



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA**  
**PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS**  
**FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)**

**IMPACTOS DO USO DE CITRATO DE CAFEÍNA NA EVOLUÇÃO**  
**PONDERAL DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS EM UNIDADE DE**  
**TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DE UM HOSPITAL FILANTRÓPICO,**  
**EM SALVADOR- BAHIA-BRASIL**

**CARINA PEREIRA DA SILVA**

**Salvador**

**2021**

**IMPACTOS DO USO DE CITRATO DE CAFEÍNA NA EVOLUÇÃO  
PONDERAL DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS EM UNIDADE DE  
TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DE UM HOSPITAL FILANTRÓPICO,  
EM SALVADOR- BAHIA-BRASIL**

CARINA PEREIRA DA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães

Co-Orientador: Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Junior

Linha de Pesquisa: (Linha 02) – Avaliação de Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais e Sintéticos

**Salvador**

**2021**

FICHA CATALOGRÁFICA  
Sistema de Bibliotecas da UNEB

S566l

Silva, Carina Perreira da

Impactos do uso de citrato de cafeína na evolução ponderal de recém-nascidos prematuros em unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital filantrópico em Salvador- Bahia-Brasil / Carina Perreira da Silva. - Salvador, 2021.

67 fls.

Orientador(a): Prof. Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães.

Coorientador(a): Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior.

Inclui Referências

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Campus I. 2021.

1.Tratamento - Citrato de cafeína - prematuro. 2.Apneia - prematuro.  
3.Ganho de peso.

CDD: 615

**FOLHA DE APROVAÇÃO**  
**"IMPACTOS DO USO DE CITRATO DE CAFEÍNA NA EVOLUÇÃO PONDERAL DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DE UM HOSPITAL FILANTRÓPICO, EM SALVADOR-BAHIA-BRASIL"**

**CARINA PEREIRA DA SILVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 29 de outubro de 2021, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:



Professor Dr. HEMERSON IURY FERREIRA MAGALHÃES  
Universidade Federal da Paraíba - UFPB  
Doutorado em Farmacologia  
Universidade Federal do Ceará



Professor Dr. ANIBAL DE FREITAS SANTOS JUNIOR  
Universidade do Estado da Bahia - UNEB  
Doutorado em Química  
Universidade Federal da Bahia



Professor Dr. ANDRE LACERDA BRAGA TELES  
Universidade do Estado da Bahia - UNEB  
Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia  
Universidade Estadual de Feira de Santana



Professor Dr. FELIPE QUEIROGA SARMENTO GUERRA  
Universidade Federal da Paraíba - UFPB  
Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos  
Universidade Federal da Paraíba

## **Dedicatória**

Aos meus pais, pelo exemplo de dignidade, perseverança e humildade, pela confiança na minha capacidade de realizar meus sonhos, embarcando comigo nessa longa viagem do saber.

À toda minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao professor Aníbal de Freitas Santos Júnior, Coordenador do PPGFARMA/UNEB, pela orientação no início de minha pesquisa, uma vez que ainda estava sem orientador. Ao professor Hemerson Yuri Ferreira Magalhães, por aceitar o desafio de me orientar e por toda paciência e apoio na construção deste trabalho.

Expresso minha gratidão também ao Núcleo de Ensino e Pesquisa do Hospital Português da Bahia, que aprovou o projeto e abriu as portas da instituição para a realização da pesquisa. A minha Chefia, representada pela Farmacêutica Clínica, Valnélia Fraga, por toda ajuda e incentivo prestado. A nutricionista da Uti Neonatal, Carla Regina que me atualizava constantemente sobre assuntos relacionados a dieta dos prematuros. Aos meus familiares e amigos pela torcida. E a Deus por me conceder vida, força, coragem e sabedoria para alcançar mais um objetivo.

Importante não é ver o que ninguém nunca viu, mas sim pensar o que ninguém nunca pensou sobre algo que todo mundo vê.  
*Arthur Schopenhauer*

## RESUMO

SILVA, P. C. **Impactos do uso de Citrato de Cafeína na Evolução Ponderal de recém-nascidos Prematuros em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um Hospital Filantrópico, em Salvador- Bahia-Brasil (dissertação)**. Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2021.

**Introdução:** A cafeína tem sido comumente usada para prevenção e tratamento de sintomas relacionados à apneia em bebês prematuros. No entanto a exposição a cafeína pode influenciar no ganho de peso dessa população. **Objetivos:** Avaliar a evolução ponderal dos recém nascidos prematuros até 34 semanas em uso de citrato de cafeína em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de um hospital filantrópico, em Salvador-Bahia-Brasil. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma pesquisa longitudinal prospectiva, de caráter descritivo e exploratório. O estudo avaliou a evolução ponderal dos prematuros até 34 semanas, expostos ao citrato de cafeína nas doses com intervalo de 5mg/Kg a 10mg/Kg. Foram excluídos da pesquisa, prematuros com sepse comprovada por hemocultura e prematuros com anomalias congênitas do trato gastrointestinal. **Resultados Preliminares:** os prematuros, que receberam uma dose de manutenção de cafeína >5mg/Kg/dia, apresentaram uma discreta redução do ganho ponderal. O uso da cafeína associado a outros fatores, não repercutiu negativamente quanto ao ganho calórico. Os prematuros < 32 semanas em uso de cafeína necessitaram de uma ingesta maior de calorias. **Considerações Finais:** A cafeína contribui positivamente para o tratamento da apneia da prematuridade, porém seu efeito catabólico pode resultar em um menor ganho de peso dos prematuros, o que exige maior atenção ao aporte nutricional, pela equipe multiprofissional de saúde e familiares.

**Palavras-chave:** citrato de cafeína; apneia da prematuridade; ganho de peso; neonatos prematuros.

## ABSTRACT

SILVA, P. C. **Impacts of the use of Caffeine Citrate on the Weight Evolution of Premature Newborns in the Neonatal Intensive Care Unit of a Philanthropic Hospital, in Salvador-Bahia-Brazil (dissertation)**. Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2021.

**Introduction:** Caffeine has been commonly used for the prevention and treatment of apnea-related symptoms in preterm infants. However, exposure to caffeine can influence weight gain in this population. **Objectives:** To evaluate the weight evolution of preterm newborns up to 34 weeks using caffeine citrate in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of a philanthropic hospital in Salvador-Bahia-Brazil. **Materials and Methods:** This is a prospective longitudinal research, descriptive and exploratory. The study evaluated the weight evolution of preterm infants up to 34 weeks exposed to caffeine citrate at doses ranging from 5mg/Kg to 10mg/Kg. Preterm infants with sepsis confirmed by blood culture and premature infants with congenital anomalies of the gastrointestinal tract were excluded from the study. **Preliminary Results:** premature infants, who received a maintenance dose of caffeine >5mg/kg/day, showed a slight reduction in weight gain. The use of caffeine associated with other factors did not have a negative impact on caloric gain. Premature infants < 32 weeks using caffeine required a higher intake of calories. **Final Considerations:** Caffeine contributes positively to the treatment of apnea in prematurity, but its catabolic effect can result in less weight gain in preterm infants, which requires greater attention to nutritional support by the multidisciplinary health team and family members.

**Keywords:** caffeine citrate; apnea of prematurity; weight gain; premature neonates

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**AP** – Apneia da Prematuridade

**AMP** – Adenosina 3,5-monofosfato

**AMP<sub>c</sub>** – Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

**CAP** – Ensaio de cafeína para apnéia da prematuridade

**CNS** – Conselho nacional de saúde

**CPAP** – Continuous Positive Airway Pressure

**CYP1A2** – Citocromo P450 1A2

**DBP** – Displasia broncopulmonar

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**FM** – Fortificante de dieta

**GABA** – ácido gama-aminobutírico

**IG** – Idade Gestacional

**IH** – Infecção Hospitalar

**MBP** – Muito baixo peso

**PaO<sub>2</sub>** – Pressão parcial de O<sub>2</sub> no sangue arterial

**PCA** – Persistência de Canal Arterial

**RN** – Recém-nascido

**TCLE** – Termo de consentimento livre esclarecido

**TFG** – Taxa de filtração glomerular

**UTIN** – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

**VM** – Ventilação mecânica

**VPP** – Ventilação por pressão positiva

**VPPI** – Pressão positiva intermitente

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

<b>Figura 01.</b> Estrutura esquemática da cafeína.....	<b>21</b>
<b>Figura 02.</b> A cafeína como antagonista do sono.....	<b>23</b>
<b>Figura 03.</b> Mecanismo de ação da cafeína.....	<b>25</b>

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

**Tabela 01.** Características gerais no nascimento dos prematuros incluídos na análise internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020( $n= 50$ ). 34

**Tabela 02.** Principais intervenções realizadas nos prematuros incluídos na análise internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020 ( $n= 50$ ) .....35

**Tabela 03.** Análise univariada das variáveis coletadas dos prematuros internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020, estratificados pelo grau de prematuridade ( $n= 50$ ) .....39

**Tabela 04.** Análise univariada das variáveis coletadas dos prematuros internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020, estratificados pela dosagem de cafeína administrada ( $n= 50$ ) .....40

**Quadro 01.** Medicamentos utilizados no período de internação.....36

**Quadro 02.** Estimativa das necessidades diárias de energia para bebês prematuros em crescimento.....38

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>17</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
3.1OBJETIVO GERAL.....	19
3.2OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
<b>4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>20</b>
4.1 APNEIA DA PREMATURIDADE: CARACTERÍSTICAS E TRATAMENTO .....	20
4.2 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA CAFEÍNA EM NEONATOS PREMATUROS ..	21
4.2.1 Farmacocinética.....	21
4.2.2 Farmacodinâmica: mecanismo de ação .....	23
4.3 A CAFEÍNA E EVOLUÇÃO PONDERAL.....	25
4.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E EVENTOS ADVERSOS DA CAFEÍNA.....	27
4.5 POSOLOGIAS (DOSE) DA CAFEÍNA.....	29
4.6 DURAÇÃO DA TERAPIA COM CAFEÍNA.....	30
<b>5. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
5.1COLETA DE DADOS .....	32
5.2ASPECTOS ÉTICOS.....	32
5.3ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>48</b>
APÊNDICE A. TABELA DE NASCIMENTOS DE PREMATUROS DE JAN A OUT DE 2020.....	48
APÊNDICE B- PLANILHA DE COLETA DE DADOS .....	49
<b>ANEXOS .....</b>	<b>50</b>
ANEXO A. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO .....	50
ANEXO B. ARTIGO CIENTÍFICO SUBMETIDO AO PERIÓDICO.....	51

## 1. INTRODUÇÃO

A prematuridade resulta de circunstâncias multifatoriais e imprevisíveis em todas as classes sociais, necessitando de melhor compreensão das causas e resultados perinatais. Dentre outras comorbidades, são evidentes as relações entre o parto prematuro e o baixo peso do recém-nascido (RN), além do prognóstico de déficit de crescimento (DIENSTMANN et al., 2021).

As fronteiras da viabilidade fetal e neonatal têm sido ampliadas e, cada vez mais, recém-nascidos, com extremo baixo peso (peso de nascimento menor que 1000g), têm sobrevivido. O progresso científico e tecnológico voltados à terapia de reposição de surfactante, ventilação mecânica (VM) e atendimento padronizado às necessidades do prematuro, em sala de parto, tem elevado a sobrevivência de prematuros, diminuindo sobremaneira os índices de mortalidade no período neonatal. Isso tem um custo, em vista do surgimento de um número maior de complicações e agravos decorrentes da própria prematuridade, como também do tempo prolongado de hospitalização desses recém-nascidos (SOUSA et al., 2017).

A apneia é uma das complicações que pode ocorrer, exclusivamente, devido à prematuridade do lactente, podendo afetar até 85-100% dos recém-nascidos prematuros e, está relacionada à falta de maturidade completa dos órgãos. Manifesta-se por interrupções respiratórias, de 15 a 20 segundos, acompanhadas de bradicardia e dessaturação de oxigênio, o que pode levar à hipóxia ou morte. Longos períodos de apnéia podem resultar em cianose ou bradicardia infantil e, a ressuscitação do RN é necessária quando ocorre a parada cardiorrespiratória (ARMANIAN et al., 2016).

Estes episódios podem causar danos ao cérebro em desenvolvimento do bebê e interromper o funcionamento do intestino e de outros órgãos. Intervalos recorrentes e longos resultam em insuficiência respiratória, tornando a intubação e ventilação mecânicas obrigatórias. Apneia e hipoxemia causam anormalidades eletroencefalográficas e leucomalácia, levando a dificuldades comportamentais e neurológicas (ARMANIAN et al., 2016).

Os prematuros com idade gestacional (IG) menor que 35 semanas devem ser monitorados quanto à apneia, devido à alta prevalência da mesma nesse grupo de pacientes (MARTIN., 2019). A frequência da mesma tem uma correlação inversa

com a idade gestacional; ocorre em 7% dos neonatos com idade gestacional de 34 a 35 semanas, 15% dos neonatos com idade gestacional de 32 a 33 semanas, 54% dos neonatos com idade gestacional de 30 a 31 semanas e em quase 100% de neonatos com idade gestacional inferior a 29 semanas ou com peso inferior a 1.000 g (PACIFICI, 2014).

O citrato de cafeína é, atualmente, um dos fármacos mais prescritos em unidades neonatais para tratamento da apneia da prematuridade. É a primeira escolha entre todas as metilxantinas devido seu maior índice terapêutico, bem como meia vida longa (SHRESTHA; JAWA, 2017). Apesar do uso de metilxantinas está presente há mais de 40 anos, ganhou maior aceitação, na última década, em que foi comprovada a eficácia, segurança e tolerabilidade da cafeína em bebês prematuros. Com o uso mais amplo, tornou-se um dos fármacos de escolha para apneia entre neonatologistas, em todo o mundo (SHRESTHA; JAWA, 2017).

Além de desempenhar um importante papel na gestão desta patologia, foram identificados outros efeitos favoráveis da cafeína, tais como, a prevenção da displasia broncopulmonar (DBP), retinopatia da prematuridade, redução da falha na extubação, sendo atualmente considerado um fator de neuroproteção. Em síntese, esse fármaco diminui o risco de apnéia em até 25%, a falha na extubação (27%) e a incidência de displasia broncopulmonar em 10% dos pacientes (CARRERA MUIÑOS et al., 2015).

Embora a cafeína tenha benefícios respiratórios para bebês prematuros, pode ter efeitos moleculares e celulares adversos no cérebro em desenvolvimento, com a possibilidade de alteração da atividade de base quanto a sincronia cerebral e estrutura de sono, reduzindo o período de sono quieto, o que de certa forma deduz uma interferência do processo de amadurecimento cerebral. Os seus efeitos sobre a taxa metabólica, a ação diurética, a propriedade hiperglicêmica e a tendência catabólica podem influenciar o crescimento a curto prazo, especialmente considerando a prática atual da terapia prolongada de cafeína pós-natal para a apneia da prematuridade (PHILIP et al., 2018). O aumento do consumo de oxigênio e o gasto de energia, leva a um menor ganho de peso. Os efeitos da cafeína sobre o crescimento, embora pequenos, parecem apenas temporários (SHRESTHA; JAWA, 2017).

Esta pesquisa teve como foco principal verificar se o citrato de cafeína pode interferir na evolução ponderal dos prematuros, apresentando relevância para o

controle de procedimentos em recém-nascidos prematuros, especialmente em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

## 2. JUSTIFICATIVA

O nascimento prematuro, afeta 1 em cada 10 recém-nascidos, em todo o mundo e está associado à redução da expectativa de vida e ao aumento da morbidade. O aumento da morbidade perinatal em neonatos prematuros costuma aparecer com distúrbios respiratórios (KOCH et al., 2020). A prevenção das morbidades relacionadas à prematuridade é considerada uma prioridade central de saúde. Como o número de crianças que sobrevivem a partos prematuros extremos tende a continuar a aumentar nos próximos anos, espera-se um aumento de crianças com complicações respiratórias, especialmente aquelas com doenças pulmonares crônicas, como displasia broncopulmonar (DBP) (MOSCHINO et al, 2020).

Considerando-se os estratos etários da mortalidade infantil, o componente neonatal (0 a 28 dias) representa, mundialmente, 44% dos óbitos em menores de cinco anos. E, no Brasil, assume a maior representação em termos proporcionais, responsável por até 70% do óbito infantil em todas as regiões do país. O baixo peso ao nascer (< 2500) é o fator de risco isolado mais importante para mortalidade infantil. A taxa de mortalidade aumenta, de forma proporcional, à diminuição da idade gestacional, desde que haja diminuição também do peso de nascimento e é mais elevada entre os recém-nascidos com idade gestacional < 32 semanas (BACELAR; DUARTE, 2016).

Quanto menor o peso, maior o risco de infecção hospitalar (IH) e, portanto, é fundamental o monitoramento do crescimento e suplementação nutricional de prematuros expostos ao citrato de cafeína durante o internamento em UTIN. (TOURINHO; REIS, 2013).

O baixo ganho de peso implica em um maior tempo de hospitalização, acarretando desequilíbrio nos mecanismos de homeostase, do desenvolvimento cognitivo e da aprendizagem devido, por exemplo, ao excesso de manipulação, repouso inadequado, luminosidade e sons intensos, favorecendo o estresse e estimulação sensorial inadequada, podendo afetar a morbidade destes pacientes (MARCUATU; MALVEIRA, 2017). Além disso, pode acarretar em baixa estatura persistente, deficiência imunológica secundária e dano permanente ao cérebro e ao Sistema Nervoso Central (SNC). A identificação precoce desses sintomas e o

tratamento rápido podem ajudar a prevenir déficits de desenvolvimento a longo prazo (VILLAR et al., 2018; MOTIL, 2019).

Este estudo é de grande relevância para redução das taxas de mortalidade de neonatos prematuros, uma vez que o baixo peso implica em uma série de complicações clínicas durante o período de internamento desses indivíduos. Através dessa pesquisa, as UTIN, podem incorporar novas medidas dietéticas, por meio de protocolos institucionais, em prematuros em uso de citrato de cafeína por longos períodos. Essa ação pode promover melhorias no controle ponderal dessa população, diminuindo o tempo de internação, aumentando a rotatividade dos leitos e gerando menores custos para as instituições.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

- Avaliar o efeito do citrato de cafeína sobre a evolução ponderal de recém-nascidos prematuros, até 34 semanas em uma UTIN, de um Hospital Filantrópico, em Salvador, Bahia, Brasil.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar os efeitos da cafeína e sua relação com a evolução ponderal em recém-nascidos prematuros.
- Pesquisar potenciais interações medicamentosas entre o citrato de cafeína e outros fármacos utilizados pelos prematuros.
- Discutir os fatores que influenciam na evolução ponderal de neonatos prematuros, em uso de citrato de cafeína.

## 4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 4.1 APNEIA DA PREMATURIDADE: CARACTERÍSTICAS E TRATAMENTO

Apneia da prematuridade é, atualmente, um dos problemas clínicos importantes que, muitas vezes, precisam ser enfrentados pelos profissionais de saúde e familiares. É o resultado do desenvolvimento imaturo do mecanismo de controle respiratório pelo SNC em prematuros manifestando-se por interrupções respiratórias de 15 a 20 segundos, acompanhadas de bradicardia e desaturação de oxigênio, o que pode levar à hipóxia ou morte (XIAO ZHANG, 2019). Portanto, é muito importante implementar o tratamento eficaz e seguro, imediatamente, após o nascimento. Aproximadamente, 85% dos bebês nascidos com <34 semanas de idade gestacional e, quase todos, os bebês nascidos com <29 semanas de idade gestacional desenvolvem apneia da prematuridade (PUIA-DUMITRESCU et al, 2019).

Sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascer. A incidência de prematuros de muito baixo peso ao nascer pode chegar a mais de 50%, se não for detectada a tempo, causando danos e hipóxia em múltiplos órgãos e graves sequelas clínicas e até a morte, colocando em sério risco a sobrevivência e a qualidade de vida de bebês prematuros (XIAO ZHANG, 2019).

Com relação ao tratamento, a cafeína é atualmente um dos fármacos mais prescritos para apneia da prematuridade, sendo a escolha inicial, entre todas as metilxantinas devido à sua eficácia, melhor tolerabilidade, margem terapêutica mais ampla e meia-vida mais longa (ALHERSH et al, 2020). A eficácia da cafeína no tratamento da apneia no RN prematuro tem sido demonstrada em vários estudos, pois diminui o número de períodos de apneia, a pressão arterial de CO<sub>2</sub>, concentração de íons de hidrogênio, bem como a necessidade e duração da ventilação mecânica nos prematuros, promovendo um adequado padrão respiratório e aumentando a ventilação alveolar (PACIFICI, 2014).

Embora este medicamento tenha benefícios respiratórios para bebês prematuros, pode ter efeitos moleculares e celulares adversos no cérebro em desenvolvimento, alterando a atividade de base, quanto a sincronia cerebral e estrutura de sono, reduzindo o período de sono quieto, o que de certa forma deduz

uma interferência do processo de amadurecimento cerebral. A meia-vida da cafeína varia muito entre os lactentes com base no status da função hepática, exposição a certos medicamentos concomitantes e o nível de enzimas hepáticas necessárias para o metabolismo (PHILIP et al., 2018).

## 4.2 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA CAFEÍNA EM NEONATOS PREMATUROS

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) possui fórmula molecular  $C_8H_{10}N_4O_2$  e, é um alcalóide vegetal, estruturalmente semelhante à adenosina (Figura 01). As concentrações micromolares de cafeína são antagonistas competitivos dos receptores de adenosina acoplados à proteína G, particularmente dos receptores  $A_1$  e  $A_{2a}$ . Em humanos, 99% é absorvida 45 minutos após a ingestão, principalmente no intestino delgado. Liga-se, reversivelmente, às proteínas plasmáticas, sendo responsável por 10% a 30% do *pool* plasmático total. A maioria dos bebês prematuros tem concentrações plasmáticas de cafeína entre 5–20  $\mu\text{g/mL}$ , após receber doses padrão (5–10 mg/kg/dia) de cafeína (KUMAR; LIPSHULTZ, 2019).

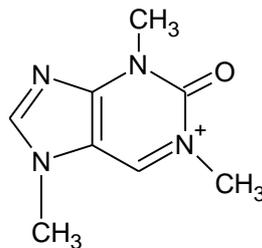


Figura 01. Estrutura química da cafeína. Fonte: Autoria própria (orientador mestranda), 2021.

### 4.2.1 Farmacocinética

O citrato de cafeína é sintetizado a partir de quantidades iguais de ácido cítrico e cafeína. É metabolizado principalmente pelo CYP1A2 no corpo, em nível hepático. O sistema do citocromo P450 em bebês prematuros ainda não está

maduro e, portanto, o metabolismo é limitado pela imaturidade das enzimas hepáticas tornando-o lento (XIAO ZHANG, 2019).

Através do sistema enzimático a cafeína é metabolizada em três formas de dimetilxantinas, cada uma com seus próprios efeitos no corpo humano: (1) paraxantina, (2) teobromina e (3) teofilina eles são posteriormente metabolizados e excretados na urina. A paraxantina aumenta a lipólise, que libera glicerol e ácidos graxos no sangue para ser usados como fonte energética pelos músculos. Teobromina é um vasodilatador que aumenta a quantidade de fluxo de nutrientes para o cérebro e músculos e, a teofilina atua como um relaxante muscular liso; no entanto, atua também como um cronotrópico e inotrópico, aumentando a frequência cardíaca e a contratilidade (PHILIP et al., 2018).

Por sua característica hidrofílica, difunde-se livremente na água do tecido intracelular em todos os fluidos biológicos, com um alto volume de distribuição de 0,8–0,9 L/Kg, em bebês. A distribuição é muito afetada pela idade pós-natal e peso atual. A cafeína também é, suficientemente, lipofílica para passar por todas as membranas biológicas e cruzar, prontamente, a barreira hematoencefálica com concentrações semelhantes no soro e líquido cefalorraquidiano. Ainda, atravessa a placenta por difusão passiva e é amplamente distribuída nos tecidos fetais, sendo prontamente excretada no leite materno, resultando em uma alta proporção de concentração de leite para soro (KUMAR; LIPSHULTZ, 2019).

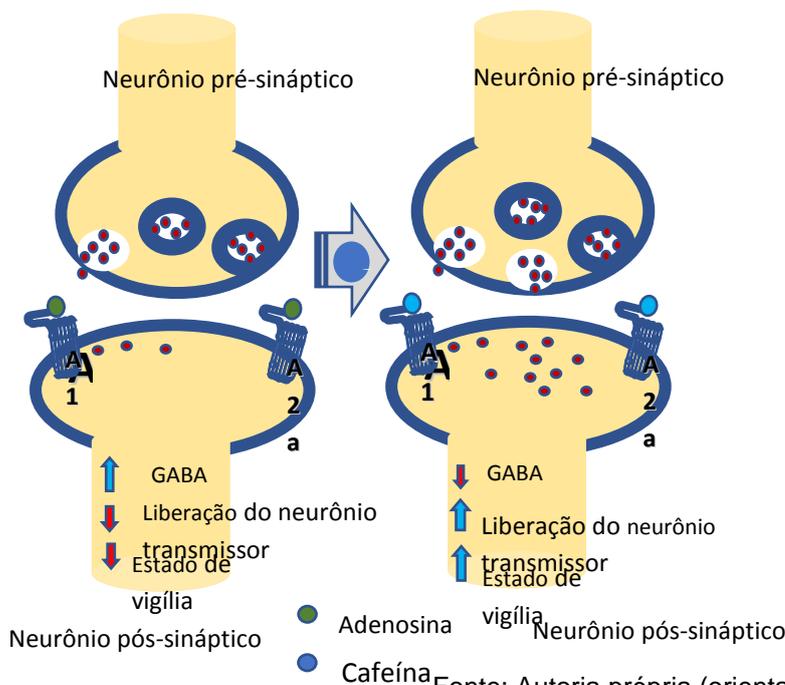
Nas primeiras semanas de vida, a cafeína é eliminada principalmente por excreção renal. Em bebês nascidos a termo e prematuros, a eliminação da desta depende da idade gestacional e pós-natal. A depuração da cafeína é mais lenta ao nascimento e aumenta com a idade e, com o aumento da taxa de filtração glomerular (TFG). A imaturidade dos sistemas enzimáticos microsossomais no fígado resulta na maior parte da cafeína sendo excretada inalterada na urina dos neonatos (KUMAR; LIPSHULTZ, 2019).

Independentemente de sua forma de administração (oral ou intravenosa), a cafeína é absorvida com um metabolismo de primeira passagem mínimo ou nenhum, atinge uma alta biodisponibilidade e atinge o pico de concentração plasmática em poucas horas. No entanto, devido ao metabolismo hepático imaturo em neonatos prematuros, a depuração da cafeína é fortemente reduzida, levando a uma meia-vida prolongada de até 100-150 horas, em contraste com 4-5 horas em adultos (KOCH et al, 2020).

#### 4.2.2 Farmacodinâmica: mecanismo de ação

O citrato de cafeína pertence à classe das metilxantinas e, é um antagonista não seletivo do receptor de adenosina. Após passar pela barreira hematoencefálica, se liga aos receptores de adenosina A1, A2, A2a, A2b e A3 para desempenhar sua ação, podendo melhorar a sensibilidade do centro respiratório ao dióxido de carbono, estimular o centro respiratório, aumentar a ventilação minuto, de modo a desempenhar o papel de respiração excitada e combater ataques de apneia (PACIFICI, 2014).

A adenosina é um fator endógeno do sono e atua como um regulador de energia. No caso de condições que ameaçam as células, como asfixia, o nível elevado de adenosina fornece neuroproteção, pois diminui o metabolismo celular por meio dos receptores A<sub>1</sub> inibitórios, geralmente dominantes. A adenosina tem seu efeito indutor do sono por duas razões: os neurônios promotores da vigília são inibidos pela adenosina nos receptores A<sub>1</sub> no prosencéfalo basal colinérgico; os neurônios ativos no sono são ativados pela adenosina nos receptores A<sub>2A</sub> no espaço subaracnoidal abaixo do prosencéfalo frontal. Como um antagonista da adenosina figura 2, a cafeína suprime o efeito indutor do sono da adenosina, promovendo a vigília e a fragmentação do sono, (KOCH et al., 2020).



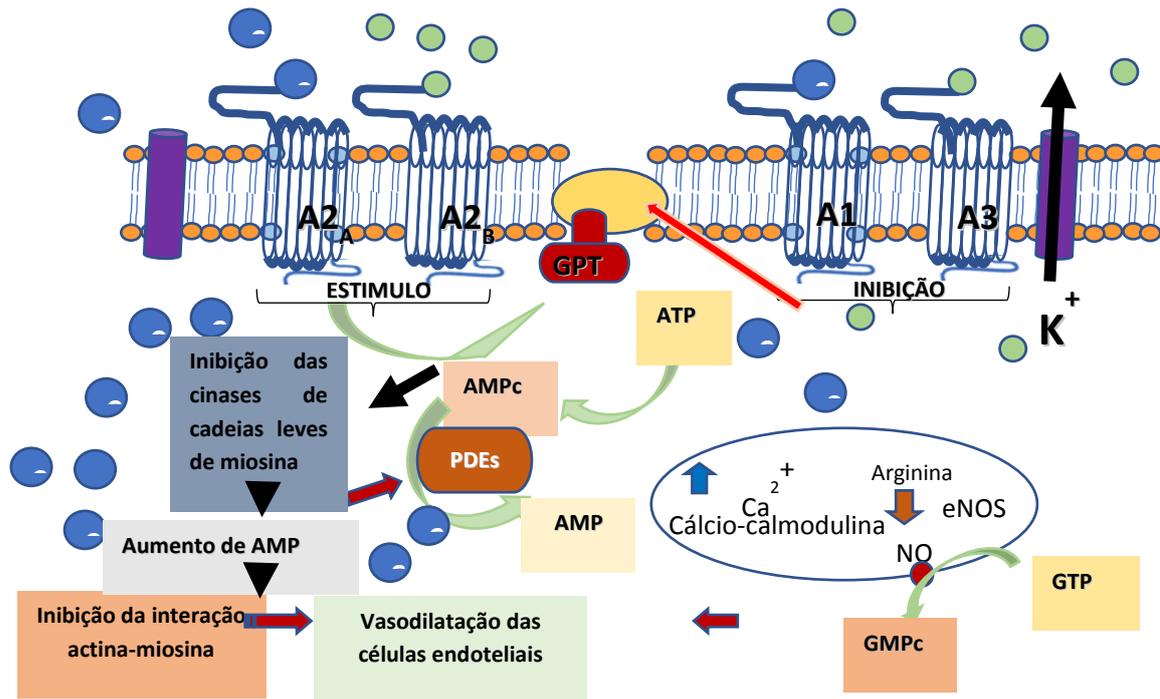
**Figura 2** – A cafeína como antagonista do sono. Nos neurônios, a cafeína age antagonizando as ações da adenosina, no receptor de adenosina, especificamente nos receptores A1/A2a, resultando na diminuição das ações do GABA, aumento da vigília, além de atividade alterada de neurotransmissores como epinefrina, norepinefrina, serotonina e dopamina. Fonte: MAGALHÃES, 2021

O citrato de cafeína se liga aos receptores de adenosina A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub>. A ativação do receptor A<sub>1</sub> pode produzir sedação, antinocicepção, efeitos anticonvulsivantes, bradicardia, vasoconstrição, broncoconstrição, antidiurese e diminuição da filtração glomerular, bem como aumento da sensibilidade à insulina; está associada à inibição da adenilato ciclase, inibição da liberação do transmissor, ativação do canal de potássio e alterações no *turnover* do fosfoinosítideo. A ativação dos receptores A<sub>2</sub> estimula a adenilato ciclase e causa vasodilatação, broncodilatação, depressão respiratória central e estimulante respiratório periférico, inibição plaquetária, diminuição da atividade locomotora e imunodepressão (PACIFICI, 2014).

Essa estimulação aumenta a sensibilidade ao dióxido de carbono, melhora a sensibilidade e/ou responsividade à PaO<sub>2</sub>, melhora a função diafragmática e induz broncodilatação. Esses efeitos levam ao aumento da ventilação minuto relacionada ao aumento do impulso inspiratório, com pouco efeito na duração da inspiração ou expiração, menos apneias e redução da depressão respiratória hipóxica (DOBSON; HUNT, 2018).

A cafeína é um inibidor competitivo da enzima cAMP-fosfodiesterase, que converte o AMP cíclico em sua forma não-cíclica, permitindo que o cAMP se acumule nas células (Figura 3). O AMP cíclico participa da ativação da proteína quinase A para iniciar a fosforilação de enzimas específicas usadas na síntese de glicose. Ao bloquear sua remoção, a cafeína se intensifica e prolonga os efeitos da epinefrina e drogas semelhantes à epinefrina. O AMP cíclico também aumenta diretamente a frequência cardíaca, e a cafeína aumenta a taxa metabólica e o consumo de oxigênio (PHILIP et al., 2018).

O bloqueio dos receptores de adenosina causa efeitos secundários importantes em vários neurotransmissores, incluindo noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, glutamina e ácido gama-aminobutírico (GABA). A ativação dos receptores de adenosina A<sub>1</sub> protege contra danos cerebrais durante lesão hipóxico-isquêmica em modelos animais. Uma vez que bebês prematuros costumam apresentar insultos hipóxico-isquêmicos, persiste a preocupação de que a cafeína pode ser prejudicial ao cérebro em desenvolvimento e, portanto, ter consequências adversas no desenvolvimento neurológico de longo prazo (DOBSON; HUNT, 2018).



Fonte: Autoria própria (orientador mestranda), 2021

**Figura 3** - Mecanismo de ação da cafeína. No músculo liso dos vasos, a cafeína atua inibindo as quinases de cadeia leve da miosina pela via do AMPc e estimula a fosfatase da cadeia leve da miosina, assim, inibe a interação actina-miosina. Os receptores  $A_1$  /  $A_3$  inibem a produção de cAMP, enquanto  $A_{2a}$  /  $A_{2b}$  os receptores estimulam a produção de AMPc pela adenilato ciclase. A cafeína aumenta o  $Ca^{2+}$  das células endoteliais, estimulando a óxido nítrico sintase endotelial a produzir óxido nítrico, dilatando as células do músculo liso vascular através da via do GMPc. Fonte: MAGALHÃES, 2021

### 4.3 A CAFEÍNA E EVOLUÇÃO PONDERAL

As metilxantinas aumentam o gasto energético independentemente da atividade física e aumentam a utilização de carboidratos na criança, possivelmente levando à diminuição do crescimento em bebês prematuros, sugerindo que uma necessidade calórica extra. Ainda, reduz o fluxo sanguíneo esplâncnico no intestino neonatal e baseia-se na expressão diferencial dos receptores de adenosina  $A_1$  (PHILIP et al., 2018).

Aumenta a filtração glomerular (causando diurese) através da ação na arteríola aferente e reduz a reabsorção de sódio (causando natriurese) ao nível dos túbulos proximais. Através de seus efeitos sobre a taxa metabólica, a ação diurética, a propriedade hiperglicêmica e a tendência catabólica podem influenciar o crescimento em curto prazo, especialmente considerando a prática atual da

terapia prolongada de cafeína pós-natal para a apneia da prematuridade. Os mecanismos de ação supracitados contribuem cumulativamente para os efeitos catabólicos da cafeína durante o período neonatal e influenciam, negativamente, o ganho de peso (PHILIP et al., 2018).

O uso de metilxantinas no tratamento de RN durante a internação acarreta restrição de crescimento, efeito detectável até 1 mês de idade. Isto pode ser corrigido, indicando que esse efeito se restringe ao período de uso do fármaco. Já foi demonstrada a associação entre o uso de cafeína e a redução no ganho de peso de recém-nascidos pré-termos (EICHENWALD, 2016; MARTINS, 2017). As propriedades psicoativas do citrato de cafeína influenciam os ciclos de sono e os efeitos somáticos dessa propriedade, podendo modificar o ganho de peso. Normalmente, produz latência de sono prolongada, reduz o tempo total de sono e piora a qualidade do sono (PHILIP et al., 2018).

A cafeína diminui a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e intestinal, reduz o ganho de peso em curto prazo e, ainda, aumenta a frequência cardíaca, nervosismo, irritabilidade e convulsões. Foi relatado que apresenta efeitos moleculares e celulares adversos no cérebro em desenvolvimento, especialmente lesão cerebelar, com alterações subsequentes no desempenho motor precoce devido à alta dosagem ou duração da administração (LODHA et al., 2019).

Abdel-Hady (2015), em estudo sobre o uso de cafeína para apnéia da prematuridade (CAP), em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, no Hospital Infantil da Universidade de Mansoura, Egito, revelou que os bebês do grupo da cafeína ganharam menos peso do que os do grupo controle durante as primeiras 3 semanas após a randomização. No entanto, o acompanhamento de bebês de 18 a 21 meses não mostrou diferença, a longo prazo, no ganho de peso entre bebês em ambos os grupos (ABDEL-HADY, 2015).

Além disso, estes autores relataram aumento no gasto de energia (2,1 a 3 kcal/kg por hora) e consumo de oxigênio (7 a 8,8 mL/Kg por minuto) em bebês prematuros tratados com cafeína em comparação com as medições iniciais. Logo, o uso da cafeína foi associado a menor ganho de peso, durante o período de estudo de quatro semanas e, os bebês que receberam cafeína precisaram de uma temperatura mais baixa na incubadora para manter a temperatura corporal normal (ABDEL-HADY, 2015).

Gounaris et al. (2020) relataram baixo ganho de peso, durante as primeiras três semanas, após o início do tratamento com cafeína nos neonatos estudados quando comparados ao grupo controle. Esse achado foi atribuído ao aumento da taxa metabólica e ao aumento do consumo de oxigênio causado pelo medicamento (GOUNARIS et al., 2020).

#### 4.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E EVENTOS ADVERSOS DA CAFEÍNA

O citocromo P450 1A2 (CYP1A2) é conhecido por ser a principal enzima envolvida no metabolismo da cafeína. Portanto, a cafeína tem o potencial de interagir com medicamentos que são substratos do CYP1A2, que inibem ou induzem o CYP1A2 (Citrato de cafeína, Bula, BRA, Chiesi, 2017).

Existem poucos dados, na literatura científica, sobre as potenciais interações medicamentosas envolvendo a cafeína, em neonatos prematuros. Com base em dados descritos para adultos, doses mais baixas de cafeína podem ser necessárias após a co-administração de substâncias que diminuem a eliminação de cafeína (por exemplo, cimetidina e cetoconazol) e, doses mais altas de cafeína podem ser necessárias após a co-administração de fármacos que aumentam a eliminação de cafeína (por exemplo, fenobarbital e fenitoína). Como o crescimento excessivo de bactérias no intestino está associado com o desenvolvimento de enterocolite necrosante, teoricamente, a coadministração de citrato de cafeína com medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico (bloqueadores anti-histamínicos dos receptores H<sub>2</sub> ou inibidores de bomba de prótons) pode aumentar o risco de enterocolite necrosante. O uso concomitante de cafeína e doxapram pode potencializar os seus efeitos estimulantes sobre o sistema cardiorrespiratório e sobre o SNC. Quando a administração concomitante for indicada, o ritmo cardíaco e a pressão arterial devem ser cuidadosamente monitorados (Citrato de cafeína, Bula, BRA, Chiesi, 2017)

A cafeína administrada concomitantemente com o cetoprofeno reduziu o volume urinário, em quatro voluntários saudáveis. O significado clínico desta interação em recém-nascidos prematuros não é conhecido. A interconversão entre cafeína e teofilina foi relatada em neonatos prematuros. Logo, o uso concomitante desses fármacos não é recomendado (*Caffeine Citrate*, BULA, EUA, *American Regent, Dailymed*, 2020).

Os eventos adversos descritos na literatura incluem: estimulação do SNC (irritabilidade, inquietação, nervosismo), efeitos cardiovasculares (taquicardia, aumento do débito ventricular esquerdo e aumento do volume sistólico), efeitos gastrointestinais (aumento do aspirado gástrico, intolerância gastrointestinal), alterações na glicose sérica (hipoglicemia e hiperglicemia) e efeitos renais (aumento da taxa de fluxo urinário, aumento da depuração da creatinina e aumento da excreção de sódio e cálcio). Estudos publicados, de acompanhamento de longo prazo, não mostraram que a cafeína afetou adversamente o desenvolvimento neurológico ou os parâmetros de crescimento (*Caffeine Citrate*, BULA, EUA, *American Regent, Dailymed*, 2020).

A medição de rotina da concentração sérica do fármaco não é necessária. Os níveis plasmáticos da cafeína são geralmente medidos somente se houver sinais de toxicidade, porque há um amplo índice terapêutico e a relação dose-resposta não é estabelecida. As concentrações de cafeína no estado estacionário são atingidas cinco a sete dias após o início do uso do fármaco. A concentração sérica terapêutica mínima é de 5 a 25 mg/mL (MARTIN, 2019).

Em uma meta-análise recente, 10% dos neonatos com muito baixo peso (MBP) tratados com cafeína desenvolveram intolerância alimentar. Destacou-se que antimicrobianos sistêmicos e cafeína foram os medicamentos mais comumente associados a reações adversas em neonatos muito prematuros. Apesar do grande número de estudos sobre os benefícios da cafeína, são escassos os dados sobre seus efeitos no trato gastrointestinal (TGI) de bebês muito pré-termo e, principalmente, no tempo de esvaziamento gástrico. A hipótese é que a cafeína pode afetar a motilidade gástrica e o tempo de esvaziamento gástrico em bebês muito pré-termo (GOUNARIS et al., 2020).

Bozzetti et al. (2013) descobriram que a cafeína aumenta o tempo para atingir a alimentação enteral completa em neonatos muito baixo peso (MBP), em sete dias. Xu et al. (2014) mostraram que até 10% dos neonatos MBP apresentam intolerância alimentar durante o tratamento com cafeína. Da mesma forma, Huang et al. (2018), em estudo recente, consideraram que, na análise de regressão logística multivariada, o uso de cafeína foi um fator de risco para intolerância alimentar ( $p < 0,05$ ). Portanto, há evidências que mostram efeito negativo da cafeína no intestino e principalmente na motilidade gástrica.

Na literatura, discute-se que os fármacos podem afetar o sistema gastrointestinal de forma diferente, de acordo com o estágio de maturação. O esvaziamento gástrico em neonatos prematuros é afetado por vários fatores, como o tipo de leite (leite materno ou fórmula), o uso de um fortificante do leite materno, a taxa de infusão da alimentação enteral e o modo de alimentação (*bolus* intermitente ou contínuo) (GOUNARIS et al., 2020).

#### 4.5 POSOLOGIAS (DOSE) DA CAFEÍNA

A carga atual e dosagem de manutenção de cafeína, que foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de 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 ao dia, respectivamente. O objetivo é atingir um nível sanguíneo terapêutico de 5 a 25 mg/L de cafeína em bebês prematuros, com menos de 32 semanas de idade pós-menstrual (PMA). No entanto, doses mais elevadas e de manutenção de cafeína foram avaliadas em vários ambientes de tratamento para AP e para facilitar a extubação da ventilação mecânica (ABDEL-HADY, 2015).

Apesar da confirmação da eficácia curativa do citrato de cafeína, ainda há variação substancial na seleção da dose de manutenção para o tratamento da apneia em prematuros devido às particularidades fisiológicas dessa população, principalmente a insuficiência hepática e renal e o subdesenvolvimento físico (CHEN; JIN; CHEN, 2018).

Diversos estudos examinaram a eficácia de diferentes doses de cafeína para a terapia de manutenção de bebês prematuros. Mohammed et al (2015) descobriram que uma alta dose de manutenção de citrato de cafeína tinha maior probabilidade de causar reações adversas. Assim, embora uma dose de manutenção mais elevada possa melhorar a eficiência clínica contra a apneia da prematuridade, também pode aumentar a frequência de reações adversas (CHEN; JIN; CHEN, 2018).

O uso de citrato de cafeína, em altas doses, aumenta inevitavelmente o risco de taquicardia em neonatos. Isso deve ser levado em consideração combinado com outros elementos da terapia, como eficácia e necessidade de suporte

respiratório, para determinar a prioridade do tratamento em vez do custo médico e das instalações recursos disponíveis. A cafeína é valiosa no cenário de taquicardia, clinicamente significativa para auxiliar no diagnóstico diferencial com relação a outras etiologias potenciais (YU et al., 2016).

Francart e colaboradores (2013), em um estudo retrospectivo em neonatos <28 semanas, revelaram que os pacientes que receberam citrato de cafeína >7,9 mg/Kg/dia foram associados a uma menor necessidade de intervenções clínicas em termos de ajustes de dose em comparação com aqueles que receberam doses  $\leq 7,9$  mg/Kg/dia. Isso sugere que os neonatos com menor idade gestacional (IG), especialmente neonatos com idade gestacional extremamente baixa (IG <28 semanas), poderiam se beneficiar mais com altas doses de citrato de cafeína. Os regimes de dosagem estratificados por IG são necessários para uma avaliação mais sistemática do ensaio (YU et al., 2016).

No momento, não há evidência definitiva de uma revisão sistemática e meta-análise para apoiar qual dose de manutenção é melhor considerando tanto a eficácia quanto a segurança (CHEN; JIN; CHEN, 2018).

#### 4.6 DURAÇÃO DA TERAPIA COM CAFEÍNA

Não foram localizados, na literatura científica, ensaios clínicos para apoiar as decisões sobre quando interromper a terapia com cafeína em bebês prematuros. No entanto, como a apneia da prematuridade não é comum após 34 semanas de gestação, a cafeína deve ser continuada até que os bebês prematuros tenham de 34 a 36 semanas de idade gestacional corrigida e estejam livres de quaisquer episódios de apneia por pelo menos 8 dias. Apesar da existência de apneia e síndrome de morte súbita infantil em bebês prematuros e prematuros tardios após a alta da UTI neonatal (UTIN), a continuação da cafeína em casa não é recomendada (ABDEL-HARY, 2015). Faltam dados sobre quando interromper a terapia com cafeína. Com base na experiência e no curso natural da apneia da prematuridade, o fármaco é descontinuado quando a criança atinge a idade pós-menstrual (idade gestacional somada à idade cronológica) entre 32 e 34 semanas e não houve episódios apneicos que necessitassem de intervenção por aproximadamente cinco dias. Leva até sete dias para que a cafeína seja eliminada do neonato (MARTINS, 2017).

No entanto, há dados limitados que sugerem uma terapia prolongada com cafeína além de 35 semanas. Sempre que descontinuada, a monitorização cardiorrespiratória é continuada e realizada até que a criança receba alta, porque a meia-vida média é de aproximadamente 87 horas em pacientes com 35 semanas. A cafeína raramente precisa ser reinstituída, mas se houver episódios frequentes de apneia, bradicardia ou dessaturação de oxigênio, ou se a criança precisar de intervenção com uma bolsa e máscara, a terapia com cafeína pode ser reiniciada (MARTINS, 2017).

Embora os benefícios da terapia com cafeína sejam bem estudados, o momento apropriado para a descontinuação em relação à alta do bebê do hospital é desconhecido. Neonatologistas, normalmente, observam bebês para a conclusão de um período "livre de eventos" após a descontinuação da terapia como um pré-requisito para a alta; no entanto, não existe consenso entre os médicos, atualmente, em relação a qual duração do período sem apneia é adequada o suficiente para determinar uma descarga. Os neonatologistas devem pesar os riscos da descontinuação precoce da cafeína (necessidade de reinício da terapia, comprometimento respiratório e necessidade de intensificação do suporte) com aqueles da descontinuação posterior da cafeína (possível internação prolongada no hospital e aumento dos custos) para interromper a cafeína no momento ideal (JI et al., 2020).

Padronizar a terapia com cafeína vem com desafios, já que interromper a terapia muito cedo aumenta o risco de problemas recorrentes com apneia e a necessidade de maior suporte respiratório. Por outro lado, ao atrasar a descontinuação da terapia com cafeína, os médicos correm o risco potencial de prolongar desnecessariamente as internações hospitalares, o que aumenta o ônus dos custos de saúde. A padronização de intervenções baseadas em evidências, reduzindo a variância na prática, é uma estratégia de melhoria para os cuidados em saúde (JI et al, 2020).

Dessa forma, pautando-se em evidências, buscaram-se elementos para confirmação de que o uso da cafeína influencia no ganho de peso de neonatos com idade gestacional até 34 semanas.

## **5. MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de uma pesquisa longitudinal, prospectiva, de caráter descritivo e exploratório. A coleta foi realizada no período de Janeiro a Outubro de 2020. Foram analisados 50 prematuros até 34 semanas que estavam fazendo uso de cafeína nas doses de 5mg/Kg a 10mg/Kg.

A pesquisa foi realizada na UTI Neonatal de um hospital Filantrópico, o Hospital Português da Bahia, localizado na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. O hospital possui 20 leitos voltados para o atendimento de neonatos. O perfil epidemiológico da unidade (UTIN) se divide em prematuridade, desconforto respiratório, taquipneia transitória, sífilis congênita e cardiopatias. De Janeiro a Outubro de 2020 nasceram 181 bebês prematuros < 37 semanas, destes 53 tinham idade gestacional de 31 – 34 semanas (Apêndice A).

### **5.1 COLETA DE DADOS**

Os dados coletados nos prontuários eletrônicos incluíram as variáveis: diagnóstico, exames laboratoriais, idade gestacional, peso, taxa calórica, doses utilizadas, uso de fortificante de dieta (FM), uso de NPT, uso de polivitamínico, uso de medicamentos, uso de CPAP e de tubo orotraqueal. Foram excluídos da pesquisa, prematuros com sepse comprovada por hemocultura e àqueles com anomalias congênitas do trato gastrointestinal (TGI).

A evolução ponderal foi mensurada com base nos pesos coletados: peso ao nascer, peso após 7<sup>o</sup> dia de vida e peso do último dia de uso de cafeína. As demais variáveis ao longo da pesquisa, foram determinantes para avaliar se a cafeína pode influenciar sobre o ganho de peso de neonatos com IG até 34 semanas. Foi elaborada uma planilha, usando o Microsoft® Excel, com todas as variáveis utilizadas para auxiliar na elaboração da análise estatística (Apêndice B).

### **5.2 ASPECTOS ÉTICOS**

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP), do Hospital Português da Bahia, sob o número de protocolo

163000/2019. Os dados obtidos foram tratados de maneira sigilosa, sem identificação dos pacientes e sem intervenções por parte do pesquisador.

Os dados utilizados foram retirados do prontuário eletrônico que é alimentado diariamente por toda a equipe multidisciplinar da unidade (médicos, enfermeiros, farmacêutico, psicólogo, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, técnico de enfermagem e nutricionista). O que excluiu a necessidade da aplicação do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), estando em consonância com a resolução 466/2012 e 506/2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

### **5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

O programa Epi-Info v.3.5.1 (CDC/USA) foi utilizado para análise dos dados. Com base nos graus de prematuridade, os recém-nascidos incluídos nesta casuística foram estratificados em quatro grupos para análises comparativas: Dois grupos relacionados ao grau de prematuridade: grupo 1 (maior gravidade) e grupo 2 (menor gravidade) e, ainda, 2 grupos relacionados à dose de cafeína; grupo 1 (  $\leq 5$  mg/Kg) e grupo 2 (  $> 5$  mg/Kg).

Na construção das tabelas, para as variáveis categóricas (sexo e desfecho, por exemplo) foram determinadas frequências absolutas e relativas. Para as variáveis não categóricas (idade ao nascer, peso ao nascer, etc.) foi calculada a mediana e intervalos interquartílicos.

Testes de probabilidade estatística foram utilizados para avaliar a significância estatística entre os grupos. O qui-quadrado de Mantel-Haenszel ou teste Exato de Fisher foi utilizado para avaliação da significância estatística dos achados entre as variáveis categóricas; os testes de Mann-Whitney foram utilizados para a comparação entre as variáveis contínuas.

Para análises univariadas os achados foram considerados de significância estatística quando o valor de p foi  $<0,05$ .

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo incluiu uma amostra de 50 prematuros com até 34 semanas de idade gestacional, e que estavam em uso de cafeína. Na Tabela 1 estão descritas as características gerais da população elegível. O número de prematuros do sexo feminino foi prevalente (60%), neste estudo. Segundo Bairam et al. (2018) no artigo científico “Diferenças baseadas no sexo na apneia da prematuridade”, a análise dos bebês com diagnóstico de AP mostrou que as chances de serem diagnosticado eram menores em homens do que em mulheres (OR 0,95;  $P = 0,057$ ), mas não significativo.

A AP reflete um sistema respiratório imaturo, e de acordo Bairam et al. (2018) a maturação do sistema respiratório de bebês prematuros pode ser mais rápida em mulheres do que em homens. Os recém-nascidos com IG até 32 semanas teve destaque nesta pesquisa, com 64% dos casos analisados, uma vez que a apneia da prematuridade acomete um número maior nessa idade gestacional. A média de peso em gramas foi em torno de 1.277,5g. Não houve óbitos, 96% tiveram alta domiciliar.

**Tabela 1.** Características gerais no nascimento dos prematuros incluídos neste estudo, internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020 ( $n= 50$ )

Características	Casos (%)
<b>Sexo</b> ( $n=50$ )	
Feminino	30 (60%)
<b>Idade ao nascer (semanas)</b> <sup>1</sup> ( $n= 50$ )	30 (29-32)
<b>Grau de prematuridade</b> ( $n=50$ )	
Pretermo extremo	5 (10,0)
Muito pretermo	32 (64,0)
Pretermo moderado	7 (14,0)
Pretermo tardio	6 (12,0)
<b>Peso ao nascer, em gramas</b> <sup>1</sup>	1.277,5 (1.015-1.510)
<b>Desfecho</b>	
Alta domiciliar	48 (96,0)
Transferência	2 (4,0)

Fonte: Acervo próprio, 2021; <sup>1</sup> Mediana (intervalo interquartilico);

A tabela 2 apresenta as principais intervenções realizadas nos prematuros incluídos neste estudo.

**Tabela 2.** Principais intervenções realizadas nos prematuros incluídos neste estudo, internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020 ( $n= 50$ )

<b>Características</b>	<b>Casos (%)</b>
<b>Uso de corticóide</b>	4 (8,0)
<b>Uso de polivitamínico</b>	43 (86,0)
<b>Uso de diurético</b>	4 (8,0)
<b>Uso de zinco</b>	4 (8,0)
<b>Uso de antimicrobianos</b>	24 (48,0)
<b>Uso de ventilação (CPAP)</b>	46 (92,0)
<b>Uso de ferro</b>	16 (32,0)
<b>Uso de ventilação invasiva (tubo orotraqueal)</b>	17 (34,0)
<b>Tempo em ventilação, dias<sup>1</sup></b>	6,5 (2-12)
<b>Tipo de via de administração (cafeína)</b>	
Oral/sonda	21 (42,0)
Intravenosa	29 (58,0)
<b>Dias de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	22,5 (13-42)
<b>Dose administrada (cafeína, mg/Kg)</b>	
5	21 (42,0)
>5	29 (58,0)
<b>Ingesta calórica, mediana (Kcal/dia) (<math>n=45</math>)</b>	159 (143-176)
<b>Estimativa diária de ganho calórico (<math>n=42</math>)</b>	18,86 (14,6-81)
<b>Peso em gramas após sete dias (uso cafeína)<sup>1</sup></b>	1.162,5 (970,5-1.380)
<b>Peso em gramas no último dia de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	1.617 (1.480-2.055)
<b>Uso de fortificante de dieta</b>	30 (60,0)

Fonte: Acervo próprio, 2021; <sup>1</sup> Mediana (intervalo interquartilico)

Cerca de 86% dos neonatos analisados fizeram uso de polivitamínico e 16% foram suplementados com ferro. As vitaminas são essenciais para o crescimento ósseo, cicatrização de feridas, integridade vascular, função imunológica, desenvolvimento e diferenciação celulares (CORNISH; MEHL-MADRONA, 2008). Com relação às crianças, a suplementação vitamínica pode ser especialmente indicada: como auxiliar nas anemias carenciais; em dietas restritivas e inadequadas; em doenças crônicas/convalescença; em períodos de crescimento acelerado; para recém-nascidos, lactentes e crianças em fase de crescimento; para prevenção do raquitismo; como auxiliar do sistema imunológico (BULA PROTOVIT, 2016).

A suplementação de ferro enteral em bebês prematuros é recomendada para fornecer ferro suficiente para o crescimento e desenvolvimento sem aumentar o risco de sobrecarga de ferro (MCCARTHY; DEMPSEY; KIELY, 2021). O Quadro 01 traz os principais fármacos utilizados pelos pacientes, no período da realização deste estudo.

**Quadro 01.** Medicamentos utilizados no período de internação, enquanto uso da cafeína

Ambisome	Amicacina
Ampicilina	Anlodipino
Apresolina	Calnate
Captopril	Cefepima
Dexametasona	Dipirona
Furosemida	Gentamicina
Meropenem	Metronidazol
Micafungina	Neutrofer
Noripurum	Omeprazol
Palivizumabe	Paracetamol
Prednisolona	Protovit
Teicoplanina	Ursacol
Vancomicina	Xarope de Zinco

Fonte: Acervo próprio, 2021

Embora cafeína e glicocorticoides sejam frequentemente usados para tratar doenças pulmonares crônicas em neonatos prematuros, as interações potenciais são amplamente desconhecidas. A cafeína tem sido atribuída a efeitos positivos na inflamação das vias aéreas (FEHRHOLZ et al., 2017).

A cafeína aumenta a atividade de alguns analgésicos, como paracetamol. Aumenta sua eficácia e traz mais rapidez alívio, permitindo a rápida absorção desses fármacos no corpo (OLAJUYIGBE et al., 2017). Esse mesmo autor em seu

artigo relata que a combinação com metronidazol promove interações antagônicas significativas implicando em falha terapêutica grave e, possivelmente, toxicidade do fármaco *in vivo* (OLAJUYIGBE et al., 2017). No entanto, não houve registros de interações medicamentosas entre o citrato de cafeína e os medicamentos utilizados na população pesquisada (Quadro 1), conforme consulta no *Drug interactions* (Up to Date, 2021).

A falta de evidências científicas é um dos principais problemas envolvidos no uso de medicamentos entre neonatos, especialmente aqueles em cuidados intensivos. O conhecimento limitado existente sobre o desenvolvimento farmacocinético, farmacodinâmica e determinação da dose em neonatos, em associação com a escassez de ensaios clínicos, pode tornar uma tarefa complexa selecionar o medicamento certo e estabelecer doses para o tratamento de neonatos. Quase todos os medicamentos de uso em UTIN são administrados por via intravenosa e, dependendo da idade gestacional e do peso ao nascer, o grupo de medicamentos mais utilizado são os antibióticos, seguidos dos medicamentos para uso no sistema respiratório e nervoso. No Brasil, os medicamentos são autorizados pela *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA), mas não existe uma política específica para registro de medicamentos pediátricos ou neonatais (DE SOUZA et al., 2016).

Com relação ao suporte ventilatório, a média de dias de uso foi de 6,5/ dias (Tabela 2). Devido ao tempo de uso, o mesmo parece não ter influenciado na redução do ganho de peso, apesar do gasto energético. Segundo Schmidt et al.(2006) demonstraram claramente que o tratamento com cafeína, nos primeiros 10 dias de vida, determinou uma redução em cada um dos três níveis de suporte respiratório, necessidade de tubo endotraqueal, em qualquer ventilação com pressão positiva (VPP) e oxigênio suplementar. A cafeína é o fármaco de escolha para reduzir as taxas de apneia, necessidade de pressão positiva intermitente (VPPI), suporte ventilatório, falha de extubação e ligadura de persistência de canal arterial (PCA) em prematuros.

Quanto à via de administração, 58% dos neonatos da pesquisa receberam a cafeína por via endovenosa. Segundo Aranda (2020), a absorção gastrintestinal é rápida, tanto em neonatos, como em adultos e, em cerca de 30min sua biodisponibilidade é completa, independente da via de administração (oral, via sonda ou parenteral).

Uma alta dose de manutenção de cafeína parece mais eficaz para promover a maturação pulmonar em bebês prematuros, sendo segura para o tratamento da apneia. No entanto, administrar grandes doses de manutenção pode aumentar os riscos de reações adversas, como distúrbio eletrolítico, hipertensão, hiperglicemia, intolerância alimentar e inquietação (CHEN; JIN; CHEN, 2018).

A média de ganho calórico, na maioria dos pacientes, foi 18,8g/kg/dia e a ingesta calórica foi de 159 Kcal/kg/dia (Tabela 2). A meta nutricional para a maioria dos bebês prematuros durante a hospitalização é para uma ingestão de energia de 120 Kcal/kg/dia (Quadro 2). Isso equivale a 160 mL/kg por dia de fórmula para prematuros (24Kcal) ou leite humano fortificado. O volume alvo geralmente é aquele que suporta um ganho de peso de mais de 18 g/kg/dia (GRIFFIN, 2019).

**Quadro 2.** Estimativa das necessidades diárias de energia para bebês prematuros em crescimento

<b>Gasto energético de repouso</b>	<b>50 Kcal/Kg</b>	<b>Taxa metabólica de repouso</b>
<b>Atividade</b>	15Kcal/kg	30% acima do repouso
<b>Estresse de frio</b>	10Kcal/kg	Termorregulação
<b>Efeito sintético da alimentação</b>	8Kcal/kg	Termogênese dietética
<b>Perda fecal</b>	12Kcal/kg	10% da ingestão
<b>Crescimento</b>	25Kcal/kg	Calorias armazenadas
<b>Necessidade calórica total</b>	120Kcal/kg	

Fonte: Adaptado de: SINCLAIR, 1971 (Clin Obstet Gynecol 1971; 14: 840).

Dos 50 pacientes avaliados, quanto ao grau de prematuridade, a maioria tinha IG < 32 semanas, grupo 1 (Tabela 3). Apesar de ser um grupo que apresenta maior risco devido a idade gestacional, não houve diferenças significativas quanto ao ganho de peso, se comparado com o grupo de 32 a 34 semanas, grupo 2. Sendo assim a cafeína não contribuiu negativamente, neste aspecto.

Observando a tabela 3, a estimativa de ganho calórico foi praticamente semelhante nos 2 grupos. Porém é notável que houve maior investimento de calorias por parte da equipe no grupo 1, provavelmente pelo grau de gravidade do mesmo.

**Tabela 3.** Análise univariada das variáveis coletadas dos prematuros internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020, estratificados pelo grau de prematuridade ( $n= 50$ )

Características	Grupo 1** ( $n = 37$ )	Grupo 2*** ( $n = 13$ )	Valor de $p$
<b>Sexo (<math>n = 50</math>)</b>			
Feminino	19 (51,4)	11 (84,6)	<b>0,03*</b>
<b>Idade ao nascer (semanas)<sup>1</sup></b>	30 (29-30)	33 (32-34)	<b>0,00001</b>
<b>Peso ao nascer, em gramas<sup>1</sup></b>	1.140 (1.005-1.350)	1.635 (1.475-1.970)	<b>0,00001</b>
<b>Dias de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	28 (18-44)	8 (7-13)	<b>0,001</b>
<b>Dose administrada (cafeína, mg/Kg)<sup>1</sup></b>	8 (5-10)	5 (5-8)	0,08
<b>Ingesta calórica, mediana (Kcal/dia)<sup>1</sup> (<math>n=45</math>)</b>	160 (147-176)	93,5 (84,5-153,5)	<b>0,035</b>
<b>Estimativa diária de ganho calórico<sup>1</sup> (<math>n=42</math>)</b>	19 (14,6-85)	18 (14-60)	0,6007
<b>Peso em gramas após sete dias (uso cafeína)<sup>1</sup></b>	1.110 (925-1.275)	1.490 (1.300-1.710)	<b>0,0005</b>
<b>Peso em gramas no último dia de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	1.625 (1.460-2.055)	1.610 (1.535-1.925)	1,00

\* Teste Exato de Fischer, demais variáveis: Teste de Kruskal-Wallis

\*\* Grupo 1: Bebês com graus de prematuridade 1 ou 2 (Mais graves);

\*\*\*Grupo 2: Bebês com graus de prematuridade 3 ou 4 (Moderados);

Fonte: Acervo próprio, 2021; <sup>1</sup> Mediana (intervalo interquartilico);

Ainda na tabela 3, um dado de extrema importância, com um grau de significância para este estudo, foi referente à ingestão calórica ( $p= 0,035$ ), em que os prematuros do grupo 1, necessitaram de uma quantidade maior de calorias para alcançar o peso. De acordo com Barfield (2018), bebês nascidos muito prematuros (<32 semanas de gestação) apresentam risco aumentado de morte, complicações médicas e sequelas de desenvolvimento neurológico e metabólico. Contudo os bebês prematuros tardios (IG: 34 a 36 semanas e 6 dias), que representam a maior proporção de bebês prematuros (cerca de 75%), também têm sido alvo de atenção. Pois, podem apresentar risco aumentado de complicações respiratórias, infecções, problemas de alimentação, hipotermia e hipoglicemia. Além disso, bebês prematuros tardios apresentam um risco aumentado de morbidades de longo prazo, como atraso no desenvolvimento neurológico, paralisia cerebral, doenças respiratórias crônicas ou metabólicas (SNYERS D, LEFEBVRE C, VIELLEVOYE R, 2020).

Na tabela 4, a amostra foi dividida quanto a dose de cafeína utilizada, **grupo 1** (5mg/Kg) e **grupo 2** (> 5mg/Kg). Atualmente, a cafeína é a primeira escolha para o tratamento da AP. No entanto, a dose de manutenção não foi padronizada.

**Tabela 4.** Análise univariada - variáveis coletadas dos prematuros internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020, estratificados pela dosagem de cafeína administrada ( $n= 50$ )

<b>Características</b>	<b>Grupo 1** (<math>n = 29</math>)</b>	<b>Grupo 2*** (<math>n = 21</math>)</b>	<b>Valor de <math>\rho</math></b>
<b>Sexo (<math>n = 50</math>)</b>	10 (34,5)	10 (47,6)	0,35
Feminino			
<b>Idade ao nascer (semanas)<sup>1</sup></b>	30 (29-31)	30 (30-33)	0,13
<b>Peso ao nascer, em gramas<sup>1</sup></b>	1.285 (1.015-1.475)	1.260 (1.010-2.990)	0,99
<b>Dias de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	28 (17-44)	18 (11-26)	0,07
<b>Ingesta calórica, mediana (Kcal/dia)<sup>1</sup> (<math>n=45</math>)</b>	169,5 (148-181)	147 (107-167)	<b>0,032</b>
<b>Estimativa diária de ganho calórico<sup>1</sup> (<math>n=42</math>)</b>	19 (14,5-70)	18,7 (15,8-81)	0,77
<b>Peso em gramas após sete dias (uso cafeína)<sup>1</sup></b>	1.150 (915-1.380)	1.170 (975-1.330)	0,72
<b>Peso em gramas no último dia de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	1.785 (1.500-2.125)	1.590 (1.425-2.650)	0,13

\* Teste Exato de Fischer, demais variáveis: Teste de Kruskal-Wallis

\*\* Grupo 1: Bebês com 5 mg/kg de cafeína administrada;

\*\*\*Grupo 2: Bebês com 6 ou mais mg/kg de cafeína administrada;

Fonte: Acervo próprio, 2021; <sup>1</sup> Mediana (intervalo interquartilico);

Vários estudos examinaram a eficácia de diferentes doses de cafeína para a terapia de manutenção de bebês prematuros. Charles et al. (2011), relataram uma taxa de falha de extubação substancialmente menor em um grupo de alta dose de manutenção em comparação com um grupo de baixa dose de manutenção, bem como uma redução significativa do tempo médio de ventilação mecânica no grupo de alta dose. No entanto, Mohammed et al. (2015) descobriram que uma alta dose de manutenção de citrato de cafeína tinha maior probabilidade de causar reações adversas, como taquicardia. Assim, embora uma dose de manutenção mais elevada possa melhorar a eficiência clínica da AP, também pode aumentar a frequência de reações adversas. No momento, não há evidência definitiva de revisões sistemáticas com, ou sem metanálise, para apoiar qual dose de manutenção é superior considerando tanto a eficácia quanto à segurança (CHEN; JIN; CHEN, 2018).

Houve significância estatística quanto à ingesta calórica  $p = 0,032$ , em que o grupo 1 ingeriu mais Kcal/dia se comparado ao grupo 2. Embora a estimativa de ganho calórico aponte que a dose maior de cafeína tenha interferido negativamente no ganho de peso do grupo 2 ( $> 5\text{mg/Kg}$ ), não houve um resultado significativo. O peso (em gramas) no último dia de uso, foi maior no grupo 1 ( $5\text{ mg/Kg}$ ) apesar de não significativo. Segundo Philip (2018) o uso da cafeína em um curto espaço de tempo tem uma redução de peso se comparado com os que fizeram por um tempo mais longo; o uso da mesma por muitas semanas com potenciais efeitos catabólicos podem afetar o ganho inicial de peso dessa população vulnerável.

Em sua publicação original, Schmidt et al. (2012) observaram uma maior perda de peso inicial para prematuros tratados com cafeína durante as primeiras 3 semanas de vida e a tendência foi reduzida, gradualmente, nas semanas seguintes. Em um estudo mais recente, Ting et al. (2020), afirmaram que o citrato de cafeína promove crescimento lento, impactando no peso de crianças prematuras, também nas primeiras 3 semanas, aumentando seu mecanismo e metabolismo básico.

A cafeína reduz a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e intestinal, reduz o ganho de peso, em curto prazo, e aumenta a frequência cardíaca, nervosismo, irritabilidade e convulsões. Foi relatado que a cafeína tem efeitos moleculares e celulares adversos no cérebro em desenvolvimento, especialmente lesão cerebelar, com alterações subsequentes no desempenho motor precoce devido à alta dosagem ou ao tempo de administração (LODHA et al., 2019).

Um achado interessante e significativo desse estudo foi a comprovação que bebês muito prematuros ( $< 32$  semanas) e com dose de  $5\text{mg/Kg}$ , tiveram uma ingesta calórica maior para o alcance do ganho de peso necessário (Tabelas 3 e 4), o que não aconteceu com o grupo com dose  $> 5\text{mg/Kg}$  que, apesar da ingesta ser maior que a recomendada, ficou abaixo, se comparada com a utilizada no grupo 1 (Tabela 4). Esse dado demonstra que existe a necessidade de melhoria na ingesta calórica de neonatos, com doses mais elevadas, em uso de citrato de cafeína.

Apesar desse estudo não ter obtido uma maior significância quanto à redução do ganho de peso em prematuros, o mesmo apresentou, em várias etapas, similaridades com outros estudos da literatura, principalmente com relação

ao impacto que o citrato de cafeína pode trazer na evolução ponderal dos neonatos. Essa pesquisa é pioneira na área de farmácia, em que há uma carência de estudos voltados para a neonatologia e, portanto, mais estudos devem ser realizados com foco nessa abordagem.

## **7. CONCLUSÃO**

A cafeína contribui positivamente para o tratamento da apneia da prematuridade, bem como na diminuição das taxas de falha na extubação e redução da incidência de displasia broncopulmonar em prematuros.

Nesta pesquisa a redução do ganho ponderal dos prematuros avaliados frente ao uso da cafeína não teve significância. No entanto foi possível observar que, em neonatos com uma dose mais elevada e prolongada da cafeína, uma suplementação adicional pode contribuir para melhoria do ganho de peso pós-natal. Esse dado é de extrema relevância, pois exige uma maior atenção a esses pacientes por parte da equipe multiprofissional de saúde e familiares, com fins de incrementar o suporte nutricional dessa população.

A escassez de dados sobre o metabolismo da cafeína relacionados a redução de ganho ponderal em neonatos prematuros, indica a necessidade de pesquisas mais robustas, a fim de refinar melhor o manejo nutricional nesses indivíduos. Este estudo é um estudo unicêntrico, o que pode apresentar limitações e vieses de resultados, devendo ser confirmado com a ampliação do tamanho da amostra e realização de um estudo multicêntrico.

## REFERÊNCIAS

ABDEL-HADY, H. Caffeine therapy in preterm infants. **World Journal of Clinical Pediatrics**, v. 4, n. 4, p. 81, 2015.

ALHERSH, E. et al. Caffeine for the Treatment of Apnea in the Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Overview of Meta-Analyses. **Pediatric Drugs**, v. 22, n. 4, p. 399–408, 3 ago. 2020.

ARANDA, J. V.; BEHARRY, K. D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 25, n. 6, p. 101183, 2020.

ARMANIAN, A.-M. et al. Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants. **Pediatrics & Neonatology**, v. 57, n. 5, p. 408–412, out. 2016.

BACELAR, G. M. B. S.; DUARTE, J. L. M. B. Mortalidade neonatal precoce em recém-nascido com peso de nascimento menor ou igual a 1500 g: fatores de risco e prevenção. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 15, n. 2, p. 170–176, 2016.

BAIRAM, A. et al. Sex-based differences in apnoea of prematurity: A retrospective cohort study. **Experimental Physiology**, v. 103, n. 10, p. 1403–1411, 2018.

BARFIELD, W. D. Public Health Implications of Very Preterm Birth. **Clinics in Perinatology**, v. 45, n. 3, p. 565–577, 2018.

BOZZETTI, V. et al. Feeding tolerance of preterm infants appropriate for gestational age (AGA) as compared to those small for gestational age (SGA). **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 26, n. 16, p. 1610–1615, 2013.

CARRERA MUIÑOS, S. et al. Perinatología Y REPRODUCCIÓN HUMANA Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos? Caffeine citrate use in neonates. **Perinatol Reprod Hum**, v. 29, n. 3, p. 106–112, 2015.

CHEN, J.; JIN, L.; CHEN, X. Efficacy and Safety of Different Maintenance Doses of Caffeine Citrate for Treatment of Apnea in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–11, 24 dez. 2018.

CAFFEINE CITRATE: SOLUÇÃO. Responsável técnico XXXXXXXX.SHIRLEY, NY - USA: AMERICAN REGENT, 2007. 1 BULA, 12 p, revisada em 2020.. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov/druginfo.cfm?setid=d17e3be5-514f-45a-8347-d804cd5ec37f&audience=professional>. Acesso em 17 out.2021.

CORNISH, S.; MEHL-MADRONA, L. The role of vitamins and minerals in psychiatry. **Integrative Medicine Insights**, v. 2008, n. 3, p. 33–42, 2008.

DE SOUZA, A. S. et al. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. **BMC Pediatrics**, v. 16, n. 1, p. 1–10, 2016.

DIENSTMANN, G. et al. **Dislipidemia e obesidade materna : prematuridade e prognóstico neonatal** 2021.

DOBSON, N. R.; HUNT, C. E. Caffeine: an evidence-based success story in VLBW pharmacotherapy. **Pediatric Research**, v. 84, n. 3, p. 333–340, 9 set. 2018.

EICHENWALD, E. C. Apnea of Prematurity. **Pediatrics**, v. 137, n. 1, p. 1–7, 2016.

FRANCART, S. J.; ALLEN, M. K.; STEGALL-ZANATION, J. Apnea of Prematurity: Caffeine Dose Optimization. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 18, n. 1, p. 45–52, 2013.

FEHRHOLZ, M. et al. Caffeine modulates glucocorticoid-induced expression of CTGF in lung epithelial cells and fibroblasts. **Respiratory Research**, v. 18, n. 1, p. 1–11, 2017

GOUNARIS, A. K. et al. Caffeine and gastric emptying time in very preterm neonates. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1676, 1 jun. 2020.

GRIFFIN, I.J.; **Growth management in preterm infants**, Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/growth-management-in-preterm-infants>>. Acesso em 18 Agosto 2019.

HE, T. et al. [ **Comparação da eficácia do citrato de cafeína nacional e importado no tratamento da apnéia em bebês prematuros: um estudo prospectivo duplo- cego controlado e randomizado** ]. p. 10–11, 2020.

Huang, X .; Chen, Q .; Peng, W. **Características clínicas e fatores de risco para intolerância alimentar em bebês prematuros**. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **2018** , 43 , 797–804.

Jl, D. et al. Wide variation in caffeine discontinuation timing in premature infants. **Journal of Perinatology**, v. 40, n. 2, p. 288–293, 22 fev. 2020.

KOCH, G. et al. Caffeine preserves quiet sleep in preterm neonates. **Pharmacology Research and Perspectives**, v. 8, n. 3, p. 1–8, 2020.

LAMBA, V.; WINNERS, O.; FORT, P. Early high-dose caffeine improves respiratory outcomes in preterm infants. **Children**, v. 8, n. 6, p. 1–9, 2021.

LODHA, A. et al. Early Caffeine Administration and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. **Pediatrics**, v. 143, n. 1, p. e20181348, jan. 2019.

MARCUARTÚ, A.; MALVEIRA, S. Perfil De Recém-Nascidos Prematuros De Muito Baixo Peso Internados Em Unidade De Cuidados Intensivos Neonatais. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 21, n. 1, p. 5–10, 2017.

MARTIN, R. **Management of apnea of prematurity**, Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/management-of-apnea-prematurity>>. Acesso em 18 de Agosto 2019.

MARTINS, A. S. **Crescimento e composição corporal em Recém-nascidos pré-termos com Displasia broncopulmonar**. 2017. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências)-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2017.

MCCARTHY, E. K.; DEMPSEY, E. M.; KIELY, M. E. **Suplementação de ferro em bebês prematuros e com baixo peso ao nascer**: uma revisão sistemática de estudos de intervenção. v. 77, n. 12, p. 865–877, 2021.

MOSCHINO, L. et al. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? **ERJ Open Research**, v. 6, n. 1, p. 00330–02019, 2 jan. 2020.

MOTIL, K.J.; DURYEA, T.K.D.; Low weight gain in children under two years: etiology and evaluation, Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/management-of-apnea-prematurity>>. Acesso em 18 Agosto 2019.

OLAJUYIGBE, O. O. et al. In vitro pharmacological interaction of caffeine and first-line antibiotics is antagonistic against clinically important bacterial pathogens. **Acta Biochimica Polonica**, v. 64, n. 2, p. 255–263, 2017.

PACIFICI, G. M. Clinical pharmacology of caffeine citrate in preterm infants. **Medical Express**, v. 1, n. 5, p. 9–10, 2014.

PEYONA: SOLUÇÃO. Responsável técnico C.M.H.Nakazaki . Santana de Parnaíba – SP: CHIESI Farmacêutica Ltda. , 2015. 1 Bula. 15 p.. Disponível em:<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PEYONA>. Acesso em: 17 out. 2021.

PH Gray, VJ Flenady, BG Charles e PA Steer, “Citrato de cafeína para bebês muito prematuros: Efeitos no desenvolvimento, temperamento e comportamento,” *Journal of Paediatrics and Child Health* , vol. 47, no. 4, pp. 167-172, 2011.

PHILIP, R. K. et al. Caffeine Treatment for Apnea of Prematurity and the Influence on Dose-Dependent Postnatal Weight Gain Observed Over 15 Years. **Journal of Caffeine and Adenosine Research**, v. 8, n. 3, p. 99–106, 2018.

PROTOVIT PLUS: GOTAS. Responsável técnico Dra. Dirce Eiko Mimura. ITAPECIRICA DA SERRA- SP: BAYER, 2016. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/528948?nomeProduto=PROTOVIT%20PLUS>. Acesso em: 16 out. 2021.

PUIA-DUMITRESCU, M. et al. Dosing and Safety of Off-label Use of Caffeine Citrate in Premature Infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 211, p. 27- 32.e1, ago. 2019.

SHENK, E. E. et al. Evaluation of timing and dosing of caffeine citrate in preterm neonates for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. 2, p. 139–145, 1 mar. 2018.

SHRESTHA, B.; JAWA, G. Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology? **Pediatrics and Neonatology**, v. 58, n. 5, p. 391–397, 2017.

Schmidt B., Roberts RS, Davis P., Doyle L., Barrington K., Ohlsson A., Solimano A., Tin W. **Caffeine therapy for apnea of prematurity**. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 : 2112–2121. doi: 10.1056 / NEJMoa054065.

Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, Davis PG, Tin W, Moddemann D, Solimano A, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012;307:275–28

S. Mohammed, I. Nour, AE Shabaan, B. Shouman, H. Abdel-Hady e N. Nasef, "Alta versus baixa dose de cafeína para apnéia da prematuridade: um ensaio clínico randomizado", *European Journal of Pediatrics* , vol . 174, no. 7, pp. 949–956, 2015.

SNYERS D, LEFEBVRE C , VIELLEVOYE R, R. V. . Pré-termo tardio: recém-nascidos de alto risco, apesar das aparências. **Rev Med Liege**, v. 75, n. 2, p. 105–110, 2020.

SOUSA, D. S. et al. Morbidade em recém- nascidos prematuros de extremo baixo peso em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Saude Materno Infantil**, v. 17, n. 1, p. 139–147, 2017.

TOURINHO, A. B.; REIS, L. B. D. S. M. Peso ao nascer: uma abordagem nutricional . **Com. Ciências Saúde.**, v. 22, n. 4, p. 19–30, 2013.

VILLAR, J. et al. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: A paradigm change. **Pediatrics**, v. 141, n. 2, 2018.

XIAO ZHANG (XIAO ZHANG), \* HAI-TAO ZHANG (HAI-TAO ZHANG), YONG LYU, LI-FENG WANG (LI-FENG WANG), E YANG ZHENYING (ZHEN-YING YANG)\*. Clinical effect and safety of different maintenance doses of caffeine citrate in treatment of apnea in very low birth weight preterm infants: a prospective randomized controlled trial. 2019.

Xu, JL; Wang, RQ; Chen, DM Comparação de citrato de cafeína e aminofilina para o tratamento de apnéia primária em bebês prematuros. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* **2014** , 16 , 1129–1132.

YU, T. et al. Incorporating pharmacodynamic considerations into caffeine therapeutic drug monitoring in preterm neonates. **BMC Pharmacology and toxicology**, v. 17, n. 1, p. 22, 7 dez. 2016.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A. TABELA DE NASCIMENTOS DE PREMATUROS DE JAN A OUT DE 2020.

	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	Total	% Anual
<27,6	2	0	4	2	0	0	1	1	2	0	0	0	8	3,6%
28-30,6	2	2	2	0	4	2	0	5	1	3	0	0	10	4,5%
35-36,6	4	9	4	9	6	3	6	5	4	9	0	0	32	14,5%
31-34,6	14	9	11	12	7	2	13	6	8	7	0	0	53	24,0%
Total Mensal	22	20	21	23	17	7	20	17	15	19			181	



## **ANEXOS**

### **ANEXO A. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO**

**Dear DR Carina Silva,**

Wishes for the day!

Thank you very much for submission of the manuscript entitled "**IMPACTS OF THE USE OF CAFFEINE CITRATE ON THE PONDERAL EVOLUTION OF PREMATURE NEWBORN IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT OF A PHILANTHROPIC HOSPITAL IN SALVADOR - BAHIA - BRAZIL**". We are moving ahead further for the peer reviewing process and we will let you know the status of the manuscript at once we receive comments from the reviewers.

**Regards,**

**Ricky Martin**

**Editorial Manager-Annals of Pediatrics and Child Health**

**JSciMed Central, USA**

[pediatrics@jscimedcentral.com](mailto:pediatrics@jscimedcentral.com)

On October 19, 2021 10:41 AM Carina Pereira da Silva <[carina.silva@hportugues.com.br](mailto:carina.silva@hportugues.com.br)> wrote:

## ANEXO B. ARTIGO CIENTÍFICO SUBMETIDO AO PERIÓDICO

### **Tipo de Artigo: Artigo Original de Pesquisa**

**Titulo: IMPACTOS DO USO DE CITRATO DE CAFEÍNA NA EVOLUÇÃO PONDERAL DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DE UM HOSPITAL FILANTRÓPICO, EM SALVADOR-BAHIA-BRASIL**

**Autores::** Carina Pereira da Silva<sup>1</sup>, Hemerson Iury Ferreira Magalhães<sup>2</sup>, Aníbal de Freitas Santos Júnior<sup>3</sup>

1 Carina Pereira da Silva, PPGfarma, Departamento de ciências da vida, Universidade Estadual da Bahia- UNEB, Salvador, Brasil

2 Hemerson Iury Ferreira Magalhães, PPGfarma, Departamento de ciências da vida, Universidade Estadual da Bahia- UNEB, Salvador, Brasil

3 Aníbal de Freitas Santos Júnior, PPGfarma, Departamento de ciências da vida, Universidade Estadual da Bahia- UNEB, Salvador, Brasil

**Corresponding author::** Silva, Carina Pereira da ; Impacts of the use of caffeine citrate on the weight evolution of preterm newborns in the Neonatal Intensive Care Unit of a Philanthropic Hospital in Salvador-Bahia-Brazil 53 f, [carinawpereira@gmail.com](mailto:carinawpereira@gmail.com).

**Title:** IMPACTS OF THE USE OF CAFFEINE CITRATE ON THE PONDERAL EVOLUTION OF PREMATURE NEWBORN IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT OF A PHILANTHROPIC HOSPITAL IN SALVADOR-BAHIA-BRAZIL

**Resumo: Introduction:** Caffeine has been commonly used for the prevention and treatment of apnea-related symptoms in preterm infants. However, exposure to caffeine can influence weight gain in this population. **Objectives:** To evaluate the weight evolution of preterm newborns (NB) up to 34 weeks using caffeine citrate in a neonatal intensive care unit (NICU) of a philanthropic hospital in Salvador-Bahia-Brazil. **Materials and Methods:** This is a prospective longitudinal research with a descriptive character. The study evaluated the weight evolution of preterm infants up to 34 weeks exposed to caffeine citrate at doses ranging from 5mg/kg to 10mg/kg. Preterm infants with sepsis confirmed by blood culture and premature infants with congenital anomalies of the gastrointestinal tract were excluded from the study. **Preliminary Results:** premature infants who received a maintenance dose of caffeine >5mg/kg/day had a slight reduction in weight gain. The use of caffeine associated with other factors did not have a negative impact on caloric gain. Premature infants < 32 weeks using caffeine required a higher intake of calories. **Final Considerations:** Caffeine contributes positively to the treatment of apnea in prematurity, but its catabolic effect can result in less weight gain in preterm infants.

**Keywords:** caffeine citrate; apnea of prematurity; weight gain; premature neonates

Abreviações: **AP** – Apneia da Prematuridade; **AMP** – Adenosina 3,5-monofosfato; **AMP<sub>C</sub>** – Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico; **CAP** – Ensaio de cafeína para apnéia da prematuridade; **CNS** – Conselho nacional de saúde; **CPAP** – Continuous Positive Airway Pressure; **CYP1A2** – Citocromo P450 1A2; **DBP** – Displasia broncopulmonar; **FDA** – *Food and Drug Administration*; **FM** – Fortificante de dieta; **GABA** – ácido gama-aminobutírico; **IG** – Idade Gestacional; **IH** – Infecção Hospitalar; **MBP** – Muito baixo peso; **PaO<sub>2</sub>** – Pressão parcial de O<sub>2</sub> no sangue arterial; **PCA** – Persistência de Canal Arterial; **RN** – Recém-nascido; **TCLE** – Termo de consentimento livre esclarecido; **TFG** – Taxa de filtração glomerular; **UTIN** – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; **VM** – Ventilação mecânica; **VPP** – Ventilação por pressão positiva; **VPPI** – Pressão positiva intermitente

### Introdução:

A prematuridade resulta de circunstâncias multifatoriais e imprevisíveis em todas as classes sociais e locais, necessitando de melhor compreensão das causas e resultados perinatais. Dentre outras comorbidades, são evidentes as relações entre o parto prematuro e o baixo peso do recém-nascido (RN), além do prognóstico de déficit de crescimento [1].

As fronteiras da viabilidade fetal e neonatal têm sido ampliadas e, cada vez mais, recém-nascidos, com extremo baixo peso (peso de nascimento menor que 1000g), têm sobrevivido. O progresso científico e tecnológico voltados à terapia de reposição de surfactante, ventilação mecânica (VM) e atendimento padronizado às necessidades do prematuro, em sala de parto, tem elevado a sobrevida de prematuros, diminuindo sobremaneira os índices de mortalidade no período neonatal. Isso tem um custo, em vista do surgimento de um número maior de complicações e agravos decorrentes da própria prematuridade, como também do tempo prolongado de hospitalização desses RN [2].

A apneia é uma das complicações que pode ocorrer, exclusivamente, devido à prematuridade do lactente, podendo afetar até 85-100% dos RN prematuros e, está relacionada à falta de maturidade completa dos órgãos. Manifesta-se por interrupções respiratórias, de 15 a 20 segundos, acompanhadas de bradicardia e dessaturação de oxigênio, o que pode levar à hipóxia ou morte. Longos períodos de apnéia podem resultar em cianose ou bradicardia infantil e, a ressuscitação do RN é necessária quando ocorre a parada cardiorrespiratória. Estes episódios podem causar danos ao cérebro em desenvolvimento do bebê e interromper o funcionamento do intestino e de outros órgãos. Intervalos recorrentes e longos resultam em insuficiência respiratória, tornando a intubação e ventilação mecânicas

obrigatórias. Apneia e hipoxemia causam anormalidades eletroencefalográficas e leucomalácia, levando a dificuldades comportamentais e neurológicas [3].

Os prematuros com idade gestacional (IG) menor que 35 semanas devem ser monitorados quanto à apneia, devido à alta prevalência da mesma nesse grupo de pacientes [4]. A frequência da mesma tem uma correlação inversa com a idade gestacional; ocorre em 7% dos neonatos com idade gestacional de 34 a 35 semanas, 15% dos neonatos com idade gestacional de 32 a 33 semanas, 54% dos neonatos com idade gestacional de 30 a 31 semanas e em quase 100% de neonatos com idade gestacional inferior a 29 semanas ou com peso inferior a 1.000 g [5].

O citrato de cafeína é, atualmente, um dos fármacos mais prescritos em unidades neonatais para tratamento da apneia da prematuridade. É a primeira escolha entre todas as metilxantinas devido seu maior índice terapêutico, bem como meia vida longa [6]. Apesar do uso de metilxantinas está presente há mais de 40 anos, ganhou maior aceitação, na última década, em que foi comprovada a eficácia, segurança e tolerabilidade da cafeína em bebês prematuros. Com o uso mais amplo, tornou-se um dos fármacos de escolha para apneia entre neonatologistas, em todo o mundo [6].

Além de desempenhar um importante papel na gestão desta patologia, foram identificados outros efeitos favoráveis da cafeína, tais como, a prevenção da displasia broncopulmonar (DBP), retinopatia da prematuridade, redução da falha na extubação, sendo atualmente considerado um fator de neuroproteção. Em síntese, esse fármaco diminui o risco de apnéia em até 25%, a falha na extubação (27%) e a incidência de displasia broncopulmonar em 10% dos pacientes [7].

Embora a cafeína tenha benefícios respiratórios para bebês prematuros, pode ter efeitos moleculares e celulares adversos no cérebro em desenvolvimento, com a possibilidade de alteração da atividade de base quanto a sincronia cerebral e estrutura de sono, reduzindo o período de sono quieto, o que de certa forma deduz uma interferência do processo de amadurecimento cerebral. Os seus efeitos sobre a taxa metabólica, a ação diurética, a propriedade hiperglicêmica e a tendência catabólica podem influenciar o crescimento a curto prazo, especialmente considerando a prática atual da terapia prolongada de cafeína pós-natal para a apneia da prematuridade [8]. O aumento do consumo de oxigênio e o gasto de energia, leva a um menor ganho de peso. Os efeitos da cafeína sobre o crescimento, embora pequenos, parecem apenas temporários [6].

Esta pesquisa teve como foco principal evidenciar que o citrato de cafeína pode interferir na evolução ponderal dos prematuros. Tendo em vista que, uma dose de manutenção acima

de 5m/Kg pode interferir no ganho de peso e que prematuros < 32 semanas em uso de cafeína, necessitam de um aporte maior de calorias, esse trabalho apresenta relevância para o controle de procedimentos de RN prematuros, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Dessa forma, este trabalho aponta para que novas medidas de suporte nutricional para recém-nascidos, em uso de cafeína, sejam introduzidas nas UTIN, contribuindo para um desfecho favorável em bebês, com muito baixo peso ao nascer.

#### Material e métodos:

Trata-se de uma pesquisa longitudinal, prospectiva, de caráter descritivo e exploratório. A coleta foi realizada no período de Janeiro a Outubro de 2020. Foram analisados 50 prematuros até 34 semanas que estavam fazendo uso de cafeína nas doses de 5mg/Kg a 10mg/Kg.

A pesquisa foi realizada na UTI Neonatal de um hospital Filantrópico, o Hospital Português da Bahia, localizado na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. O hospital possui 20 leitos voltados para o atendimento de neonatos. O perfil epidemiológico da unidade (UTIN) se divide em prematuridade, desconforto respiratório, taquipneia transitória, sífilis congênita e cardiopatias. De Janeiro a Outubro de 2020 nasceram 181 bebês prematuros < 37 semanas, destes 53 tinham idade gestacional de 31 – 34 semanas (Apêndice A).

#### Coleta da dados

Os dados coletados nos prontuários eletrônicos incluíram as variáveis: diagnóstico, exames laboratoriais, idade gestacional, peso, taxa calórica, doses utilizadas, uso de fortificante de dieta (FM), uso de NPT, uso de polivitamínico, uso de medicamentos, uso de CPAP e de tubo orotraqueal. Foram excluídos da pesquisa, prematuros com sepse comprovada por hemocultura e àqueles com anomalias congênicas do trato gastrointestinal (TGI).

A evolução ponderal foi mensurada com base nos pesos coletados: peso ao nascer, peso após 7º dia de vida e peso do último dia de uso de cafeína. As demais variáveis ao longo da pesquisa, foram determinantes para avaliar se a cafeína pode influenciar sobre o ganho de peso de neonatos com IG até 34 semanas. Foi elaborada uma planilha, usando o Microsoft Excel, com todas as variáveis utilizadas para auxiliar na elaboração da análise estatística (Apêndice B).

### Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP), do Hospital Português da Bahia, sob o número de protocolo 163000/2019. Os dados obtidos foram tratados de maneira sigilosa, sem identificação dos pacientes e sem intervenções por parte do pesquisador.

Os dados utilizados foram retirados do prontuário eletrônico que é alimentado diariamente por toda a equipe multidisciplinar da unidade (médicos, enfermeiros, farmacêutico, psicólogo, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, técnico de enfermagem e nutricionista). O que excluiu a necessidade da aplicação do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), estando em consonância com a resolução 466/2012 e 506/2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

### Análise estatística

O programa Epi-Info v.3.5.1 (CDC/USA) foi utilizado para análise dos dados. Com base nos graus de prematuridade, os RN incluídos nesta casuística foram estratificados em quatro grupos para análises comparativas: Dois grupos relacionados ao grau de prematuridade: grupo 1 (maior gravidade) e grupo 2 (menor gravidade) e, ainda, 2 grupos relacionados à dose de cafeína; grupo 1 ( 5 mg/Kg) e grupo 2 ( > 5mg/Kg).

Na construção das tabelas, para as variáveis categóricas (sexo e desfecho, por exemplo) foram determinadas frequências absolutas e relativas. Para as variáveis não categóricas (idade ao nascer, peso ao nascer, etc.) foi calculada a mediana e intervalos interquartílicos.

Testes de probabilidade estatística foram utilizados para avaliar a significância estatística entre os grupos. O qui-quadrado de Mantel-Haenszel ou teste Exato de Fisher foi utilizado para avaliação da significância estatística dos achados entre as variáveis categóricas; os testes de Mann-Whitney foram utilizados para a comparação entre as variáveis contínuas. Para análises univariadas os achados foram considerados de significância estatística quando o valor de p foi <0,05.

### Resultados e discussão:

O estudo incluiu uma amostra de 50 prematuros com até 34 semanas de idade gestacional, e que estavam em uso de cafeína. Na Tabela 1 estão descritas as características

gerais da população elegível. O número de prematuros do sexo feminino foi prevalente (60%), neste estudo. Segundo Bairam et al. [9] no artigo científico “Diferenças baseadas no sexo na apneia da prematuridade”, a análise dos bebês com diagnóstico de AP mostrou que as chances de serem diagnosticado eram menores em homens do que em mulheres (OR 0,95;  $P = 0,057$ ), mas não significativo.

A AP reflete um sistema respiratório imaturo, e de acordo Bairam et al. [9] a maturação do sistema respiratório de bebês prematuros pode ser mais rápida em mulheres do que em homens. Os RN com IG até 32 semanas teve destaque nesta pesquisa, com 64% dos casos analisados, uma vez que a apneia da prematuridade acomete um número maior nessa idade gestacional. A média de peso em gramas foi em torno de 1.277,5g. Não houve óbitos, 96% tiveram alta domiciliar.

A tabela 2 apresenta as principais intervenções realizadas nos prematuros incluídos neste estudo.

Cerca de 86% dos neonatos analisados fizeram uso de polivitamínico e 16% foram suplementados com ferro. As vitaminas são essenciais para o crescimento ósseo, cicatrização de feridas, integridade vascular, função imunológica, desenvolvimento e diferenciação celulares[10]. Com relação às crianças, a suplementação vitamínica pode ser especialmente indicada: como auxiliar nas anemias carenciais; em dietas restritivas e inadequadas; em doenças crônicas/convalescença; em períodos de crescimento acelerado; para recém-nascidos, lactentes e crianças em fase de crescimento; para prevenção do raquitismo; como auxiliar do sistema imunológico [11].

A suplementação de ferro enteral em bebês prematuros é recomendada para fornecer ferro suficiente para o crescimento e desenvolvimento sem aumentar o risco de sobrecarga de ferro [12]. O Quadro 01 traz os principais fármacos utilizados pelos pacientes, no período da realização deste estudo.

**Quadro 01.** Medicamentos utilizados no período de internação, enquanto uso da cafeína

Ambisome	Amicacina
Ampicilina	Anlodipino
Apresolina	Calnate
Captopril	Cefepima
Dexametasona	Dipirona
Furosemida	Gentamicina
Meropenem	Metronidazol
Micafungina	Neutrofer
Noripurum	Omeprazol
Palivizumabe	Paracetamol
Prednisolona	Protovit
Teicoplanina	Ursacol
Vancomicina	Xarope de Zinco

Fonte: Acervo próprio, 2021

Embora cafeína e glicocorticoides sejam frequentemente usados para tratar doenças pulmonares crônicas em neonatos prematuros, as interações potenciais são amplamente desconhecidas. A cafeína tem sido atribuída a efeitos positivos na inflamação das vias aéreas [13].

A cafeína aumenta a atividade de alguns analgésicos, como paracetamol. Aumenta sua eficácia e traz mais rapidez alívio, permitindo a rápida absorção desses fármacos no corpo[14]. Esse mesmo autor em seu artigo relata que a combinação com metronidazol promove interações antagônicas significativas implicando em falha terapêutica grave e, possivelmente, toxicidade do fármaco *in vivo* [14]. No entanto, não houve registros de interações medicamentosas entre o citrato de cafeína e os medicamentos utilizados na população pesquisada (Quadro 1), conforme consulta no *Drug interactions* (Up to Date, 2021).

A falta de evidências científicas é um dos principais problemas envolvidos no uso de medicamentos entre neonatos, especialmente aqueles em cuidados intensivos. O conhecimento limitado existente sobre o desenvolvimento farmacocinético, farmacodinâmica e determinação da dose em neonatos, em associação com a escassez de ensaios clínicos, pode tornar uma tarefa complexa selecionar o medicamento certo e estabelecer doses para o tratamento de neonatos. Quase todos os medicamentos de uso em UTIN são administrados por via intravenosa e, dependendo da idade gestacional e do peso ao nascer, o grupo de medicamentos mais utilizados são os antibióticos, seguidos dos medicamentos para uso no sistema respiratório e nervoso. No Brasil, os medicamentos são autorizados pela *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA), mas não existe uma política específica para registro de medicamentos pediátricos ou neonatais [15].

Com relação ao suporte ventilatório, a média de dias de uso foi de 6,5/ dias (Tabela 2). Devido ao tempo de uso, o mesmo parece não ter influenciado na redução do ganho de peso, apesar do gasto energético. A cafeína é o fármaco de escolha para reduzir as taxas de apneia, necessidade de pressão positiva intermitente (VPPI), suporte ventilatório, falha de extubação e ligadura de persistência de canal arterial (PCA) em prematuros. Schmidt et al. [16] demonstraram claramente que o tratamento com cafeína, nos primeiros 10 dias de vida, determinou uma redução em cada um dos três níveis de suporte respiratório, necessidade de tubo endotraqueal, em qualquer ventilação com pressão positiva (VPP) e oxigênio suplementar.

Quanto à via de administração, 58% dos neonatos da pesquisa receberam a cafeína por via endovenosa. Segundo Aranda [17], a absorção gastrointestinal é rápida, tanto em neonatos, como em adultos e, em cerca de 30min sua biodisponibilidade é completa, independente da via de administração (oral, via sonda ou parenteral).

Uma alta dose de manutenção de cafeína parece mais eficaz para promover a maturação pulmonar em bebês prematuros, sendo segura para o tratamento da apneia. No entanto, administrar grandes doses de manutenção pode aumentar os riscos de reações adversas, como distúrbio eletrolítico, hipertensão, hiperglicemia, intolerância alimentar e inquietação [18].

A média de ganho calórico, na maioria dos pacientes, foi 18,8 g/dia e a ingesta calórica foi de 159 Kcal/dia (Tabela 2). A meta nutricional para a maioria dos bebês prematuros durante a hospitalização é para uma ingestão de energia de 120 Kcal/Kg por dia (Quadro 2). Isso equivale a 160 mL/kg por dia de fórmula para prematuros (24 Kcal) ou leite

humano fortificado. O volume alvo geralmente é aquele que suporta um ganho de peso de mais de 18 g/Kg por dia [19].

**Quadro 2.** Estimativa das necessidades diárias de energia para bebês prematuros em crescimento.

<b>Gasto energético de repouso</b>	<b>50 Kcal/Kg</b>	<b>Taxa metabólica de repouso</b>
<b>Atividade</b>	15Kcal/kg	30% acima do repouso
<b>Estresse de frio</b>	10Kcal/kg	Termorregulação
<b>Efeito sintético da alimentação</b>	8Kcal/kg	Termogênese dietética
<b>Perda fecal</b>	12Kcal/kg	10% da ingestão
<b>Crescimento</b>	25Kcal/kg	Calorias armazenadas
<b>Necessidade calórica total</b>	120Kcal/kg	

Fonte: Adaptado de: SINCLAIR, 1971 (Clin Obstet Gynecol 1971; 14: 840).

Dos 50 pacientes avaliados, quanto ao grau de prematuridade, a maioria tinha IG < 32 semanas, grupo 1 (Tabela 3). Apesar de ser um grupo que apresenta maior risco devido a idade gestacional, não houve diferenças significativas quanto ao ganho de peso, se comparado com o grupo de 32 a 34 semanas, grupo 2. Apesar dos 2 grupos serem heterogêneos, alguns resultados tiveram relevância. No entanto, com relação ao peso, observando o valor de *P*, a cafeína não contribuiu negativamente, pois não houve valor de significância entre os 2 grupos.

Analisando a tabela 3, foi possível perceber uma dado de extrema importância, com um grau de significância para este estudo, referente à ingesta calórica ( $p= 0,035$ ), em que os prematuros do grupo 1, devido sua gravidade necessitaram de uma quantidade maior de calorias para alcance do peso. De acordo com Barfield [20], bebês nascidos muito prematuros (<32 semanas de gestação) apresentam risco aumentado de morte, complicações médicas e sequelas de desenvolvimento neurológico e metabólico. Já, os bebês prematuros tardios (nascem entre 34 semanas até 36 semanas e 6 dias), representam a maior proporção de bebês prematuros (cerca de 75%).

Embora os estudos inicialmente tenham se concentrado na mortalidade e morbidade relacionadas ao nascimento muito prematuro, os prematuros tardios têm sido alvo também de atenção. Pois, podem apresentar risco aumentado de complicações respiratórias, infecções, problemas de alimentação, hipotermia e hipoglicemia. Além disso, bebês prematuros tardios apresentam um risco aumentado de morbidades de longo prazo, como

atraso no desenvolvimento neurológico, paralisia cerebral, doenças respiratórias crônicas ou metabólicas [21].

Na tabela 4, a amostra foi dividida quanto a dose de cafeína utilizada, **grupo 1** (5mg/Kg) e **grupo 2** (> 5mg/Kg). Atualmente, a cafeína é a primeira escolha para o tratamento da AP. No entanto, a dose de manutenção não foi padronizada.

Vários estudos examinaram a eficácia de diferentes doses de cafeína para a terapia de manutenção de bebês prematuros. Charles et al. [22], relataram uma taxa de falha de extubação substancialmente menor em um grupo de alta dose de manutenção em comparação com um grupo de baixa dose de manutenção (17% versus 49%,  $P < 0,05$ ), bem como uma redução significativa do tempo médio de ventilação mecânica no grupo de alta dose ( $P < 0,01$ ). No entanto, Mohammed et al. [23], descobriram que uma alta dose de manutenção de citrato de cafeína tinha maior probabilidade de causar reações adversas, como taquicardia. Assim, embora uma dose de manutenção mais elevada possa melhorar a eficiência clínica da AP, também pode aumentar a frequência de reações adversas. No momento, não há evidência definitiva de revisões sistemáticas com, ou sem metanálise, para apoiar qual dose de manutenção é superior considerando tanto a eficácia quanto à segurança [16].

Houve significância estatística quanto à ingesta calórica  $p=0,032$ , em que o grupo 1 ingeriu mais Kcal/dia se comparado ao grupo 2, devido ao tempo de uso. Embora a estimativa de ganho calórico aponte que a dose maior de cafeína tenha interferido negativamente no ganho de peso do grupo 2 (> 5mg/Kg), não houve um resultado significativo. O peso (em gramas) no último dia de uso, foi maior no grupo 1 (5 mg/Kg) apesar de não significativo. Segundo Philip [8] o uso da cafeína em um curto espaço de tempo tem uma redução de peso se comparado com os que fizeram por um tempo mais longo; o uso da mesma por muitas semanas com potenciais efeitos catabólicos podem afetar o ganho inicial de peso dessa população vulnerável.

Em sua publicação original, Schmidt et al. [24] observaram uma maior perda de peso inicial para prematuros tratados com cafeína durante as primeiras 3 semanas de vida e a tendência foi reduzida, gradualmente, nas semanas seguintes. Em um estudo mais recente, Ting et al. [25] afirmaram que o citrato de cafeína promove crescimento lento, impactando no peso de crianças prematuras, também nas primeiras 3 semanas, aumentando seu mecanismo e metabolismo básico.

A cafeína reduz a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e intestinal, reduz o ganho de peso, em curto prazo, e aumenta a frequência cardíaca, nervosismo, irritabilidade e

convulsões. Foi relatado que a cafeína tem efeitos moleculares e celulares adversos no cérebro em desenvolvimento, especialmente lesão cerebelar, com alterações subsequentes no desempenho motor precoce devido à alta dosagem ou ao tempo de administração [26].

Um dado interessante e significativo desse estudo foi a comprovação que bebês muito prematuros (< 32 semanas) e com doses < 5mg/Kg, tiveram uma ingesta calórica maior de calorias para o alcance do ganho de peso necessário (Tabelas 3 e 4), o que não aconteceu com o grupo com dose > 5mg/Kg que, apesar da ingesta ser maior que a recomendada, ficou abaixo, se comparada com a utilizada no grupo 1 (Tabela 4). Logo, se evidencia a necessidade de melhoria na ingesta calórica de neonatos, com doses mais elevadas, em uso de citrato de cafeína.

Apesar desse estudo não ter obtido uma maior significância quanto à redução do ganho de peso em prematuros, o mesmo apresentou, em várias etapas, similaridades com outros estudos da literatura, principalmente com relação ao impacto que o citrato de cafeína pode trazer na evolução ponderal dos neonatos. Essa pesquisa é pioneira na área de farmácia, onde há uma carência de estudos voltados para a neonatologia e, portanto, mais estudos devem ser realizados com foco nessa abordagem..

## **CONCLUSÃO**

A cafeína contribui positivamente para o tratamento da apneia da prematuridade, bem como na diminuição das taxas de falha na extubação e redução da incidência de displasia broncopulmonar em prematuros.

Nesta pesquisa a redução do ganho ponderal dos prematuros avaliados frente ao uso da cafeína não teve significância. No entanto foi possível observar que, em neonatos com uma dose mais elevada e prolongada da cafeína, uma suplementação adicional pode contribuir para melhoria do ganho de peso pós-natal. Esse dado é de extrema relevância, pois exige uma maior atenção a esses pacientes por parte da equipe multiprofissional de saúde e familiares, com fins de incrementar o suporte nutricional dessa população.

A escassez de dados sobre o metabolismo da cafeína relacionados a redução de ganho ponderal em neonatos prematuros, indica a necessidade de pesquisas mais robustas, a fim de refinar melhor o manejo nutricional nesses indivíduos. Este estudo é um estudo

unicêntrico, o que pode apresentar limitações e vieses de resultados, devendo ser confirmado com a ampliação do tamanho da amostra e realização de um estudo multicêntrico.

#### Reconhecimentos

Hemerson Iury Ferreira Magalhães (orientador) , Aníbal de Freitas Santos Júnior (co-orientador).

#### Referências

1. DIENSTMANN, G. et al. **Dislipidemia e obesidade materna: prematuridade e prognóstico neonatal** 2021.
2. SOUSA, D. S. et al. Morbidade em recém- nascidos prematuros de extremo baixo peso em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Saude Materno Infantil**, v. 17, n. 1, p. 139–147, 2017.
3. ARMANIAN, A.-M. et al. Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants. **Pediatrics & Neonatology**, v. 57, n. 5, p. 408–412, out. 2016.
4. MARTIN, R. **Management of apnea of prematurity**, Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/management-of-apnea-prematurity>>. Acesso em 18 de Agosto 2019.
5. PACIFICI, G. M. Clinical pharmacology of caffeine citrate in preterm infants. **Medical Express**, v. 1, n. 5, p. 9–10, 2014.
6. SHRESTHA, B.; JAWA, G. Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology? **Pediatrics and Neonatology**, v. 58, n. 5, p. 391–397, 2017.
7. CARRERA MUIÑOS, S. et al. Perinatología Y REPRODUCCIÓN HUMANA Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos? Caffeine citrate use in neonates. **Perinatol Reprod Hum**, v. 29, n. 3, p. 106–112, 2015.
8. PHILIP, R. K. et al. Caffeine Treatment for Apnea of Prematurity and the Influence on Dose-Dependent Postnatal Weight Gain Observed Over 15 Years. **Journal of Caffeine and Adenosine Research**, v. 8, n. 3, p. 99–106, 2018.
9. BAIRAM, A. et al. Sex-based differences in apnoea of prematurity: A retrospective cohort study. **Experimental Physiology**, v. 103, n. 10, p. 1403–1411, 2018.
10. CORNISH, S.; MEHL-MADRONA, L. The role of vitamins and minerals in psychiatry. **Integrative Medicine Insights**, v. 2008, n. 3, p. 33–42, 2008.
11. PROTOVIT PLUS: GOTAS. Responsável técnico Dra. Dirce Eiko Mimura. ITAPECIRICA DA SERRA- SP: BAYER, 2016. Disponível em:

- <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/528948?nomeProduto=PROTOVIT%20PLUS>. Acesso em: 16 out. 2021.
12. MCCARTHY, E. K.; DEMPSEY, E. M.; KIELY, M. E. **Suplementação de ferro em bebês prematuros e com baixo peso ao nascer**: uma revisão sistemática de estudos de intervenção. v. 77, n. 12, p. 865–877, 2021.
  13. FEHRHOLZ, M. et al. Caffeine modulates glucocorticoid-induced expression of CTGF in lung epithelial cells and fibroblasts. **Respiratory Research**, v. 18, n. 1, p. 1–11, 2017.
  14. OLAJUYIGBE, O. O. et al. In vitro pharmacological interaction of caffeine and first-line antibiotics is antagonistic against clinically important bacterial pathogens. **Acta Biochimica Polonica**, v. 64, n. 2, p. 255–263, 2017.
  15. DE SOUZA, A. S. et al. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. **BMC Pediatrics**, v. 16, n. 1, p. 1–10, 2016.
  16. Schmidt B., Roberts RS, Davis P., Doyle L., Barrington K., Ohlsson A., Solimano A., Tin W. **Caffeine therapy for apnea of prematurity**. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 : 2112–2121. doi: 10.1056 / NEJMoa054065.
  17. ARANDA, J. V.; BEHARRY, K. D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 25, n. 6, p. 101183, 2020.
  18. CHEN, J.; JIN, L.; CHEN, X. Efficacy and Safety of Different Maintenance Doses of Caffeine Citrate for Treatment of Apnea in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–11, 24 dez. 2018.
  19. GRIFFIN, I.J.; **Growth management in preterm infants**, Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/growth-management-in-preterm-infants>>. Acesso em 18 Agosto 2019.
  20. BARFIELD, W. D. Public Health Implications of Very Preterm Birth. **Clinics in Perinatology**, v. 45, n. 3, p. 565–577, 2018.
  21. SNYERS D, LEFEBVRE C , VIELLEVOYE R, R. V. . Pré-termo tardio: recém-nascidos de alto risco, apesar das aparências. **Rev Med Liege**, v. 75, n. 2, p. 105–110, 2020.
  22. PH Gray, VJ Flenady, BG Charles e PA Steer, “Citrato de cafeína para bebês muito prematuros: Efeitos no desenvolvimento, temperamento e comportamento,” *Journal of Paediatrics and Child Health* , vol. 47, no. 4, pp. 167-172, 2011.
  23. S. Mohammed, I. Nour, AE Shabaan, B. Shouman, H. Abdel-Hady e N. Nasef, "Alta versus baixa dose de cafeína para apnéia da prematuridade: um ensaio clínico randomizado", *European Journal of Pediatrics* , vol . 174, no. 7, pp. 949–956, 2015.
  24. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, Davis PG, Tin W, Moddemann D, Solimano A, et al. Survival without disability to age 5 years after

neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012;307:275–28

25. HE, T. et al. [ **Comparação da eficácia do citrato de cafeína nacional e importado no tratamento da apnéia em bebês prematuros: um estudo prospectivo duplo- cego controlado e randomizado** ]. p. 10–11, 2020.

26. LODHA, A. et al. Early Caffeine Administration and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *Pediatrics*, v. 143, n. 1, p. e20181348, jan. 2019.

#### Conflito de interesses

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que pudessem ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

**Tabela 1.** Características gerais no nascimento dos prematuros incluídos neste estudo, internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020 (n= 50)

<b>Características</b>	<b>Casos (%)</b>
<b>Uso de corticóide</b>	4 (8,0)
<b>Uso de polivitamínico</b>	43 (86,0)
<b>Uso de diurético</b>	4 (8,0)
<b>Uso de zinco</b>	4 (8,0)
<b>Uso de antimicrobianos</b>	24 (48,0)
<b>Uso de ventilação (CPAP)</b>	46 (92,0)
<b>Uso de ferro</b>	16 (32,0)
<b>Uso de ventilação invasiva (tubo orotraqueal)</b>	17 (34,0)
<b>Tempo em ventilação, dias<sup>1</sup></b>	6,5 (2-12)
<b>Tipo de via de administração (cafeína)</b>	
Oral/sonda	21 (42,0)
Intravenosa	29 (58,0)
<b>Dias de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	22,5 (13-42)
<b>Dose administrada (cafeína, mg/Kg)</b>	
5	21 (42,0)
>5	29 (58,0)
<b>Ingesta calórica, mediana (Kcal/dia) (n=45)</b>	159 (143-176)
<b>Estimativa diária de ganho calórico (n=42)</b>	18,86 (14,6-81)
<b>Peso em gramas após sete dias (uso cafeína)<sup>1</sup></b>	1.162,5 (970,5-1.380)
<b>Peso em gramas no último dia de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	1.617 (1.480-2.055)
<b>Uso de fortificante de dieta</b>	30 (60,0)

Fonte: Acervo próprio, 2021; <sup>1</sup> Mediana (intervalo interquartilico);

**Tabela 2.** Principais intervenções realizadas nos prematuros incluídos neste estudo, internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020 ( $n= 50$ )

<b>Características</b>	<b>Casos (%)</b>
<b>Sexo</b> ( $n=50$ )	
Feminino	30 (60%)
<b>Idade ao nascer (semanas)</b> <sup>1</sup> ( $n= 50$ )	30 (29-32)
<b>Grau de prematuridade</b> ( $n=50$ )	
Pretermo extremo	5 (10,0)
Muito pretermo	32 (64,0)
Pretermo moderado	7 (14,0)
Pretermo tardio	6 (12,0)
<b>Peso ao nascer, em gramas</b> <sup>1</sup>	1.277,5 (1.015-1.510)
<b>Desfecho</b>	
Alta domiciliar	48 (96,0)
Transferência	2 (4,0)

Fonte: Acervo próprio, 2021; <sup>1</sup> Mediana (intervalo interquartílico)

**Tabela 3.** Análise univariada das variáveis coletadas dos prematuros internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020, estratificados pelo grau de prematuridade ( $n=50$ )

Características	Grupo 1** ( $n = 37$ )	Grupo 2*** ( $n = 13$ )	Valor de $p$
<b>Sexo (<math>n = 50</math>)</b>			
Feminino	19 (51,4)	11 (84,6)	<b>0,03*</b>
<b>Idade ao nascer (semanas)<sup>1</sup></b>	30 (29-30)	33 (32-34)	<b>0,00001</b>
<b>Peso ao nascer, em gramas<sup>1</sup></b>	1.140 (1.005-1.350)	1.635 (1.475-1.970)	<b>0,00001</b>
<b>Dias de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	28 (18-44)	8 (7-13)	<b>0,001</b>
<b>Dose administrada (cafeína, mg/Kg)<sup>1</sup></b>	8 (5-10)	5 (5-8)	0,08
<b>Ingesta calórica, mediana (Kcal/dia)<sup>1</sup> (<math>n=45</math>)</b>	160 (147-176)	93,5 (84,5-153,5)	<b>0,035</b>
<b>Estimativa diária de ganho calórico<sup>1</sup> (<math>n=42</math>)</b>	19 (14,6-85)	18 (14-60)	0,6007
<b>Peso em gramas após sete dias (uso cafeína)<sup>1</sup></b>	1.110 (925-1.275)	1.490 (1.300-1.710)	<b>0,0005</b>
<b>Peso em gramas no último dia de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	1.625 (1.460-2.055)	1.610 (1.535-1.925)	1,00

\* Teste Exato de Fischer, demais variáveis: Teste de Kruskal-Wallis

\*\* Grupo 1: Bebês com graus de prematuridade 1 ou 2 (Mais graves);

\*\*\*Grupo 2: Bebês com graus de prematuridade 3 ou 4 (Moderados);

Fonte: Acervo próprio, 2021; <sup>1</sup> Mediana (intervalo interquartilico);

**Tabela 4.** Análise univariada - variáveis coletadas dos prematuros internados no Hospital Português, entre janeiro e outubro de 2020, estratificados pela dosagem de cafeína administrada ( $n = 50$ )

<b>Características</b>	<b>Grupo 1** (<math>n = 29</math>)</b>	<b>Grupo 2*** (<math>n = 21</math>)</b>	<b>Valor de <math>p</math></b>
<b>Sexo (<math>n = 50</math>)</b>	10 (34,5)	10 (47,6)	0,35
Feminino			
<b>Idade ao nascer (semanas)<sup>1</sup></b>	30 (29-31)	30 (30-33)	0,13
<b>Peso ao nascer, em gramas<sup>1</sup></b>	1.285 (1.015-1.475)	1.260 (1.010-2.990)	0,99
<b>Dias de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	28 (17-44)	18 (11-26)	0,07
<b>Ingesta calórica, mediana (Kcal/dia)<sup>1</sup> (<math>n=45</math>)</b>	169,5 (148-181)	147 (107-167)	<b>0,032</b>
<b>Estimativa diária de ganho calórico<sup>1</sup> (<math>n=42</math>)</b>	19 (14,5-70)	18,7 (15,8-81)	0,77
<b>Peso em gramas após sete dias (uso cafeína)<sup>1</sup></b>	1.150 (915-1.380)	1.170 (975-1.330)	0,72
<b>Peso em gramas no último dia de uso (cafeína)<sup>1</sup></b>	1.785 (1.500-2.125)	1.590 (1.425-2.650)	0,13

\* Teste Exato de Fischer, demais variáveis: Teste de Kruskal-Wallis

\*\* Grupo 1: Bebês com 5 mg/kg de cafeína administrada;

\*\*\* Grupo 2: Bebês com 6 ou mais mg/kg de cafeína administrada;

Fonte: Acervo próprio, 2021; <sup>1</sup> Mediana (intervalo interquartil);

