out a narrative review gathering the results of the use of caffeine in the neonatal ICU for the treatment of apnea of prematurity, focusing on the effects on neurological and behavioral development. Studies such as the CAP trial, which was a large randomized, multicenter clinical trial aimed at investigating the possible short and long-term risks and benefits of caffeine treatment, were included in the development of this work. After analyzing the historical aspects, the pharmacodynamics and pharmacokinetics of caffeine, its use in apnea of prematurity and its effects on neurological and behavioral development, it can be seen that caffeine has had immediate positive results in the vast majority of cases, helping with broncho-pulmonary stimulation and allowing earlier release from mechanical ventilation and the need for oxygen in premature infants. However, there are still controversies about the dosage and the right time to introduce caffeine treatment.

Keywords: caffeine; apnea; neonatal ICU.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura molecular da Cafeína.....	18
Figura 2 – Incidência e Resolução da Apneia.....	25

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	16
3. METODOLOGIA	17
4. DESENVOLVIMENTO	18
4.1 Cafeína	18
4.1.1 História da Cafeína	19
4.1.2 Farmacocinética	20
4.1.3 Farmacocinética em Recém Nascidos	21
4.1.4 Farmacodinâmica	22
4.2 Uso da cafeína na apneia da prematuridade	24
4.3 Efeitos da cafeína no desenvolvimento neurológico e comportamental	28
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE A – Hospitais e Pesquisadores do CAP (Caffeine for Apnea of Prematurity) Trial	47

1. INTRODUÇÃO

A gravidez é um evento resultante da fecundação do óvulo pelo espermatozoide, habitualmente, ocorre dentro do útero e é responsável pela geração de um novo ser. A duração completa da gestação é entre 37 e 42 semanas. Bebês prematuros são aqueles que nascem antes de 37 semanas de gestação e podem ser agrupados em: “prematuros extremos”, quando o nascimento ocorre antes das 28 semanas; prematuros “intermediários”, que nascem entre 28 e 34 semanas; “prematuros tardios”, que nascem entre 34 até 37 semanas. Em torno de 15 milhões de crianças nascem prematuras todos os anos ao redor do mundo: 1 em cada 10 nascimentos. No Brasil, em torno de 340 mil bebês nascem prematuros todo ano, o equivalente a 931 por dia ou 6 prematuros a cada 10 minutos. Mais de 12% dos nascimentos no país acontecem antes da gestação completar 37 semanas, o dobro do índice de países europeus. Quanto mais prematuro for o bebê, mais imaturos serão os seus órgãos e maior será o risco de complicações, especialmente aqueles nascidos antes de 34 semanas de gestação. Porém, devido ao avanço da tecnologia e da assistência prestada nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais, a sobrevivência desses bebês tem aumentado muito nas últimas décadas (Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), 2021).

A apneia da prematuridade é um dos diagnósticos mais comuns em recém-nascidos prematuros. Sua incidência, gravidade e duração dos episódios são inversamente relacionados com a idade gestacional e o peso ao nascimento. Praticamente todos os recém-nascidos prematuros com menos de 28 semanas de gestação têm sintomas relacionados com a apneia da prematuridade, diminuindo para cerca de 20% às 34 semanas e <10% para além das 34 semanas de gestação. Além disso, observa-se que em torno de 25% de todos os prematuros com peso abaixo de 1800g têm pelo menos um episódio de apneia. (Portaria SES-DF Nº 422/2023; Barrington; Finer, 1991; Eichenwald, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A apneia da prematuridade é caracterizada por pausa respiratória superior a 20 segundos, ou entre 10 e 15 segundos se acompanhada de bradicardia (frequência cardíaca < 100 batimentos/minuto), cianose ou queda de saturação de oxigênio e palidez (Martin *et al.*, 2004). Os episódios de apneia que ocorrem nas primeiras 72 horas de vida geralmente resultam de asfixia perinatal, infecções, hemorragia intracraniana, hipotermia, obstrução de vias aéreas, convulsões e outras lesões do sistema nervoso central. Por outro lado, a apneia da prematuridade raramente

manifesta-se antes de 48 horas de vida e sua incidência está diretamente relacionada à idade gestacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A apneia pode ser causada por cessação do ritmo respiratório central, obstrução das vias aéreas ou uma combinação de ambos. Assim, três tipos principais de apneia foram descritos: i) apneia central - caracterizada pela cessação de esforços inspiratórios na ausência de obstrução das vias aéreas, ii) apneia obstrutiva - observada quando o recém-nascido tenta respirar contra a via aérea superior obstruída e iii) apneia mista - quando os esforços inspiratórios são obstruídos, geralmente após períodos de apneia central (Martin *et al.*, 2004). Acredita-se que a apneia da prematuridade seja resultado da imaturidade dos mecanismos de controle respiratório (por ex. sensibilidade reduzida ao CO₂ e hipóxia), bem como resposta protetora exacerbada (fechamento laríngeo) à estimulação laríngea. A apneia é o indicador sintomático mais evidente de controle imaturo da respiração, sendo bradicardia ou dessaturação de oxigênio (hipoxemia) consequências comuns de apneias prolongadas (Erickson *et al.*, 2021).

A apneia da prematuridade, normalmente se resolve com o tempo e com o aumento da maturidade do sistema respiratório do neonato. No entanto, a apneia e a consequente hipóxia crônica intermitente podem ter efeitos a longo prazo, incluindo aumento do risco de mortalidade infantil, comprometimento do desenvolvimento neurológico e retinopatia da prematuridade (Poets *et al.*, 2015).

Vários autores sugeriram associação entre os dias de hospitalização com apneia e piores resultados de desenvolvimento neurológico aos três anos de acompanhamento (incluindo deficiência visual e auditiva), que era independente de outras variáveis, incluindo sexo e tempo total de internação hospitalar (Di fiore *et al.*, 2010; Di fiore *et al.*, 2012; Janvier *et al.*, 2004). Da mesma forma, Pillekamp *et al.*, (2007) observaram relação entre a resolução tardia da apneia e maior apneia diária com pior resultado de desenvolvimento neurológico aos 13 meses de idade.

Não há consenso sobre quando iniciar a terapia para apneia da prematuridade, mas geralmente, o tratamento é indicado quando os episódios são recorrentes, não se resolvem espontaneamente ou com estimulação mínima e estão associados a bradicardia ou hipoxemia. Várias terapias não farmacológicas têm sido defendidas para o tratamento da apneia da prematuridade, mas usualmente, a primeira linha de terapia é a administração de uma metilxantina, mais especificamente a cafeína (Erickson *et al.*, 2021).

A cafeína é um dos fármacos mais prescritos em medicina neonatal. Stark et al (2022) investigaram a utilização de medicamentos em 363 unidades de terapia intensiva neonatal nos EUA e verificaram que a cafeína era a terceira substância mais prescrita, sendo precedida pela ampicilina e gentamicina. No Brasil o citrato de cafeína, comercializado como Peyona®, é licenciado para apneia da prematuridade e também se constitui em um dos medicamentos mais prescritos nas UTIs Neonatal (Peyona, 2021; Vieira et al., 2021). Contudo, as evidências quanto à segurança e potenciais efeitos adversos no desenvolvimento neurológico e comportamental da criança ainda são limitadas.

2. OBJETIVOS

As metilxantinas, especialmente a cafeína, vem sendo usadas como estimulantes do centro respiratório na UTI neonatal há muitos anos, seus efeitos tem se mostrado benéficos no tratamento da apneia da prematuridade, contudo os efeitos a longo prazo seguem pouco investigados pelas limitações aos estudos clínicos nessa faixa etária. Considerando as dificuldades acerca desse tema, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa reunindo os resultados do uso da cafeína na UTI neonatal para o tratamento da apneia da prematuridade com foco nos efeitos no desenvolvimento neurológico e comportamental a curto e longo prazo.

3. METODOLOGIA

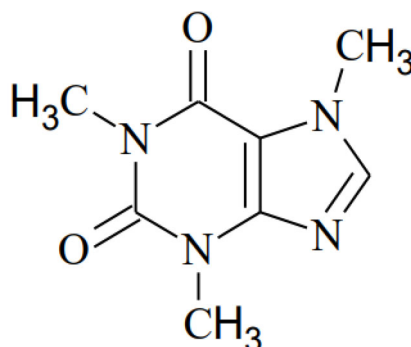
O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa acerca do uso da cafeína na UTI neonatal, onde abordaremos (1) a caracterização dos aspectos históricos, (2) farmacodinâmica e farmacocinética da cafeína; (3) uso da cafeína na apneia da prematuridade; (4) efeitos da cafeína no desenvolvimento neurológico e comportamental; (5) considerações finais.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e PubMed, utilizando as palavras-chave: cafeína (caffeine); apneia da prematuridade (apnoea of prematurity); metilxantinas (methylxanthines); neurodesenvolvimento (neurodevelopment). Os artigos incluídos estão nos idiomas: português ou inglês, foram publicados nos últimos 51 anos (1973 a 2024) e estão disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Conteúdos complementares também foram incluídos a partir da pesquisa em portais oficiais do Ministério da Saúde e de Sociedades Científicas e Profissionais.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Cafeína

Figura 1: Estrutura molecular da Cafeína



Fonte: ANVISA, 2019

A Cafeína (3,7-di-hidro-1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6-diona) de forma molecular ($C_8H_{10}N_4O_2$) é encontrada na forma de pó branco ou cristais aciculares brancos e brilhantes, sublima facilmente sob a ação do calor e sua forma hidratada é eflorescente ao ar; é moderadamente solúvel em água e álcool etílico, e apresenta uma faixa de fusão (5.2.2): 235 °C a 239 °C (ANVISA, 2019).

A cafeína é um alcaloide purínico do grupo das metilxantinas (1,3,7-trimetilxantina), nessa classe também se encontram a teobromina e a teofilina. Essas substâncias são classificadas farmacologicamente como psicoestimulantes (Nehlig *et al.*, 1992; ANVISA, 2019).

Os fármacos psicoestimulantes são substâncias que aumentam a atividade psíquica e motora, eles produzem euforia, elevação do humor, do estado de alerta, do foco e redução da fadiga e do apetite. Entre as três metilxantinas, a cafeína é o estimulante mais potente, seguida pela teofilina, enquanto a teobromina se mostra quase isenta de ação estimulante. A cafeína foi identificada em mais de 60 espécies de plantas e segundo a história muitas dessas plantas vêm sendo consumidas desde o período Paleolítico. Nos últimos anos, a sua ingestão é feita principalmente sob a forma de café e chá, mas também sob a forma de cacau, nozes de cola e da própria cafeína. Para além das suas fontes naturais, a cola e os refrigerantes do mesmo tipo contêm, desde antes do início do século XX, pequenas quantidades de cafeína como componente de sabor (Barone; Roberts, 1996).

4.1.1 História da Cafeína

Existem diversos mitos sobre a descoberta das propriedades estimulantes do café. Um dos mais conhecidos conta que há milhares de anos na Etiópia, Kaldi, um pastor de cabras que cuidava do seu rebanho nas colinas em redor de um mosteiro nas margens do Mar Vermelho, teria percebido os efeitos estimulantes dos grãos de café observando suas cabras que mastigavam o que ele pensou serem cerejas vermelhas dos arbustos que ali cresciam. Um monge do mosteiro observou o seu comportamento, levou algumas das cerejas para o mosteiro, torrou-as e preparou-as e experimentou a bebida nos seus irmãos. O resultado foi que eles acabaram por ficarem mais alertas durante as longas orações noturnas. Embora a história de Kaldi seja um mito, a Etiópia segue até hoje sendo um dos maiores produtores de café do mundo (Smith, 1985).

A palavra “café” deriva da palavra árabe “quahweh” que, segundo alguns, era um termo poético designado ao vinho. Uma vez que o vinho é proibido aos muçulmanos estritos, o nome foi mudado para o café e, através do seu equivalente turco kahweh, tornou-se *café* (francês), *caffè* (italiano), *kaffee* (alemão), *koffie* (neerlandês) e *coffee* (inglês), e o latim *Coffea* para o género botânico. Na Abissínia (antigo nome dado à nação que hoje é conhecida como Etiópia), o café é designado por *bun* e a bebida por *bunchung*; estas palavras estão na origem do alemão *Bohn* e do inglês *bean* (Smith, 1985).

O Brasil entrou no campo através de um oficial brasileiro que, durante uma visita à Guiana Francesa em 1727, recebeu uma planta escondida num ramo de flores, como sinal de afeto da mulher do governador. Este foi o início do império do café do Brasil, que atualmente detém a supremacia na produção mundial de café (Smith, 1985). Sendo cultivado inicialmente na cidade de Belém no estado do Pará. Nos anos seguintes, foi levado para o Maranhão e para o Rio de Janeiro, onde foi cultivado para consumo doméstico; levado para terras da Serra do Mar, chegou ao Vale do Paraíba por volta de 1820, onde encontrou a “terra roxa”, solo rico para os cafezais, de São Paulo foi para Minas Gerais, Espírito Santo e Paraná. Hoje o Brasil é um dos maiores produtores e exportadores de café do mundo (Associação Brasileira da Indústria de Café (ABIC), 2021).

As metilxantinas são as substâncias farmacologicamente ativas com consumo mais difundido no mundo. São constituintes químicos de várias bebidas alimentícias ou estimulantes não alcoólicas, como café (*Coffea arabica* e *Coffea canephora*), chá-da-índia (*Camellia sinensis*), erva-mate (*Ilex paraguariensis*), guaraná (*Paullinia cupana*) e cacau (*Theobroma cacao*) (Simões *et al.*, 2017).

A cafeína foi isolada em 1819, pelo químico Friedlieb Ferdinand Runge, (Muehlbacher *et al.*, 2020). A primeira síntese total de cafeína foi realizada por Emil Fischer no ano de 1895 (González-Calderón *et al.*, 2015).

Em 1930 as metilxantinas foram introduzidas na terapêutica, desde então esses fármacos vêm sendo prescritos para condições como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, bem como apneia da prematuridade, devido aos seus efeitos estimulantes do sistema nervoso central e efeitos broncodilatadores (Muehlbacher *et al.*, 2020).

4.1.2 Farmacocinética

Quando administrada pela via oral a cafeína é rápida e quase completamente absorvida no trato gastrointestinal, isso se reflete em praticamente 100% de biodisponibilidade, em torno de 20% da cafeína é absorvida no estômago enquanto os 80% restantes são absorvidos no intestino. A cafeína também é absorvida pela mucosa oral. Após a ingestão, quase 99% da cafeína é absorvida e atinge o pico da concentração plasmática em aproximadamente 1 hora após o consumo e a meia-vida da cafeína no sangue é de 3 a 6 horas (Reddy *et al.*, 2024).

A cafeína sofre minimamente o efeito de metabolização hepática de primeira passagem. A cafeína tem farmacocinética linear de tal forma que doses crescentes de ingestão resultam em aumento proporcional das concentrações de cafeína no plasma. Uma vez absorvida, cerca de 10% a 30% da cafeína liga-se reversivelmente às proteínas plasmáticas, como a albumina. As moléculas livres são distribuídas extensa e rapidamente pelos diferentes tecidos do organismo. O volume médio de distribuição da cafeína é estimado em 0,7 L/kg de peso corporal (Reddy *et al.*, 2024). A cafeína atravessa facilmente as membranas celulares, incluindo a barreira hematoencefálica e a barreira placentária (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

A cafeína é metabolizada no fígado por meio do sistema citocromo P450 pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP2E1, sendo a primeira predominante, resultando em três

metabólitos principais: paraxantina (1,7-dimetilxantina, 84%), teobromina (1,7-dimetilxantina, 12%) e teofilina (1,3-dimetilxantina, 4%) (Tassaneeyakul et al., 1994). Esses metabólitos ainda serão decompostos para uratos através de reações de desmetilação e oxidação adicionais no fígado, e cerca de 3% da cafeína ingerida é excretada na sua forma inalterada (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

4.1.3 Farmacocinética em Recém Nascidos

Assim como em adultos, a absorção gastrointestinal da cafeína em recém-nascidos é rápida, sendo que o leite materno e a alimentação com fórmulas não interferem na sua absorção, as concentrações terapêuticas são atingidas de 30 a 60 minutos após administração oral. A cafeína pode ser administrada por via parenteral sem nenhum ajuste de dose. Em neonatos prematuros o tempo de meia-vida da cafeína é prolongado, cerca de 100 horas (Aranda; Beharry, 2020).

O metabolismo da cafeína é significativamente menor nas quatro semanas pós-natal em comparação aos adultos, de acordo com o perfil farmacocinético em recém-nascidos isso está relacionado à baixa atividade das isoenzimas CYP1A2 e CYP2E1 durante esse período pós-natal, a atividade dessas enzimas aumentam gradativamente a partir da quarta semana de vida (Grosso; Bracken, 2005; Tsutsumi, 2001).

Como mencionado anteriormente, em adultos, menos de 3% da cafeína administrada é excretada na sua forma inalterada, enquanto em neonatos 85% da cafeína administrada é excretada na sua forma inalterada pela urina, o que explica a sua depuração plasmática extremamente lenta e a sua meia-vida prolongada (Aranda; Beharry, 2020).

Num amplo artigo de revisão Aranda & Beharry (2020) sintetizam os estudos farmacocinéticos fundamentais para a determinação do regime posológico da cafeína para o tratamento da apneia do neonato prematuro. Segundo esses autores, um dos primeiros estudos para determinação da dose de cafeína, incluiu 32 neonatos prematuros com apneia da prematuridade que receberam dose intravenosa ou oral única do medicamento; foram utilizadas duas doses de manutenção: $11,2 \pm 1,5$ mg/kg/dia que gerou concentrações plasmáticas de 22,5 a 84,2 mg/L (média: 45,3 mg/L). Os parâmetros farmacocinéticos calculados nesse estudo foram: Volume de distribuição (AVd) - $0,916 \pm 0,070$ L/kg; $t_{1/2}$ plasmático - $102,9 \pm 17,9$ h; constante de

taxa de eliminação (Kel) - $0,009 \pm 0,001$ /hora; depuração (Cl) $8,9 \pm 1,5$ mL/kg/hora. Foi demonstrado ainda que a cafeína administrada pela via oral, foi rapidamente absorvida atingindo concentrações plasmáticas de 6–10 mg/L dentro de 30 minutos a 2 horas após uma dose de 10 mg/kg. Uma dose diária de manutenção de 2,5 mg/kg/dia de cafeína produziu concentrações plasmáticas variando de 7,4 a 19,4 mg/L (média = 13,7 mg/L) e foi associado ao aumento impulso inspiratório e redução de apneia. Esses resultados foram confirmados em outros estudos e a partir deles foi recomendada a dose de ataque de 10 mg/kg de cafeína base (20 mg/kg de citrato de cafeína) por via intravenosa ou oral seguida por uma dose diária de manutenção de 2,5 mg/kg/dia de cafeína base (5 mg/kg/dia de citrato de cafeína) para o tratamento da apneia da prematuridade e esse regime de dosagem é adotado até os dias de hoje.

4.1.4 Farmacodinâmica

As metilxantinas tem ação estimulante no sistema nervoso central e também causam relaxamento da musculatura lisa dos brônquios e são utilizadas como broncodilatadores em várias doenças respiratórias (Welsh et al., 2010). A cafeína possui diferentes alvos bioquímicos e vários mecanismos através dos quais exerce seus efeitos: 1) Antagonismo dos receptores de adenosina; 2) Inibição da enzima fosfodiesterase; 3) Liberação de cálcio das reservas intracelulares; e 4) Antagonismo dos receptores GABA-A. Esses mecanismos são concentração dependentes. Assim, em doses baixas ou moderadas (0.4 - 6 mg/kg) de cafeína predomina o antagonismo do receptor de adenosina; em doses mais elevadas (7 - 10 mg/kg) a inibição da fosfodiesterase e doses altas (200 mg/kg) causam a mobilização de cálcio intracelular. O antagonismo dos receptores GABA-A ocorre em doses tóxicas de cafeína (Fredholm et al., 1999; Reddy et al., 2024).

Muitos dos efeitos da cafeína parecem ser atribuídos ao antagonismo competitivo dos receptores de adenosina. A adenosina é um neuromodulador que se assemelha estruturalmente à cafeína. Os efeitos sedativos leves que ocorrem quando a adenosina ativa determinados subtipos de receptor desse modulador podem ser antagonizados pela cafeína (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

Fisiologicamente a adenosina causa broncoconstrição, dessa forma, o antagonismo dos receptores da adenosina está relacionado ao efeito broncodilatador da cafeína (Welsh et al., 2010). Esse antagonismo dos receptores de adenosina,

principalmente dos receptores A1 e A2A, parece o mecanismo de ação mais importante da cafeína. Esses receptores são estimulados fisiologicamente pela adenosina, que tem alta afinidade pelos receptores A1 e baixa afinidade pelo subtipo A2. A adenosina regula várias funções fisiológicas, alterando as concentrações celulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Os receptores A1 são acoplados à proteína G inibitória (Gi), dessa forma, a interação da adenosina com esse receptor inibe a adenilato ciclase e isso diminui a concentração de AMPc intracelular. Os receptores A2 por sua vez são acoplados à proteína G estimulatória (Gs) de tal forma que quando a adenosina se liga ao receptor A2A, a adenilato ciclase será estimulada e isso aumenta a concentração de AMPc intracelular. Este aumento nos níveis de AMPc pode desencadear diversas respostas metabólicas, cardiovasculares e neuronais (Reddy et al., 2024).

Além de antagonista dos receptores de adenosina, a cafeína e seus metabólitos são inibidores competitivos fracos da enzima fosfodiesterase. Essa enzima é responsável pela conversão enzimática do ATP em AMPc, gerando assim um acúmulo de AMP cíclico. A inibição da enzima causa acúmulo de AMPc. Isto resultará em um aumento na duração da ação do AMPc. O AMPc é um segundo mensageiro intracelular crucial em diversas cascatas de transdução de sinal. O monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), além de ser um mensageiro intracelular, regula muitas funções, incluindo a contração e o relaxamento do músculo liso (Welsh et al., 2010).

Além dos dois mecanismos descritos acima, existe um terceiro, no qual, a cafeína em altas doses, aumenta as concentrações de cálcio intracelular. Existem algumas estruturas conhecidas como receptores de rianodina sensíveis à cafeína, que formam uma classe de canais de cálcio intracelulares encontrados em várias formas em músculos e neurônios, esses canais são mediadores da liberação de cálcio intracelular. Assim a cafeína mobiliza o cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático por meio da ativação dos canais do receptor de rianodina (RyR2). A cafeína induz a liberação de Ca^{2+} reduzindo o limiar para a ativação luminal de Ca^{2+} do canal RyR2, no entanto, o cálcio citosólico aumenta a afinidade do RyR2 pela cafeína, sugerindo que a ativação do canal RyR2 depende do Ca^{2+} livre em ambos os lados do canal (Kumar; Lipshultz, 2019; Mcphersonx et al., 1991).

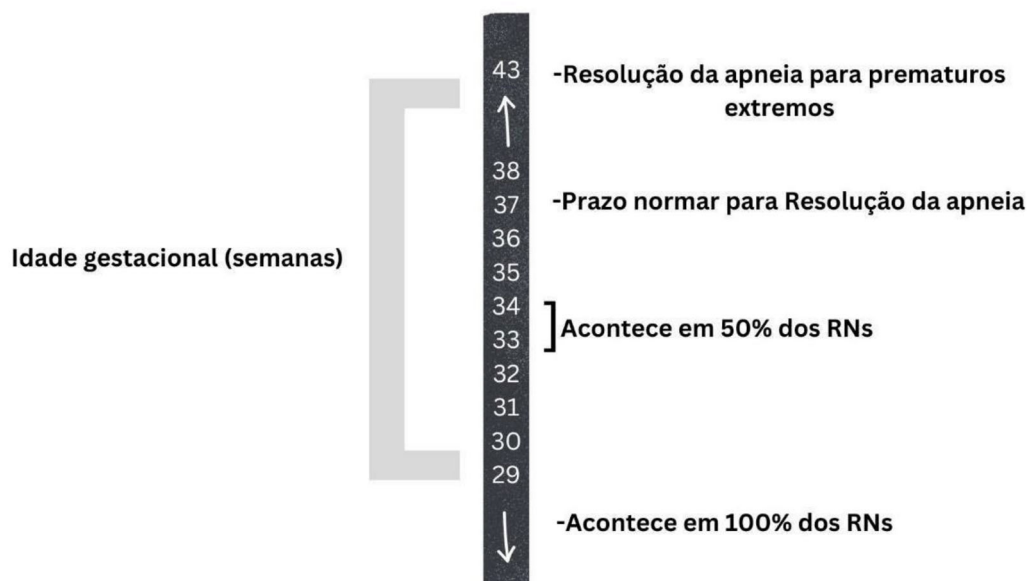
Como já descrito anteriormente a cafeína faz parte do grupo de estimulantes do sistema nervoso, seus efeitos mais notáveis são a melhoria na performance

cognitiva e psicomotora que incluem: melhora do estado de alerta, da capacidade de concentração, do desempenho em tarefas simples, da vigilância auditiva, do tempo de retenção visual e diminuição da sonolência e do cansaço. A busca por esses efeitos é frequente quando um indivíduo escolhe por tomar uma xícara de café. O consumo moderado de cafeína não parece, de um modo geral, acarretar riscos para a saúde. Porém, doses elevadas podem induzir efeitos negativos tais como taquicardia, palpitações, insônia, ansiedade, tremores, dores de cabeça e náuseas (Alves *et al.*, 2009). É importante destacar os benefícios do uso da cafeína na UTI neonatal para o tratamento da apneia da prematuridade que está relacionada à sua ação broncodilatadora e estimulante respiratória.

4.2 Uso da cafeína na apneia da prematuridade

A apneia da prematuridade é caracterizada por pausa respiratória superior a 20 segundos, ou entre 10 e 15 segundos se acompanhada de bradicardia (frequência cardíaca < 100 batimentos/minuto), cianose ou queda de saturação de oxigênio e palidez. A apneia aparece geralmente entre o 2º e o 3º dia de vida dos prematuros que estão em respiração espontânea ou em pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), tornando-se mais evidente com 2 a 3 semanas de vida. Estatísticas apontam que a apneia está presente em 50% dos prematuros que nascem entre 33 a 34 semanas e em 100% daqueles com idade gestacional inferior a 28 semanas. A resolução geralmente ocorre em torno de 37 semanas nos prematuros que nasceram com 28 semanas ou mais. Nos prematuros extremos, é comum persistir até 43 semanas de idade (Portaria SES-DF N° 422/2023; Martin *et al.*, 2004).

Figura 2: Incidência e Resolução da Apneia



Fonte: Elaborado pela autora.

O suporte respiratório mecânico e a ventilação não invasiva como, por exemplo, a pressão positiva contínua nas vias aéreas desempenham um papel importante no apoio a crianças com apneia da prematuridade. Atualmente, as intervenções farmacológicas são o tratamento de escolha fazendo uso das metilxantinas, em particular da cafeína (Williamson; Poorun; Hartley, 2021).

Porém, um longo caminho precisou ser percorrido para que hoje a cafeína esteja entre os 10 medicamentos mais utilizados na UTI neonatal (Stark *et al.*, 2022; Vieira *et al.*, 2021). Como descrito anteriormente, desde 1930 as metilxantinas vem sendo usadas como estimulantes respiratórios, presumivelmente por aumentar a sensibilidade ao CO₂, mas foi na década de 70 que elas começaram a ser utilizadas no tratamento da apneia da prematuridade, após o primeiro estudo observacional de no qual foi possível mostrar a prevenção completa de eventos cianóticos em nove de 10 neonatos apneicos tratados com aminofilina (um complexo da teofilina com etilenodiamina que libera prontamente a teofilina no organismo) (Kuzemko; Paala, 1973). Ainda em meados da década de 70 a cafeína foi introduzida para o tratamento da apneia da prematuridade nos Hospitais Universitários McGill para produzir “respirogênese” farmacológica, evitando assim a necessidade de intubação e ventilação mecânica em neonatos prematuros com episódios de apneia recorrentes

que não responderam à estimulação tátil (Aranda; Beharry, 2020). Embora a maioria dos estudos demonstrem que a cafeína cause resultados clínicos importantes, os poucos estudos que compararam a cafeína com outras metilxantinas, observaram pouca ou nenhuma diferença na mortalidade, displasia broncopulmonar e duração da internação hospitalar. Além disso, faltam evidências dos efeitos da cafeína em comparação com outras metilxantinas no desenvolvimento a longo prazo (Moresco *et al.*, 2023). Mesmo diante desses fatos, o citrato de cafeína, dentre as metilxantinas, é o fármaco mais utilizado para o tratamento da apneia da prematuridade, essa escolha pode justificar-se pelo seu tempo mais longo de meia-vida, maior índice terapêutico e menor necessidade de monitoramento das concentrações plasmáticas (Eichenwald, 2016; Stark, *et al.*, 2022).

O padrão de tratamento farmacológico utilizado atualmente consiste na administração precoce da cafeína desde o primeiro dia de vida para todos os neonatos com alto risco de suporte invasivo, que incluem os prematuros com idade gestacional < 30 semanas e/ou peso nascimento < 1.250g, independente de suporte ventilatório ou não; aqueles com idade gestacional entre 30 a 32 semanas que tenham apneia, e os que estão em suporte não invasivo ou que se preparam para extubação nas próximas 24h; e prematuros com idade gestacional entre 32 a 34 semanas que apresentem quadro de apneia. Enquanto os prematuros com idade gestacional acima de 34 semanas ou com malformações do sistema nervoso central não devem receber a terapia precoce com cafeína (Portaria SES-DF Nº 422/2023).

No Brasil o medicamento Peyona®, que consiste numa solução de 20mg/mL de citrato de cafeína para administração oral ou infusão intravenosa, é registrado para o uso no tratamento da apneia primária de prematuros (PEYONA, 2021). Também está descrito no Guia Magistral Hospitalar como a formulação de citrato de cafeína deve ser preparada por farmácias magistrais para os fins de prestarem os serviços de preparação dessa formulação para hospitais que tiverem interesse (Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), 2021).

A dose de citrato de cafeína aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da apneia da prematuridade é de 20 mg/kg (equivalente a 10 mg/kg de cafeína base) e 10 mg/kg por dose (equivalente a 5 mg/kg de cafeína base) uma vez por dia, respectivamente. O objetivo é atingir um nível sanguíneo terapêutico de 5 a 25 mg/L de cafeína em bebês com menos de 32 semanas de idade (Abdel-Hady *et al.*, 2015). O regime posológico recomendado no Brasil consiste em uma dose de

ataque de 20 mg/kg de citrato de cafeína (que corresponde a 10 mg/kg de cafeína base) seguida de uma dose diária de manutenção de 5 mg/kg (que corresponde a 2,5 mg/kg de cafeína base) em prematuros nascidos entre 28 e 33 semanas de gestação. Este regime de dosagem gera concentrações dentro da faixa terapêutica recomendada de 5–25 µg/mL. De acordo com a bula do medicamento Peyona®, a dose de ataque de 20 mg de citrato de cafeína por kg do peso corporal deve ser administrada por infusão intravenosa lenta durante 30 minutos sob supervisão médica. Após um intervalo de 24 horas, as doses de manutenção de 5 mg por kg do peso corporal podem ser administradas por infusão intravenosa lenta durante 10 minutos a cada 24 horas. Alternativamente, as doses de manutenção de 5 mg/Kg (citrato de cafeína) de peso corporal podem ser administradas por administração oral, por meio de um tubo nasogástrico a cada 24 horas (PEYONA 2021). Puia-Dumitrescu et al (2019) em colaboração com “Best Pharmaceuticals for Children Act–Pediatric Trials Network Steering Committee” “Pediatric Trials Network” nos EUA demonstraram a segurança de doses de manutenção de até 10 mg/kg/dia em prematuros extremos e por períodos mais longos do que o recomendado na bula dos medicamentos.

Bruschettini et al., (2023) num amplo trabalho de revisão da Cochrane Database of Systematic Reviews, avaliaram se doses elevadas de cafeína, em comparação com a dosagem padrão poderiam diminuir a mortalidade antes da alta hospitalar; melhorar o desenvolvimento a longo prazo (entre os 18 e os 24 meses de idade e entre os 3 e os 5 anos). Os autores tinham como objetivo verificar também se doses elevadas de cafeína estavam associadas a quaisquer efeitos indesejáveis. Dos 1089 artigos resultantes da pesquisa bibliográfica, sete foram incluídos na metanálise após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Nesses artigos há um total de 894 prematuros. Nos grupos de altas doses, a dose de ataque variou de 30 mg/kg(citrato de cafeína) a 80 mg/kg(citrato de cafeína) e as doses de manutenção variaram de 12 mg/kg(citrato de cafeína) a 30 mg/kg(citrato de cafeína). Os autores concluem que altas doses de cafeína em prematuros, com ou em risco de apresentarem quadros de apneia da prematuridade, pode ter pouco ou nenhum efeito na redução mortalidade antes da alta hospitalar ou nos efeitos adversos (taquicardia, agitação ou intolerância alimentar) da cafeína. Ainda de acordo com Bruschettini et al., (2023) não está claro se altas doses de cafeína melhoram deficiências importantes do neurodesenvolvimento ou diminuem a duração da internação hospitalar, nenhum

estudo relatou o resultado "mortalidade ou deficiência grave de desenvolvimento neurológico" em crianças de 18 a 24 meses e de 3 a 5 anos.

Como descrito anteriormente a cafeína é um antagonista competitivo dos receptores de adenosina A1 e A2A, sendo que o receptor A1 é o principal receptor inibitório da ativação de neurônios pós-sinápticos em resposta à hipóxia. Ao bloquear esses receptores, a cafeína aumenta a quimiossensibilidade central ao CO₂ e gera uma resposta respiratória mais ativa (Williamson; Poorun; Hartley, 2021).

Resumindo as ações farmacológicas da cafeína na apneia da prematuridade também incluem: aumento da sensibilidade ao dióxido de carbono; estimulação do centro respiratório; aumento do tônus muscular esquelético; melhora na contratilidade diafragmática; aumento da ventilação minuto; aumento da taxa metabólica; e aumento do consumo de oxigênio (Abdel-Hady *et al.*, 2015).

4.3 Efeitos da cafeína no desenvolvimento neurológico e comportamental

A adenosina preserva os níveis cerebrais de ATP e protege as células cerebrais durante a hipóxia e a isquemia (Schmidt *et al.*, 2006), como a cafeína é normalmente prescrita a prematuros até atingirem a idade de 34 a 35 semanas, a exposição ocorre num período crítico, gerando um risco potencial de efeitos a curto e longo prazo no neurodesenvolvimento.

Vários estudos foram realizados com o objetivo de avaliar os riscos da exposição precoce à cafeína a curto e longo prazo. Dentre esses destaca-se o “The Caffeine for Apnoea of Prematurity (CAP) trial”, que foi um grande ensaio clínico randomizado e multicêntrico, concebido e conduzido por Schmidt e colaboradores com o objetivo de investigar os possíveis riscos e benefícios, de curto e longo prazo, do tratamento com cafeína (Muehlbacher *et al.*, 2020). Para atingir os objetivos, os investigadores acompanharam o grupo observando diferentes desfechos, durante a internação, e nas idades de 18 a 21 meses, 5 anos e 11 anos. Em seguida apresentaremos os resultados obtidos ao longo dos anos.

No ano de 2006, Schmidt e colaboradores publicaram os primeiros resultados do primeiro estudo CAP trial. Dos 5.292 candidatos em potencial, após aplicados os critérios de exclusão, 3.286 candidatos foram excluídos por algum dos seguintes 7 motivos: 1) presença de características dismórficas ou anomalias congênitas que poderiam afetar a expectativa de vida ou o desenvolvimento neurológico; 2) baixa

probabilidade de que estivessem disponíveis a longo prazo; 3) tratamento prévio com uma metilxantina; 4) Por razões desconhecidas; 5) Não foi submetido a aleatorização; 6) impossibilidade de se obter o consentimento ou 7) Não foram abordados (Schmidt et al., 2006). Por mais que alguns dos critérios de exclusão possam parecer duvidosos, como os motivos 4, 5 e 7, precisamos entender que por se tratar de estudo multicêntrico que contou com cerca de 36 hospitais de diversos países, isso torna ainda mais difícil manter o controle e o padrão em todos os centros de pesquisa. Todos os hospitais que participaram do CAP Trial estão listados no Apêndice A.

Os 2006 neonatos incluídos no estudo foram agrupados aleatoriamente em dois grupos que receberam citrato de cafeína ou placebo (solução salina) até a que a terapia medicamentosa para apneia da prematuridade não fosse mais necessária. Neonatos com peso ao nascer de 500 a 1250 g eram elegíveis para este estudo se seus médicos os considerassem candidatos à terapia com cafeína durante os primeiros 10 dias de vida. A mediana da idade na randomização foi de três dias. As indicações para o uso de cafeína eram para prevenir ou tratar a apneia e para facilitar a remoção de tubo endotraqueal. Uma dose de ataque, intravenosa, de 20 mg de citrato de cafeína por kg de peso corporal ou um volume equivalente de solução salina, foi seguido por uma dose diária de manutenção de 5 mg/kg; a dose de manutenção diária poderia ser aumentada para o máximo de 10 mg/kg, caso as apneias persistissem (Schmidt et al., 2006).

Os resultados mostraram que a cafeína reduziu significativamente a frequência da displasia broncopulmonar. Dos 963 neonatos que receberam cafeína e que estavam vivos com 36 semanas de idade, 350 (36,3 %) receberam oxigênio suplementar, em comparação com 447 dos 954 neonatos (46,9%) do grupo placebo. As taxas de morte antes da primeira alta, os sinais ultrassonográficos de lesão cerebral e presença de enterocolite necrosante não diferiram significativamente entre os dois grupos. Nas primeiras três semanas após a randomização, os neonatos que receberam cafeína ganharam menos peso do que aqueles do grupo placebo. Contudo, quatro a seis após a randomização não foram observadas diferenças significativas no ganho de peso entre os grupos. Os perímetros encefálicos médios nos dois grupos permaneceram semelhantes durante as seis semanas de acompanhamento. Os autores observaram ainda que os neonatos do grupo cafeína tinham probabilidade significativamente menor de serem submetidos a terapia, particularmente às cirurgias, para fechar o canal arterial patente, do que os neonatos

do grupo de controle. Além disso, o tratamento da apneia da prematuridade com cafeína reduziu significativamente a displasia broncopulmonar em neonatos com peso muito baixo ao nascer (Schmidt et al., 2006).

Um segundo estudo foi conduzido por Schmidt et al. (2007) com o objetivo de investigar se a terapêutica com cafeína para a apneia da prematuridade seria capaz de alterar a taxa de sobrevivência sem gerar incapacidade de desenvolvimento neurológico na idade de 18 a 21 meses. O desfecho primário foi a morte antes da idade de 18 meses ou a sobrevivência com um ou mais dos seguintes fatores: paralisia cerebral, atraso cognitivo, perda de audição com necessidade de amplificação e cegueira bilateral. Os autores observaram que a cafeína melhorou significativamente a taxa de sobrevivência sem incapacidade de desenvolvimento neurológico na idade de 18 a 21 meses; 1.869 participantes continuaram no estudo, sendo 937 do grupo cafeína e 932 do grupo placebo. Dos 937 neonatos no grupo cafeína, 377 (40,2%) morreram ou sobreviveram com incapacidade de desenvolvimento neurológico, em comparação com 431 dos 932 neonatos (46,2%) que receberam placebo. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na taxa de morte antes dos 18 meses de idade. As taxas de surdez e cegueira bilateral foram baixas e também não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. No entanto, o tratamento com cafeína em comparação com o placebo reduziu significativamente a incidência de paralisia cerebral (4,4% no grupo cafeína x 7,3% grupo placebo) e de atraso cognitivo (33,8% no grupo cafeína x 38,3% grupo placebo).

No ano de 2012, Schmidt e colaboradores retornam com um acompanhamento de 5 anos, no qual 1640 dos 2006 participantes originais (84,9%) tinham dados adequados para uma nova avaliação aos cinco anos de idade. Os desfechos analisados foram: morte antes dos cinco anos ou sobrevivência com um ou mais das seguintes condições: deficiência motora, deficiência cognitiva, problemas de comportamento, saúde geral precária, perda auditiva grave e cegueira bilateral (Schmidt, 2012). Das 833 crianças que receberam cafeína, 176 (21,1%) morreram ou sobreviveram com pelo menos uma deficiência, em comparação com 200 das 807 crianças (24,8%) que receberam placebo. As taxas de deficiência motora, deficiência cognitiva grave, problemas de comportamento, mau estado geral de saúde, cegueira e surdez não foram significativas entre os dois grupos. Duas crianças de cada grupo morreram entre a idade de 18 meses e cinco anos. Uma análise secundária mostrou evidências de melhora na função motora associada à terapia com cafeína. Um total

de 1419 crianças foram submetidas a testes cognitivos bem sucedidos em ambos os momentos. As taxas de deficiências cognitivas moderadas e graves foram muito mais baixas aos cinco anos do que aos 18 meses. A linha de regressão ajustada sugere que, em média, uma criança com um Índice de Desenvolvimento Mental de 70 aos 18 meses tinha um QI de escala completa que era quase 20 pontos mais elevado aos cinco anos (Schmidt, 2012).

Em resumo, o acompanhamento aos 5 anos mostrou que os benefícios da terapia neonatal com cafeína na taxa de sobrevivência sem incapacidade aos 18 meses foram atenuados durante o desenvolvimento da criança. As taxas de déficit cognitivo foram muito mais baixas aos cinco anos do que aos 18 meses, sugerindo que o atraso cognitivo durante o segundo ano de vida pode não ser um resultado duradouro após o nascimento prematuro (Schmidt, 2012).

Como forma de dar um desfecho a uma história de 11 anos, Schmidt et al., (2017) retornaram com novas variáveis acerca das preocupações do uso da cafeína na apneia neonatal, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência da cafeína sobre o desempenho acadêmico, função motora e comportamento aos 11 anos após o primeiro estudo em 2006. A janela-alvo para as avaliações foi o ano entre 11º e o 12º aniversário. Os participantes, as suas famílias e todos os clínicos e investigadores envolvidos nos cuidados dos participantes e nas avaliações dos seus resultados não tinham conhecimento das designações aleatórias neonatais para o tratamento com cafeína ou placebo. O resultado primário para o presente estudo de acompanhamento foi a incapacidade funcional em pelo menos um dos seguintes três desfechos: desempenho acadêmico, capacidades motoras e comportamento. O mau desempenho acadêmico foi definido como uma ou mais pontuações padrão inferiores a 70 nos 4 subtests do “Wide Range Achievement Test-4” que inclui: compreensão de frases, leitura de palavras, ortografia e cálculo matemático. As capacidades motoras (destreza manual, pontaria e captura, e equilíbrio) foram medidas com a “Movement Assessment Battery for Children-Second Edition (Movement ABC-2)”. As pontuações totais padrão correspondentes ao percentil 05 ou menos foram definidas como deficiência motora. Todos os resultados dos testes padronizados foram baseados na idade cronológica da criança (Schmidt, 2012).

Das 1226 crianças que participaram do acompanhamento aos cinco anos, 920 (76,5%) estavam aptas para o acompanhamento aos 11 anos. Das 457 crianças que tinham sido aleatoriamente designadas para receber cafeína, 145 (31,7%) estavam

funcionalmente comprometidas aos 11 anos de idade; das 463 crianças que tinham sido aleatoriamente designadas para receber placebo, 174 (37,6%) estavam funcionalmente afetadas aos 11 anos de idade. As taxas de mau desempenho acadêmico em um ou mais de quatro subtestes foram 14,4% no grupo cafeína contra 13,2% do grupo placebo; as taxas de problemas de comportamento foram de 10,9% no grupo cafeína contra 8,3% do grupo placebo. Os resultados foram semelhantes entre o grupo que recebeu cafeína e o grupo que recebeu placebo. No entanto, a cafeína foi associada a uma redução significativa do risco de perturbações motoras em comparação com o placebo (19,7% grupo cafeína contra 27,5% grupo placebo) (Schmidt et al., 2017).

Apenas 50 das 220 crianças com perturbações motoras tinham paralisia cerebral. As melhorias na gravidade da paralisia cerebral e na frequência de utilização de dispositivos de assistência à mobilidade entre aqueles que receberam terapia neonatal com cafeína não foram significativas. As taxas de cegueira e surdez não diferiram significativamente entre os dois grupos. Trinta e duas crianças receberam um diagnóstico de perturbação do espectro do autismo, 21 no grupo da cafeína e 11 no grupo do placebo. As percentagens de pontuações elevadas no Questionário de Comunicação Social, sugestivas de perturbação do espectro do autismo, foram semelhantes nos dois grupos. Três crianças eram dependentes de oxigênio suplementar e quatro crianças utilizavam sonda de alimentação. A altura, o peso e o perímetro encefálico eram comparáveis nos dois grupos e estavam dentro dos limites aceitáveis para as idades das crianças (Schmidt et al., 2017).

A conclusão dos resultados alcançados foi que a terapêutica neonatal com cafeína não reduziu significativamente a taxa combinada de perturbações funcionais, mas foi associada a uma taxa reduzida de perturbações motoras aos 11 anos de idade em crianças com muito baixo peso no momento do nascimento. Assim, de acordo com Schmidt et al., (2017), quando prescrita nas doses utilizadas neste ensaio, a terapia com cafeína para a apneia da prematuridade é eficaz e segura até a idade escolar.

O trabalho de Schmidt e colaboradores foi pioneiro e até hoje é referência quando se trata da utilização de cafeína para o tratamento da apneia da prematuridade. Contudo, outros estudos foram surgindo ao longo dos anos e apesar de poucos, foram capazes de apresentar resultados interessantes.

Lodha et al., conduziu um estudo no ano de 2018, que avaliou o efeito da duração do consumo de cafeína no neurodesenvolvimento a longo prazo (aos três

anos de idade) em prematuros nascidos com peso $\leq 1.250\text{g}$, com o objetivo de entender qual tempo de tratamento apresentaria melhores resultados. Foram acompanhados 448 neonatos que receberam a primeira dose de cafeína ainda na primeira semana de vida, eles foram acompanhados dos 18 meses aos três anos de idade. As doses de cafeína também foram similares às de outros estudos: a dose de ataque foi de 10 mg/kg (cafeína base), seguido de uma dose de manutenção de 2.5 mg/kg a 5 mg/kg a cada 24 horas. Nesse estudo os 448 prematuros foram divididos em 3 grupos: a) Interrupção prematura (14 dias ou menos) da cafeína (ECC); b) Interrupção intermediária (15 a 30 dias) da cafeína (ICC) e c) Interrupção tardia (mais do que 30 dias) da cafeína (LCC) (Lodha et al., 2018).

Dos 508 neonatos aptos, 448 (88,2%) completaram as visitas durante os 3 anos do estudo, e foram divididos: ECC ($n = 139$), ICC ($n = 122$), e LCC ($n = 187$). A síndrome do desconforto respiratório (SDR) ocorreu em 82% dos neonatos do grupo ICC, em comparação com 92,5% no grupo LCC. O grupo ICC também teve menor probabilidade de ser diagnosticado com displasia broncopulmonar (DBP) (37%) ou retinopatia da prematuridade (ROP) (5,3%) do que os grupos ECC (DBP = 58,2%, ROP = 19,3%) e LCC (DBP = 49,1%, ROP = 9,1%). O grupo ICC teve a menor permanência hospitalar com uma média de 65 dias. O total de dias de ventilação e oxigênio suplementar foi o menor no grupo ICC, com média de oito e 39 dias respectivamente (Lodha et al., 2018). Os autores concluíram que a duração intermediária do consumo de cafeína, de 15 a 30 dias após o nascimento (ICC), foi associada aos melhores resultados clínicos em prematuros com peso corporal $\leq 1.250\text{ g}$. A duração do consumo de cafeína em prematuros não está associada a resultados adversos de longo prazo aos três anos de idade (Lodha et al., 2018).

Marcus et al., (2014) trouxe uma nova questão: as metilxantinas são estimulantes do sistema nervoso central, portanto poderia existir a possibilidade de a cafeína interferir a longo prazo no sono dos prematuros submetidos a terapia para o tratamento da apneia neonatal?. Em seu estudo o objetivo foi avaliar se a administração de cafeína a prematuros resultaria em alterações a longo prazo na arquitetura do sono e na respiração durante o sono. Os métodos utilizados para acompanhar o sono das crianças foram: actigrafia e polissonografia realizadas durante o período de duas semanas. A actigrafia é uma técnica validada para medir o sono versus vigília com base no movimento, utilizando um dispositivo semelhante a um relógio de pulso, e foi utilizada principalmente para avaliar a qualidade e a

quantidade de sono durante a vida quotidiana normal. O actígrafo foi usado no pulso não dominante. Além disso, os indivíduos foram submetidos a uma noite de polissonografia ambulatoria, sem supervisão. O objetivo principal da polissonografia era detectar condições médicas relacionadas com o sono, como a síndrome da apneia obstrutiva do sono, e não a qualidade do sono, uma vez que a qualidade do sono pode ser afetada pela instrumentação. Foram monitorizados o eletroencefalograma, o eletro-oculograma e o eletromiograma. Os resultados indicaram que não houve qualquer efeito a longo prazo da terapia com cafeína no prematuro nas medidas objetivas ou subjetivas do sono nas crianças em idade escolar, também não houve diferença na qualidade ou quantidade do sono na actigrafia entre as crianças expostas à cafeína em comparação àquelas expostas ao placebo. O uso de cafeína neonatal para a apneia da prematuridade demonstrou diminuir a morbidade em neonatos, sendo por isso amplamente utilizado em UTIs neonatais. Este estudo demonstrou que a terapia com cafeína para o tratamento da apneia da prematuridade não tem efeitos a longo prazo na qualidade ou quantidade do sono, nem em condições patológicas durante o sono, como a apneia obstrutiva do sono. Todos os resultados apresentados ajudam a dissipar as preocupações sobre os efeitos a longo prazo da cafeína no sono (Marcus et al., 2014).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao decorrer deste trabalho definimos o que é apneia da prematuridade, apresentamos a sua incidência, as complicações, os protocolos de tratamento com cafeína, descrevemos também estudos clínicos randomizados que buscavam mostrar a segurança e eficácia desse tratamento.

Os estudos apresentados aqui, em especial o CAP Trial, foram além do imaginável para a época, conseguindo aprovar o protocolo perante aos conselhos de ética em pesquisa de todos os centros clínicos que participaram do estudo, obtendo o consentimento informado por escrito de um dos pais ou responsável, para um grupo de 2006 prematuros. A equipe de pesquisadores foi capaz de realizar um estudo clínico randomizado de alta complexidade envolvendo mais de 30 hospitais ao redor do mundo, conseguindo ainda acompanhar parte significativa dessas crianças até os 11 anos de idade.

A muito tempo os ensaios clínicos randomizados (ECRs), vem sendo considerados o padrão-ouro para relatar intervenções terapêuticas e quando cuidadosamente desenhados serão capazes de fornecer as melhores evidências disponíveis, neste contexto o estudo CAP Trial foi de extrema importância para mostrar as evidências de efetividade e segurança do uso da farmacoterapia com cafeína para o tratamento da apneia da prematuridade.

Em conjunto com outros trabalhos foi demonstrado que a cafeína produz resultados positivos imediatos na grande maioria das vezes, ajudando na estimulação bronco-pulmonar permitindo a liberação mais cedo da ventilação mecânica e da necessidade do oxigênio nos prematuros. Incluindo diferentes distúrbios que foram também testados como a incidência de surdez e uma piora da coordenação motora.

Os estudos que acompanham as crianças com 3, 5 e 12 anos mostram ainda que os efeitos adversos sobre o neurodesenvolvimento, funções motoras e cognitivas e sobre o sono são mínimos, demonstrando a segurança da cafeína a longo prazo.

Registaram-se grandes melhorias na compreensão e no tratamento da apneia da prematuridade nos últimos 40 anos, e o ensaio CAP é ilustrativo do impacto positivo que estas melhorias podem ter sobre os resultados do neurodesenvolvimento de crianças nascidas prematuramente.

O papel do Farmacêutico clínico se faz de extrema importância no âmbito do tratamento da apneia, uma vez que o Farmacêutico clínico visa estabelecer uma relação de cuidado centrada no paciente, desenvolve ações para a promoção, proteção e recuperação da saúde, participa ativamente na formulação e no acompanhamento da farmacoterapia, realiza intervenções farmacêuticas, conhece as informações constantes no prontuário do paciente, prescreve no âmbito de sua competência profissional, acompanha a adesão dos pacientes ao tratamento, e realiza ações para a sua promoção. Sendo sem dúvidas o profissional mais importante para adesão e a execução adequada do tratamento. Além de também orientar a equipe médica sobre o citrato de cafeína e ainda ser capaz de traduzir o conhecimento de forma mais leve para educar e orientar as famílias.

Embora a cafeína desempenhe um papel fundamental no tratamento da Apneia da Prematuridade, se tratando de um grupo tão vulnerável como os recém nascidos prematuros, estudos clínicos randomizados de cunho duplo-cego são extremamente difíceis de serem realizados e por esse motivo houve grande dificuldade na busca de evidências para esse trabalho. Esse obstáculo também impede que outros desfechos para o tratamento com a cafeína para a apneia da prematuridade como as implicações das interações medicamentosas que podem ocorrer em um ambiente de UTI neonatal, mas também os efeitos cardiovasculares que podem acontecer, uma vez que as metilxantinas são classificadas como psicoestimulantes. Por esses e outros motivos se faz necessário sempre buscar alternativas medicamentosas e também investir no desenvolvimento de novos fármacos que possam ter um perfil ainda mais seguro que a cafeína.

REFERÊNCIAS

ABDEL-HADY, H.; NASEF, N.; v, A. E.; NOUR, I. Caffeine therapy in preterm infants. **World J Clin Pediatr**, Mansoura, v. 4, n. 4, p. 81-93, Nov. 2015. DOI: 10.v/wjcp.v4.i4.81. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637812/pdf/WJCP-4-81.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia brasileira. 6. ed.** Brasília: ANVISA, 2019. p. 293–3. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmaceuticos-e-especialidades-ate-2a-errata-p-pdf-com-capa.pdf>. Acesso em: 12 maio 2023.

ALVES, R. C.; CASA, S.; OLIVEIRA, B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade? **Química Nova**, Porto, v. 32, n. 8, p. 2169–2180, Set. 2009. DOI: 10.1590/S0100-40422009000800031. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/T5Fz97sh8ywywPKZhHXwWbc/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 mar. 2024.

ARANDA, J. V.; BEHARRY, K. D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, [S. l.], v. 25, n. 6, p. 101183, Dez. 2020. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101183. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293242/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE CAFÉ (ABIC). **A Expansão do café no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: ABIC, c2021. Disponível em: <https://www.abic.com.br/tudo-de-cafe/a-expansao-do-cafe-no-brasil/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS (ANFARMAG). **Guia Magistral Hospitalar**. São Paulo: ANFARMAG, 2021. 90 p. Disponível em: <https://areadoassociado.anfarmag.org.br/downloads/Guia-Magistral-Hospitalar.pdf>. Acesso em: 22 set. 2024.

BARONE, J. J.; ROBERTS, H. R. Caffeine consumption. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.] v. 34, n. 1, p.119–129, Jan. 1996. DOI: 10.1016/0278-6915(95)00093-3. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0278691595000933>. Acesso em: 12 out 2024.

BARRINGTON, K.; FINER, N. The Natural History of the Appearance of Apnea of Prematurity. **Pediatric Research**, Alberta, v. 29, n. 4, p. 372–375, Apr. 1991. DOI: 10.1038/pr.1991.72500. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1852531/>. Acesso em: 23 set. 2024.

BECKER, A. B.; SIMONS, K. J.; GILLESPIE, C. A.; SIMONS, F. E. R. The Bronchodilator Effects and Pharmacokinetics of Caffeine in Asthma. **N Engl J Med.**,

[S. I.], v. 310, n. 12, p. 743–746, Mar. 1984. DOI: 10.1056/NEJM198403223101202. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6700656/>. Acesso em: 19 abr. 2023.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS). **17/11 – Dia Mundial da Prematuridade: “Separação Zero: Aja agora! Mantenha pais e bebês prematuros juntos”** | **Biblioteca Virtual em Saúde MS**. Brasília: BVS, c2021. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/17-11-dia-mundial-da-prematuridade-separacao-zero-aja-agora-mantenha-pais-e-bebes-prematuros-juntos/>. Acesso em: 9 maio 2023.

BRUSCHETTINI, M.; BRATTSTRÖM, P.; RUSSO, C.; ONLAND, W.; DAVIS, P. G.; SOLL, R. F. Caffeine dosing regimens in preterm infants with or at risk for apnea of prematurity. **Cochrane Database Syst Rev**, [S. I.], v. 4, n. 4, 106 p. Apr. 2023. DOI: 10.1002/14651858.CD013873.pub2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37040532/>. Acesso em: 11 out. 2023.

COMISSÃO PERMANENTE DE PROTOCOLOS DE ATENÇÃO À SAÚDE DA SES-DF (CPPAS). **Portaria SES-DF Nº 422/2023**. Protocolo de Atenção à Saúde. Uso da Cafeína na Apneia da Prematuridade Área(s): RTD de Neonatologia. Brasília: CPPAS, 2023. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/5+Protocolo+de+Uso+da+Cafe%C3%ADna+na+Apneia+da+Prematuridade+%281%29.pdf/3efd9741-2794-1383-9d09-a086bf64200b?t=1698315388484>. Acesso em: 7 mar. 2024.

DI FIORE, J. M.; BLOOM, J. N.; ORGE, F.; SCHUTT, A.; SCHLUCHTER, M.; CHERUVU, V. K.; WALSH, M.; FINER, N.; MARTIN, R. J. A Higher Incidence of Intermittent Hypoxemic Episodes Is Associated with Severe Retinopathy of Prematurity. **Journal of Pediatrics**, Cleveland, v. 157, n. 1, p. 69–73, Jul. 2010. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.01.046. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4428609/>. Acesso em: 11 out. 2024.

DI FIORE, J. M.; FARHAD KAFFASHI; LOPARO, K.; SATTAR, A.; SCHLUCHTER, M. D.; FOGLYANO, R.; RICHARD JOHN MARTIN; WILSON, C. G. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. **Pediatric Research**, Cleveland, v. 72, n. 6, p. 606–612, Dec. 2012. DOI:10.1038/pr.2012.132. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23037873/>. Acesso em: 1 set. 2024.

EICHENWALD, E. C. Apnea of Prematurity. **Pediatrics**, [S. I.], v. 137, n. 1, 7 p., Jan. 2016. DOI: 10.1542/peds.2015-3757. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/137/1/e20153757/52845/Apnea-of-Prematurity?autologincheck=redirected>. Acesso em: 17 mar. 2024.

EICHENWALD, E. C. National and international guidelines for neonatal caffeine use: Are they evidenced-based? **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, Philadelphia, v. 25, n. 6, p. 101177, Dez. 2020. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101177. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X20301025>. Acesso em: 2 nov. 2023.

ERICKSON, G.; DOBSON, N. R.; HUNT, C. E. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. **Journal of Perinatology**, Bethesda,

v. 41, n. 9, p. 2111–2123, Mar. 2021. DOI: 10.1038/s41372-021-01010-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41372-021-01010-z#citeas>. Acesso em: 30 set. 2024.

FREDHOLM, B. B.; BÄTTIG, K.; HOLMÉN, J.; NEHLIG, A.; ZVARTAU, E. E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacological Reviews**, St. Petersburg, v.51, n.1, p. 83–133, Mar. 1999. PMID: 10049999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10049999/>. Acesso em: 22 set. 2024.

GONZÁLEZ-CALDERÓN, D.; GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, C. A.; FUENTES-BENÍTES, A.; GONZÁLEZ-ROMERO, C. Synthesis of caffeine from theobromine: Bringing back an old experiment in a new setting. **Educ. quím.**, Mexico City, v. 26, n. 1, p. 9-12, Jan. 2015. ISSN 0187-893X. Disponível em: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2015000100002. Acesso em: 01 out. 2024.

GROSSO, L. M.; BRACKEN, M. B. Caffeine Metabolism, Genetics, and Perinatal Outcomes: A Review of Exposure Assessment Considerations during Pregnancy. **Annals of Epidemiology**, New Haven, v. 15, n. 6, p. 460–466, Jun. 2005. DOI: 10.1016/j.annepidem.2004.12.011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1047279705000141?via%3Di> hub. Acesso em: 22 abr. 2023.

HECKMAN, M. A.; WEIL, J.; DE MEJIA, E. G. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in Foods: A Comprehensive Review on Consumption, Functionality, Safety, and Regulatory Matters. **Journal of Food Science**, Illinois, v. 75, n. 3, p. 77–87, Jan. 2010. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x. Disponível em: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1750-3841.2010.01561.X>. Acesso em: 2 set. 2023.

HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. E-book. p.1233. ISBN 9788580555066.

JANVIER, A.; KHAIRY, M.; ATHANASIOS KOKKOTIS; CORMIER, C.; MESSMER, D.; BARRINGTON, K. J. Apnea Is Associated with Neurodevelopmental Impairment in Very Low Birth Weight Infants. **Journal of Perinatology**, [S. l.], v. 24, n. 12, p. 763–768, Aug. 2004. DOI: 10.1038/sj.jp.721118. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/7211182>. Acesso em: 20 maio 2023.

KUMAR, V.; LIPSHULTZ, S. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. **Children (Basel)**, Buffalo, v. 6, n. 11, p. 118, Oct. 2019. DOI: 10.3390/children6110118. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/children6110118>. Acesso em: 30 set. 2024.

KUZEMKO, J. A.; J PAALA. Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline. **Archives of Disease in Childhood**, Groningen, v. 48, n. 5, p. 404–406, May. 1973. DOI: 10.1136/ad.48.5.404. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1648384/pdf/archdisch00865-0078.pdf>. Acesso em: 10 out. 2024.

LODHA, A.; RABI, Y.; SORAISHAM, A.; DOBRY, J.; LODHA, A.; AMIN, H.; AWAD, E. A.; TANG, S.; SAHAI, A.; BHANDARI, V. Does duration of caffeine therapy in preterm infants born ≤ 1250 g at birth influence neurodevelopmental (ND) outcomes at 3 years of age?. **Journal of Perinatology**, Calgary, v. 38, n. 1, p. 889–899, May. 2018. DOI:10.1038/s41372-018-0106-y. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41372-018-0106-y>. Acesso em: 4 set. 2024.

MARCUS, C. L.; MELTZER, L. J.; ROBERTS, R. S.; TRAYLOR, J.; DIX, J.; D'ILARIO, J.; ASZTALOS, E.; OPIE, G.; DOYLE, L. W.; BIGGS, S. N.; NIXON, G. M.; NARANG, I.; BHATTACHARJEE, R.; DAVEY, M.; HORNE, R. S. C.; CHESHIRE, M.; GIBBONS, J.; COSTANTINI, L.; BRADFORD, R.; SCHMIDT, B.. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity on Sleep at School Age. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, Philadelphia, v. 190, n. 7, p. 791–799, Aug. 2014. DOI: 10.1164/rccm.201406-1092OC. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201406-1092OC>. Acesso em: 4 set. 2024.

MARTIN, R. J.; ABU-SHAWEESH, J. M.; BAIRD, T. M. Apnoea of prematurity. **Paediatric Respiratory Reviews**, Cleveland, v. 5, Suppl. A, p. S377–S382, Jan. 2004. DOI: 10.1016/S1526-0542(04)90067-X. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152605420490067X?via%3Dihub>. Acesso em: 01 out. 2024.

MCPHERSONX, P. S.; KIM, Y.-K.; VALDIVIA, H.; KNUDSON, C. MICHAEL.; TAKEKURA, H.; FRANZINI-ARMSTRONG, C.; CORONADOT, R.; CAMPBELL, K. P. The brain ryanodine receptor: A caffeine-sensitive calcium release channel. **Neuron**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 17–25, Jul. 1991. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90070-G. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/089662739190070G?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia para os Profissionais de Saúde - problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, neurológicos, ortopédicos e dermatológicos**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. v. 3. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_profissionais_v3.pdf. Acesso em: 22 set. 2024.

MORESCO, L.; A. SJÖGREN; MARQUES, K. A.; SOLL, R. F.; MATTEO BRUSCHETTINI. Caffeine versus other methylxanthines for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. **The Cochrane library**, [S. l.], v. 10, n. 10, p. 75. Oct. 2023. DOI: 10.1002/14651858.CD015462.pub2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37791592/>. Acesso em: 27 out. 2023.

MUEHLBACHER, T.; GAERTNER, V. D.; BASSLER, D. History of caffeine use in neonatal medicine and the role of the CAP trial. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, Zurich, v. 25, n. 6, p. 101159, Dec. 2020. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101159.

Disponível em: [https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X\(20\)30084-6/abstract](https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X(20)30084-6/abstract). Acesso em: 30 jun. 2023.

NEHLIG, A.; DAVAL, J.-L.; DEBRY, G. Caffeine and the Central Nervous System: Mechanisms of Action, Biochemical, Metabolic and Psychostimulant Effects. **Brain Research Reviews**, [S. l.], v. 17, n. 2, p.139–70, May. 1992. DOI: 10.1016/0165-0173(92)90012-B. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016501739290012B?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2024.

PEYONA® - CITRATO DE CAFEÍNA. Solução para infusão intravenosa ou oral 20 mg/mL. Farmacêutica Responsável C.M.H.Nakazaki. São Paulo: Chiesi Farmacêutica Ltda., 2021. 1 bula de medicamento. 15 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PEYONA>. Acesso em: 11 out. 2024.

PILLEKAMP, F.; HERMANN, C.; KELLER, T.; VON GONTARD, A.; KRIBS, A.; ROTH, B. Factors Influencing Apnea and Bradycardia of Prematurity – Implications for Neurodevelopment. **Neonatology**, [S. l.], v. 91, n. 3, p. 155–161, Mar. 2007. DOI: 10.1159/000097446. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377399/>. Acesso em: 11 out. 2024.

POETS, C. F.; ROBERTS, R. S.; SCHMIDT, B.; WHYTE, R. K.; ASZTALOS, E. V.; BADER, D.; BAIRAM, A.; MODDEMANN, D.; PELIOWSKI, A.; RABI, Y.; SOLIMANO, A.; NELSON, H. Association Between Intermittent Hypoxemia or Bradycardia and Late Death or Disability in Extremely Preterm Infants. **JAMA**, Canada, v. 314, n. 6, p. 595-603, Aug. 2015. DOI: 10.1001/jama.2015.8841. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262797/>. Acesso em: 21 abr. 2023.

PUIA-DUMITRESCU, M.; SMITH, P. B.; ZHAO, J.; SORIANO, A.; PAYNE, E. H.; HARPER, B.; BENDEL-STENZEL, E.; MOYA, F.; CHHABRA, R.; KU, L.; LAUGHON, M.; WADE, K. C.; FURDA, G.; BENJAMIN, D.; CAPPARELLI, E.; KEARNS, G. L.; PAUL, I. M.; HORNIK, C. Dosing and Safety of Off-label Use of Caffeine Citrate in Premature Infants. **Journal of Pediatrics**, Philadelphia, v. 211, n. 1, p. 27-32, May. 2019. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.04.028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101409/>. Acesso em: 14 out. 2024.

REDDY, V. S.; SHIVA, S.; MANIKANTAN, S.; RAMAKRISHNA, S. Pharmacology of caffeine and its effects on the human body. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 2772–4174, Apr. 2024. DOI: 10.1016/j.ejmcr.2024.100138. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772417424000104>. Acesso em: 15 out. 2023.

SCHMIDT, B. Survival Without Disability to Age 5 Years After Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. **JAMA**, [S. l.], v. 307, n. 3, p. 275-282, Jan. 2012. DOI: 10.1001/jama.2011.2024. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1104870>. Acesso em: 1 set. 2024.

SCHMIDT, B.; ROBERTS, R. S.; ANDERSON, P. J.; ASZTALOS, E. V.; COSTANTINI, L.; DAVIS, P. G.; DEWEY, D.; D'ILARIO, J.; DOYLE, L. W.; GRUNAU, R. E.; MODDEMANN, D.; NELSON, H.; OHLSSON, A.; SOLIMANO, A.; TIN, W. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity. **JAMA Pediatrics**, [S. l.], v. 171, n. 6, p. 564-572, Jun. 2017. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0238. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2617993>. Acesso em: 1 set. 2024.

SCHMIDT, B.; ROBERTS, R. S.; DAVIS, P.; DOYLE, L. W.; BARRINGTON, K. J.; OHLSSON, A.; SOLIMANO, A.; TIN, W. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 354, n. 20, p. 2112-2121, May. 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa054065. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa054065>. Acesso em: 01 set. 2024.

SCHMIDT, B.; ROBERTS, R. S.; DAVIS, P.; DOYLE, L. W.; BARRINGTON, K. J.; OHLSSON, A.; SOLIMANO, A.; TIN, W. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 357, n. 19, p. 1893-1902, Nov. 2007. DOI: 10.1056/NEJMoa073679. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa073679?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 01 set. 2024.

SIMÕES, Cláudia M O.; SCHENKEL, Eloir P.; MELLO, João C P.; et al. **Farmacognosia**. Porto Alegre: ArtMed, 2017. E-book. 464 p. ISBN 9788582713655. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582713655/>. Acesso em: 06 out. 2024.

SMITH, A. History of Coffee. In: CLIFFORD, M.N.; WILLSON, K.C. **Coffee: Botany, Biochemistry and Production of Beans and Beverage**. Westport: The Avi Publishing Company, INC., 1985. E-book. 469 p. ISBN 978-1-4615-6659-5. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4615-6657-1>. Acesso em: 11 out. 2024.

STARK, A.; SMITH, P. B.; HORNIK, C. P.; ZIMMERMAN, K. O.; HORNIK, C. D.; PRADEEP, S.; CLARK, R. H.; BENJAMIN, D. K.; LAUGHON, M.; GREENBERG, R. G. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit and Changes from 2010 to 2018. **J Pediatr**, [S. l.], v. 240, n. 4, p.66-71, Aug. 2022. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.08.075. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34481808/>. Acesso em: 29 abr. 2023.

TAVARES, C.; SAKATA, R. K. Cafeína para o tratamento de dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 62, n. 3, p. 394-401, Jun. 2012. DOI: 10.1590/S0034-70942012000300011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/9QLLn4SsQ5jhXWtzNGXdHzC/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

TASSANEEYAKUL, W.; BIRKE'R, D. J. MCMANUS, M. E. TASSANEEYAKUL, W.; VERONESE, M. E.; ANDERSON, T.; TLIKEY, R.H.; JOHN O. MINERS, J.O. Caffeine metabolism by human hepatic cytochromes p450: contributions of 1a2, 2e1 and 3a

isoforms. **Biochemical Pharmacology**, [S. l.], v. 47, n. 10, p.1767-1776, May. 1994. DOI: 10.1016/0006-2952(94)90304-2. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006295294903042?via%3Dihub>. Acesso em: 30 set. 2024.

TSUTSUMI, K. The effect of pregnancy on cytochrome P4501A2, xanthine oxidase, and N -acetyltransferase activities in humans. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S. l.], v. 70, n. 2, p. 121–125, Aug. 2001. DOI: 10.1067/mcp.2001.116495. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11503005/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

VIEIRA, V. C.; COSTA, R. S.; LIMA, R. C. G.; QUEIROZ, D. B.; MEDEIROS, D. S. de. Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 266–275, Apr-Jun. 2021. DOI: 10.5935/0103-507X.20210034. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/cRMFWChs46QdjNQ96Pvdr6n/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

WELSH, E. J.; BARA, A.; BARLEY, E.; CATES, C. J. Caffeine for Asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2010, n. 1, 30 p., Jan. 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD001112.pub2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053252/>. Acesso em: 6 maio 2023.

WILLIAMSON, M.; POORUN, R.; HARTLEY, C. Apnoea of Prematurity and Neurodevelopmental Outcomes: Current Understanding and Future Prospects for Research. **Frontiers in Pediatrics**, United Kingdom, v. 9, n. 1, 9 p., Oct. 2021. DOI: 10.3389/fped.2021.755677. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8573333/pdf/fped-09-755677.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2024.

APÊNDICE A – Hospitais e Pesquisadores do CAP (Caffeine for Apnea of Prematurity) Trial

McMaster University Medical Center, Hamilton, Ont., Canada — B. Schmidt, J. D’Ilario, J. Cairnie; **Royal Women’s Hospital, Melbourne, Australia** — P. Davis, L. Doyle, B. Faber; **Women’s College Hospital, Toronto** — E. Asztalos, L. Golec; **Women’s and Children’s Hospital, Adelaide, Australia** — R. Haslam, C. Barnett, L. Goodchild, R. Lontis; **Mercy Hospital for Women, Melbourne, Australia** — S. Fraser, J. Keng; **Centre Hospitalier Universitaire de Quebec, Quebec, Canada** — A. Bairam, S. Ferland, L. Laperriere; **Ottawa Hospital, Ottawa** — M. Blayney, D. Davis, J. Frank; **British Columbia Children’s Hospital, Vancouver, Canada** — A. Solimano, A. Singh, M. Chalmers, K. Ramsay; **Academic Medical Center, Amsterdam** — M. Offringa, D. Nuytemans, E. Vermeulen; **Meir General Hospital, Kfar-Saba, Israel** — S. Arnon, A. Chalaf; **Mount Sinai Hospital, Toronto** — A. Ohlsson, K. Nesbitt; **Royal University Hospital, Saskatoon, Sask., Canada** — K. Sankaran, S. Morgan; **The Brooklyn Hospital Center, Brooklyn, N.Y.** — M. LaCorte, P. LeBlanc, A. Braithwaite; **Soroka University, Beer Sheva, Israel** — A. Golan, T. Barabi; **The Canberra Hospital, Canberra, Australia** — G. Reynolds, B. Dromgool, S. Meskell; **Foothills Hospital, Calgary, Alta., Canada** — D. McMillan, D. Schaab, L. Spellen; **St. Boniface, Winnipeg, Man., Canada** — R. Alvaro, A. Chiu, C. Porter, G. Turner; **University Hospital Maastricht, Maastricht, the Netherlands** — T. Muler; **Kingston General Hospital, Kingston, Ont., Canada** — M. Clarke, J. Parfitt; **Hotel Dieu Grace Hospital, Windsor, Ont., Canada** — C. Nwaesei, L. Kuhn; **Ludwig Maximilian University, Munich, Germany** — A. Schulze, P. Pudenz, M. Muller; **Astrid Lindgren Children’s Hospital, Stockholm** — H. Lagercrantz, M. Bhiladvala, L. Legnevall; **Victoria General Hospital, Victoria, B.C., Canada** — D. Matthew, W. Amos, S. Tulsiani; **Kaplan Medical Center, Rehovot, Israel** — E. Shinwell, R. Levine; **Royal Victoria Hospital, Montreal** — K. Barrington, T. Kokkotis; **James Cook University Hospital, Middlesbrough, United Kingdom** — S. Sinha, W. Tin, S. Fritz; **University of Sherbrooke, Sherbrooke, Que., Canada** — H. Walti, D. Royer; **Royal Maternity Hospital, Belfast, Northern Ireland** — H. Halliday, D. Millar, A. Berry; **Basel Children’s Hospital, Basel, Switzerland** — H. Fahrenstich, K. Philipp; **Moncton Hospital, Moncton, N.B., Canada** — R. Canning; **Royal Victoria Infirmary, Newcastle, United Kingdom** — U. Wariyar, W. Tin, S. Fritz; **University Hospital**

Zurich, Zurich, Switzerland — H. Bucher, J.-C. Fauchere; **Neonatal Nursing Initiative, Stockton on Tees, United Kingdom** — W. Tin, S. Fritz; **University Hospitals of Geneva, Geneva** — R. Pfister, V. Launoy; **University of Tuebingen, Tuebingen, Germany** — C. Poets, P. Urschitz-Duprat; B. Schmidt, K. Barrington, P. Davis, L.W. Doyle, A. Ohlsson, R.S. Roberts, A. Solimano, W. Tin; M. Gent (chair), W. Fraser, E. Hey, M. Perlman, K. Thorpe; S. Gray; **Coordinating and Methods Center in Hamilton, Ont., Canada** — R.S. Roberts, C. Chambers, L. Costantini, E. McGean, L. Scapinello.