



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

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE CITRATO DE CAFEÍNA E
ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS DO ESTADO NUTRICIONAL DE
PREMATUROS INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA NEONATAL DE UM HOSPITAL FILANTRÓPICO EM
SALVADOR, BAHIA, BRASIL.

CARLA REGINA LIMA MENDONÇA

Salvador

2024

CARLA REGINA LIMA MENDONÇA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE CITRATO DE CAFEÍNA E
ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS DO ESTADO NUTRICIONAL DE
PREMATUROS INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA NEONATAL DE UM HOSPITAL FILANTRÓPICO EM
SALVADOR, BAHIA, BRASIL.**

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

Linha de Pesquisa: Linha 02 - Avaliação de Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais e Sintéticos.

Salvador

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB
Bibliotecária: Célia Maria da Costa CRB: 5/918

M539a Mendonça, Carla Regina Lima

Associação entre o uso de citrato de cafeína e alterações nos parâmetros do estado nutricional de prematuros internados na unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital filantrópico em Salvador, Bahia, Brasil / Carla Regina Lima Mendonça. – Salvador, 2024.

121f. : il.

Orientador: Hemerson Iury Ferreira Magalhães.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado da Bahia. Departamento Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, Campus I. 2024.

Contém referências, apêndices e anexos.

1. Neonato. 2. Recém-nascido - Nutrição. 3. Neonatologia. 4. Tratamento intensivo neonatal – Bahia. 5. Prematuros – Cuidados e tratamento – Bahia. 6. Apneia – Prematuros – Tratamento. 7. Cafeína – Uso terapêutico – Neonatologia. I. Magalhães, Hemerson Iury Ferreira. II. Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Campus I. III. Título.


CDD: 618.9201

FOLHA DE APROVAÇÃO
"ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE CITRATO DE CAFEÍNA E ALTERAÇÕES NOS
PARÂMETROS DO ESTADO NUTRICIONAL DE PREMATUROS INTERNADOS NA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DE UM HOSPITAL FILANTRÓPICO EM
SALVADOR, BAHIA, BRASIL."


CARLA REGINA LIMA MENDONÇA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 8 de agosto de 2024, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:


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

Documento assinado digitalmente
 HEMERSON IURY FERREIRA MAGALHÃES
Data: 19/08/2024 09:32:40-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Professor(a) Dr.(a) ROSA MALENA FAGUNDES XAVIER
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Saúde Pública
Instituto de Saúde Coletiva

Documento assinado digitalmente
 ROSA MALENA FAGUNDES XAVIER
Data: 21/08/2024 21:32:14-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Professor(a) Dr.(a) MARIA DA CONCEIÇÃO RODRIGUES GONÇALVES
Universidade Federal da Paraíba - UFPB
Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Universidade Federal da Paraíba

Documento assinado digitalmente
 MARIA DA CONCEIÇÃO RODRIGUES GONÇALVES
Data: 22/08/2024 11:01:28-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Aos meus queridos prematurinhos, pela
oportunidade de aprender diariamente
com sua capacidade de resiliência e luta
incessante pela vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, causa primeira de todas as coisas e razão de tudo.

A minha família pelo amor, exemplo e incentivo diário na busca pela concretização dos meus sonhos.

Ao Hospital Português pela oportunidade do desenvolvimento desta pesquisa, em especial a minha chefia Gildete Fernandes por toda confiança ao longo destes anos.

Ao meu orientador, prof. Hemerson Magalhães pela confiança e respeito ao longo deste desafio.

Aos pacientes e seus familiares sem os quais a pesquisa não seria possível.

As amigas do M.U.F.A.D.A.S. sempre ao meu lado vibrando e incentivando independentemente da distância física.

As companheiras de jornada acadêmica Isabela Cezar e Marta Moura por contribuir e partilhar de forma tão generosa cada passo dessa caminhada.

A Carina Silva e Naiade Silveira pela amizade, escuta acolhedora e cada palavra de ânimo e renovação cotidiana.

A Dra. Lissandra Amorim pelo seu incessante apoio em todas as fases desta jornada.

A Alan Assis que viabilizou que esta coleta de dados transcorresse de forma otimizada com toda sua perspicácia.

A toda equipe da uti neonatal cujo os esforços e o auxílio fizeram possível a construção deste trabalho.

RESUMO

MENDONÇA, C.R.L. (dissertação). **Associação entre o uso de citrato de cafeína e alterações nos parâmetros do estado nutricional de prematuros internados na unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital filantrópico em Salvador, Bahia, Brasil.** Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2023; páginas

Introdução: No Brasil, a prematuridade é a primeira causa de morte antes do primeiro ano de vida. Dentre as complicações mais comuns tem-se a síndrome do desconforto respiratório e apneia. A cafeína tem sido o medicamento mais prescrito para o controle da apneia da prematuridade, contudo alguns estudos apontam como desvantagens seu efeito catabólico e seu efeito osteopênico que poderiam influenciar no ganho de peso e crescimento de curto prazo, comprometendo o estado nutricional. **Objetivo:** O estudo tem como objetivo avaliar a associação entre o uso de cafeína e a alteração de parâmetros do estado nutricional de prematuros. **Materiais e Métodos:** Coorte retrospectiva de prematuros ≤ 34 semanas de idade gestacional que foram admitidos na uti neonatal com indicação de uso de citrato de cafeína. Foram estratificados em dois grupos de acordo com as doses diárias de manutenção igual a 5mg/kg/dia (grupo1) e $\geq 5,1$ mg/Kg/dia até 10mg/Kg/dia (grupo 2) e avaliados quanto a alterações dos parâmetros do estado nutricional, utilizando como ferramentas as curvas de crescimento, cálculo da velocidade de ganho de peso, diferença de z score, dias para recuperação do peso e marcadores da dinâmica óssea: fosfatase alcalina, cálcio sérico e fósforo. A avaliação da terapia nutricional foi realizada através da ingestão diária da nutrição parenteral e enteral durante o período de tratamento com a cafeína. A ocorrência das morbidades neonatais, as variáveis perinatais e clínicas e as variáveis nutricionais foram comparadas entre os grupos. **Resultados:** Foram incluídas no estudo 52 crianças. A velocidade de ganho de peso (VGP) apresentou tendência de menor ganho no grupo no grupo 2 ($p = 0,11$), tendência de maior declínio no escore Z tanto de escore Z de Peso/Idade ($p = 0,12$) quanto de Z score Perímetro Cefálico/Idade ($p = 0,09$). Houve uma tendência não significativa para um maior declínio no Z score P/I entre a alta e o peso ao nascer no grupo 2 ($p = 0,09$). A enterocolite necrosante (ECN) apresentou maior prevalência no grupo 2 (0% versus 18,2%, $p = 0,03$). **Conclusão:** Os grupos avaliados com tratamento por citrato de cafeína, nas duas doses utilizadas, não apresentaram diferença significativa entre eles, os diversos indicadores do estado nutricional analisados. Contudo existe uma relevância clínica nos achados, uma vez que no grupo de maior dose houve maior tendência de declínio dos indicadores nutricionais P/I e PC/I no período de tratamento com a cafeína e pior desempenho para recuperação do P/I na alta.

Palavras-chaves: neonatos; citrato de cafeína; prematuridade; apneia da prematuridade; nutrição neonatal.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, prematurity is the leading cause of death before the first year of life. Among the most common complications are respiratory distress syndrome and apnea. Caffeine has been the most frequently prescribed medication for controlling apnea of prematurity. However, some studies highlight disadvantages such as its catabolic effect and its osteopenic effect, which could influence short-term weight gain and growth, potentially compromising nutritional status. **Objective:** The study aims to evaluate the association between caffeine use and changes in nutritional status parameters in premature infants. **Materials and Methods:** This was a retrospective cohort study of premature infants ≤ 34 weeks of gestational age who were admitted to the neonatal intensive care unit with an indication for caffeine citrate use. They were stratified into two groups based on daily maintenance doses: 5 mg/kg and ≥ 5.1 mg/kg up to 10 mg/kg. Changes in nutritional status parameters were assessed using growth curves, weight gain velocity calculations, z-score differences, days to weight recovery, and bone dynamics markers: alkaline phosphatase, serum calcium, and phosphorus. Nutritional therapy was assessed through daily intake of parenteral and enteral nutrition during the caffeine treatment period. Neonatal morbidity occurrences, perinatal and clinical variables, and nutritional variables were compared between groups. **Results:** The study included 52 infants. The weight gain velocity (WGV) showed a tendency for lower gain in group 2 ($p = 0.11$), and a greater decline in z-scores for both Weight/Age ($p = 0.12$) and Head Circumference/Age ($p = 0.09$). There was a non-significant trend towards a greater decline in the Weight/Age z-score between discharge and birth weight in group 2 ($p = 0.09$). Necrotizing enterocolitis (NEC) had higher prevalence in group 2 (0% versus 18.2%, $p = 0.03$). **Conclusion:** Caffeine citrate, at both doses used, did not show significant differences between groups regarding the various nutritional status indicators analyzed. However, there is clinical relevance in the findings, as the higher dose group showed a greater tendency for decline in nutritional indicators Weight/Age and Head Circumference/Age during caffeine treatment and poorer performance in Weight/Age recovery at discharge.

Keywords: neonates; caffeine citrate; prematurity; apnea of prematurity; neonatal nutrition.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AMPC	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
AP	Apnéia da prematuridade
BPN	Baixo peso ao nascer
C/I	Comprimento para idade
CAP	Ensaio de uso da Cafeína na apneia da prematuridade
CPAP	Pressão positiva contínua de vias aéreas
CYP1A1	Citocromo P450 1A2
DAC	Diacilglicerol
DBP	Displasia broncopulmonar
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DMOP	Doença metabólica óssea da prematuridade
ECN	Enterocolite necrosante
FAL	Fosfatase alcalina
FARNeo	Ferramenta de avaliação de risco nutricional do neonato
FDA	A Food and Drug Administration
GP	Ganho de peso
IA	Intolerância alimentar
IG	Idade gestacional
IP3	Inositol trifosfato
Kg	Quilograma
MBPN	Muito baixo peso ao nascer
NE	Nutrição enteral
NPT	Nutrição parenteral total

OMS	Organização mundial da saúde
P/I	Peso para idade
PC/I	Perímetro cefálico para idade
PN	Peso ao nascer
PTH	Paratormônio
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
ROP	Retinopatia da prematuridade
TFG	Taxa de filtração glomerular
UTINEO	Unidade de terapia intensiva neonatal
VGP	Velocidade de ganho de peso
VM	Ventilação mecânica

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** A estrutura química do citrato de cafeína.....19
- Figura 2.** Farmacocinética da cafeína no prematuro.....21
- Figura 3.** Similaridade entre a estrutura química da cafeína e adenosina.....23

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 .	Características clínicas e demográficas dos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.....	48
Tabela 2 .	Comparativo dos desfechos e efeitos indesejáveis apresentados pelos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.....	49
Tabela 3 .	Características da terapia nutricional instituída nos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.....	51
Tabela 4 .	Classificação dos Indicadores do estado nutricional dos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.....	52
Tabela 5 .	Coeficientes de regressão linear para recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.....	53

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	14
2.1	GERAL.....	14
2.2	ESPECÍFICOS.....	14
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
3.1	USO DE CITRATO DE CAFEÍNA EM NEONATOLOGIA.....	15
3.1.1	Prematuridade e Dados epidemiológicos.....	15
3.1.2	Breve histórico e Indicações de uso do citrato de cafeína.....	16
3.1.3	Apneia da prematuridade.....	18
3.2	ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO USO DO CITRATO DE CAFEÍNA EM PREMATUROS.....	18
3.2.1	Farmacocinética.....	19
3.2.2	Farmacodinâmica.....	22
3.2.3	Doses recomendadas.....	24
3.2.4	Duração da terapia.....	26
3.3	POTENCIAL EFEITO DA CAFEÍNA COMO FATOR INTERFERENTE NOS PARÂMETROS DO ESTADO NUTRICIONAL.....	27
3.3.1	Taxa metabólica.....	27
3.3.2	Evolução ponderal.....	27
3.3.3	Efeito diurético.....	28
3.3.4	Tolerância a dieta.....	28
3.3.5	Metabolismo ósseo.....	30
3.4	IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO DO CRESCIMENTO DE PREMATUROS.....	31
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1	Local, desenho e população do estudo.....	38
4.2	Coleta de dados.....	38
4.3	Variáveis do estudo.....	39

4.3.1	Variáveis materna, perinatais e clínicas.....	39
4.3.2	Citrato de cafeína (variável exposição).....	40
4.3.3	Avaliação do crescimento (variável desfecho).....	41
4.3.4	Avaliação da terapia nutricional (variável desfecho II).....	44
4.4	Análise dos dados.....	45
4.5	Considerações éticas.....	46
5	RESULTADOS	47
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICES	83
	Apêndice A- FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DO INTERNAMENTO EM UTI NEONATAL.....	83
	ANEXOS	89
	Anexo A- Parecer do comitê de ética em pesquisa.....	89
	Anexo B- FARNeo- Ferramenta de Avaliação do Risco Nutricional Neonatal.....	92
	Anexo C- Quadro com classificação do estado nutricional.....	93
	Anexo D- Curvas de crescimento Intergrowth - Meninos – Ao nascer	94
	Anexo E- Curvas de crescimento Intergrowth - Meninas – Ao nascer	95
	Anexo F- Curvas de crescimento Intergrowth - Meninos – Acompanhamento.....	96
	Anexo G- Curvas de crescimento Intergrowth - Meninas – Acompanhamento.....	98
	Anexo H- Curvas de crescimento Fenton- Meninos.....	100
	Anexo J- Curvas de crescimento Fenton- Meninas.....	101
	Anexo I- Comprovante de submissão do Artigo.....	102
	Anexo L- Artigo.....	103

1 INTRODUÇÃO

O parto prematuro é uma das principais causas de mortalidade e morbidade perinatal, ocorrendo de maneira imprevisível e influenciado por múltiplos fatores em todas as classes sociais e localidades (Moschino *et al.*, 2020). A redução da idade gestacional está diretamente associada ao aumento das taxas de mortalidade e morbidade neonatal, além do incremento das sequelas no desenvolvimento a longo prazo (Brasil, 2017).

No Brasil, o parto prematuro afeta aproximadamente 11,5% dos nascimentos, sendo uma preocupação significativa de saúde pública e a principal causa de mortalidade no primeiro ano de vida no país, segundo a OMS (2018). Apesar da tendência de queda observada, o Brasil ainda apresenta uma proporção elevada de prematuridade em comparação com países europeus (Chawanpaiboon *et al.*, 2019).

Este cenário impõe desafios econômicos significativos devido aos custos elevados associados ao manejo de prematuros no sistema de saúde (Silveira *et al.*, 2009). Além dos aspectos financeiros, a prematuridade aumenta substancialmente o risco de atrasos no neurodesenvolvimento e de eventos crônicos na vida adulta, como síndrome metabólica, hipertensão, diabetes e obesidade (Leal *et al.*, 2016). Tais complicações são exacerbadas pela interrupção precoce do desenvolvimento fetal, crucial para a saúde neonatal e futura do indivíduo (Natarajan; Shankaran, 2016).

Os avanços recentes nos cuidados perinatais e neonatais têm levado a melhorias substanciais na sobrevivência de recém-nascidos prematuros extremos. Entretanto, as morbidades associadas a essas condições continuam a representar desafios clínicos significativos, o que demanda a implementação de abordagens mais sofisticadas para uma compreensão aprofundada e um manejo eficaz das condições perinatais (Brasil, 2017). O aumento da viabilidade neonatal tem sido acompanhado por um crescimento na prevalência de complicações respiratórias, o que tem impulsionado a busca por estratégias eficazes de suporte respiratório não invasivo. É importante destacar, no entanto, que essas intervenções podem apresentar taxas consideráveis de falha, especialmente em prematuros com muito baixo peso ao nascer (Moschino *et al.*, 2020).

No contexto específico da intervenção farmacológica, o citrato de cafeína emerge como uma estratégia fundamental no manejo da apneia da prematuridade, uma das complicações mais prevalentes e desafiadoras no contexto neonatal (PHILIP *et al.*, 2018). Este alcaloide, é o fármaco não antibiótico, mais amplamente empregado devido aos seus múltiplos benefícios, incluindo a redução da prevalência de Displasia broncopulmonar, Retinopatia grave da prematuridade e efeitos neuroprotetores que melhoram significativamente a morbidade respiratória e reduzem o tempo de ventilação mecânica (Schmidt *et al.*, 2007; Doyle *et al.*, 2014).

Além destes efeitos observou-se melhorias na sobrevida e no neurodesenvolvimento aos 18-24 meses de idade, além de redução da morbidade precoce e tardia em lactentes e da persistência do canal arterial em recém-nascidos de muito baixo peso, o que tem respaldado o uso precoce do citrato de cafeína em unidades de terapia intensiva neonatais (Dobson *et al.*, 2014; Moschino *et al.*, 2020).

Apesar dos benefícios evidentes, diversos estudos apontam potenciais efeitos adversos associados ao uso do citrato de cafeína. Entre os efeitos negativos destacados estão a influência catabólica sobre o metabolismo, a redução do tempo de esvaziamento gástrico, a intolerância alimentar, além de efeito diurético e hiperglicemia (Schmidt *et al.*, 2006; Xu *et al.*, 2014).

Também se observa que o citrato de cafeína pode impactar a osteogênese, comprometendo o crescimento ósseo em prematuros de baixo peso ao nascer (Lista *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2018; Gounaris *et al.*, 2020). Por outro lado, pesquisas anteriores têm suscitado discussões sobre a associação entre o uso materno de cafeína e aumento no risco de desfechos nutricionais desfavoráveis como: baixo peso ao nascer, condição de pequeno para a idade gestacional (PIG) e restrição do crescimento fetal (Group CS., 2008; Chen *et al.*, 2014; Rhee *et al.*, 2015).

Essas evidências alimentam um debate contínuo sobre os efeitos do consumo de cafeína durante a gestação e a preocupação de seu impacto nos desfechos nutricionais perinatais e neonatais (Gleason *et al.*, 2021). A medida em que a duração da cafeína e os efeitos somáticos específicos da dose durante a fase neonatal não

foram determinados (Lista *et al.*, 2016). Embora os cuidados neonatais intensivos tenham melhorado a sobrevivência de recém-nascidos extremamente prematuros, persistem desafios significativos relacionados ao manejo das complicações metabólicas e o alcance do crescimento ideal durante a infância (Chacham *et al.*, 2020).

Embora a cafeína seja amplamente utilizada em unidades neonatais, as evidências disponíveis ainda são inconclusivas, e há uma carência significativa de dados sobre os efeitos a longo prazo, especialmente no que se refere ao impacto do uso prolongado no estado nutricional, crescimento e desenvolvimento dos bebês prematuros. Este período crítico e vulnerável pode acarretar desafios adicionais no manejo nutricional dos prematuros que estão sob tratamento com citrato de cafeína.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Avaliar a associação entre o uso de citrato de cafeína e a alteração de parâmetros do estado nutricional prematuros nascidos com menos de 34 semanas em uma unidade de terapia intensiva neonatal.

2.2 ESPECÍFICOS

- Investigar a prevalência de efeitos indesejáveis associados ao uso de cafeína que limitem progressão da dieta;
- Identificar neonatos em risco nutricional de acordo com a ferramenta de triagem de risco nutricional (FARNeo);
- Avaliar a adesão as recomendações nutricionais de energia e proteínas durante período de tratamento com a cafeína.
- Caracterizar a velocidade de ganho de peso (g/kg/dia) estratificada por diferentes dosagens de cafeína;
- Avaliar o crescimento do recém-nascido pré termo (RNPT) através da diferença de z score (peso, altura e perímetro cefálico) para cada uma das medidas durante o tratamento com cafeína e diferentes doses;
- Identificar a prevalência de desnutrição estratificada por diferentes dosagens de cafeína;

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 USO DE CITRATO DE CAFEÍNA EM NEONATOLOGIA

3.1.1 Prematuridade e Dados epidemiológicos

O parto prematuro ocorre antes da gestação completar 37 semanas. É uma condição heterogênea em que, quanto mais jovem o recém-nascido (RN) maior será seu desafio de sobrevivência (OMS, 2012). De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2012) a prematuridade pode ser classificada quanto à gravidade de acordo com a idade gestacional do nascimento em: a) recém-nascido (RN) pré-termo extremo, quando o nascimento ocorre com menos de 28 semanas; b) RN muito pré-termo, quando nascimento ocorre entre 28 e 31 semanas e 6 dias; c) RN pré-termo moderado de 32 a 33 semanas e 6 dias, d) RN pré-termo tardio de 34 a 36 semanas e 6 dias; e) RN pré- termo menor que 37 semanas.

De acordo com a OMS (2018), a taxa global de nascimentos prematuros é de cerca 11% ao ano, e aproximadamente 1 milhão de crianças morrem antes dos 5 anos de vida em decorrência da prematuridade. As taxas de natalidade e mortalidade do pré-termo variam conforme os países e não há dados de prevalência precisos até o momento, no entanto sabe-se que nos países de baixa e média renda e assumem posição de destaque, especialmente no Sudeste da Ásia e África subsaariana (Walani, 2020).

Recentemente, a dimensão da prematuridade no Brasil foi demonstrada através de um estudo ecológico de série temporal de 2012 a 2019. Foi identificado a partir dos registros do sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, 23.059.611 nascidos dos quais 20.574 (0,09%) eram prematuros extremos, 122.132 (0,53%) prematuros severos e 2.188.723 (9,49%) prematuros moderados ou tardios (Martinelli *et al.*, 2021).

A proporção de prematuridade total no Brasil variou de 10,87% a 9,95% no período estudado, com a menor em 2015 (9,77%). De 2012 a 2019, foi observado um comportamento de variação com redução de 10,87% a 9,95% (Martinelli *et al.*, 2021).

Contudo, o Brasil ainda apresenta uma proporção elevada de prematuridade em relação aos países europeus (8,7%) (Chawanpaiboon *et al.*, 2019), a despeito da

tendência de queda para o período. Tal movimento é contrário ao que ocorreu no resto do mundo, em que a prematuridade passou de 9,8% em 2000 para 10,6% em 2014 (Chawanpaiboon *et al.*, 2019).

Quanto ao custo e impacto do nascimento prematuro, estudos de base populacional, evidenciam um efeito estatisticamente significativo e economicamente relevante no uso de cuidados de saúde e nos custos nos primeiros 5 anos de vida (YU *et al.*, 2023). Em comparação com um bebê a termo, os bebês prematuros nascidos com 32-36 semanas, 28-32 semanas e <28 semanas de gestação tiveram, respectivamente, uma média de 7,0 (0,06), 41,6 (0,18) e 68,7 (0,35) a mais dias de internação; 3,1 (0,04), 11,0 (0,13) e 13,2 (0,25) mais consultas médicas ambulatoriais especializadas; e 1,2 vezes (<0,01), 6,8 vezes (0,01) e 10,9 vezes (0,02) maiores custos de saúde pública em 5 anos. Além de necessitar de acesso a níveis mais ampliados de assistência médica, uso de medicamentos e por períodos mais prolongados do que o nascido a termo (Yu *et al.*, 2023).

Para atender ao objetivo de desenvolvimento sustentável das Nações Unidas, que visa acabar com as mortes evitáveis de recém-nascidos e crianças menores de 5 anos até 2030, é necessário direcionar a atenção especializada as questões que envolvem tanto a prevenção da prematuridade quanto a qualidade de vida dos sobreviventes (Walani, 2020).

3.1.2 Breve histórico e Indicações de uso do citrato de cafeína

Desde o século XV, o café tem sido utilizado como uma bebida rejuvenescedora, entretanto somente no século XIX um jovem médico conseguiu realizar a extração da cafeína pura dos grãos de café Arabian mocha, e, em 1973, foi publicado, pela primeira vez, um artigo sobre o sucesso do uso da cafeína, para tratamento de 10 prematuros em uso de aminiofilina (Shrestha; Jawa 2017).

A cafeína e outras metilxantinas tem sido utilizada no tratamento da apneia há pelo menos 40 anos. Erenberg *et al* (2000) desenvolveu um dos primeiros estudos evidenciando a segurança e eficácia do uso da cafeína em prematuros de 28 a 32 semanas após a concepção, contudo, a aceitação mais ampla para o tratamento e

prevenção da apneia, só ocorreu na última década após realização do ensaio internacional sobre uso da cafeína para apneia “Caffeine for apnea of prematurity”, que comprovou sua eficácia, segurança e tolerabilidade em prematuros (Schmidt *et al.*, 2006).

Desta forma, ao longo dos últimos anos, a cafeína tem sido o fármaco de escolha por sua meia-vida mais longa, ausência de necessidade de medição do nível plasmático e maior taxa de resposta, sendo apontada como um fármaco de grande sucesso na neonatologia (Kreutzer; Bassler, 2014).

Nos últimos anos, o citrato de cafeína tem sido o medicamento não antibiótico mais comumente utilizado na unidade de terapia intensiva, sendo a metilxantina utilizada universalmente no manejo da apneia da prematuridade por menos efeitos adverso do que outras metilxantinas (Puia-Dumitrescu *et al.*, 2019) e pelos seus efeitos com redução do número de episódios de apneia, redução do uso e tempo de ventilação mecânica (VM), redução da falha de extubação e da depressão respiratória hipóxica, estabilização sistêmica e hemodinâmica cerebral levando a neuroproteção (Kumar; Lipshultz, 2019). Desta forma, quase que toda a população de lactentes nascidos com extremo baixo peso são expostos ao fármaco por muitas semanas de tratamento (DOBSON *et al.*, 2014).

Todavia, várias instituições nacionais e internacionais desenvolveram suas próprias recomendações e diretrizes para o uso da cafeína, diferentes do proposto por “Caffeine for apnea of prematurity”, culminando em resultados conflitantes na literatura (Eichenwald, 2020).

Neste cenário de novas descobertas que emergem a partir de diferentes tipos de tratamento com cafeína, observam-se referências valiosas para: determinar a dose inicial ideal, ajuste de dose de manutenção, aprimoramento da tomada de decisões clínicas e então, promover a obtenção de consenso sobre esses desafios para o manejo mais assertivo (Eichenwald, 2020; Moschino *et al.*, 2020).

3.1.3 Apneia da prematuridade

A apneia da prematuridade (AP) é definida como a cessação da respiração espontânea por um recém-nascido prematuro com duração superior a 20 segundos e/ou acompanhado de hipóxia ou bradicardia (Finer, 2006).

A incidência é inversamente proporcional a idade gestacional e ao peso ao nascer. Afeta cerca de 25% dos neonatos com peso inferior a 2500g ao nascer, atingindo cerca de 54% entre os recém-nascidos de 30 a 31 semanas de idade gestacional e aproximadamente 100% entre os recém-nascidos com menos de 29 semanas e 1000g (Pergolizzi, *et al.*, 2022).

A apneia da prematuridade é uma condição complexa que envolve mecanismo de adaptação, além da disfunção relacionada a imaturidade da anatomia. Os neonatos prematuros podem não ter a sensibilidade quimiorreceptora, sistema de controle respiratório e conexões sinápticas adequadas para fazer os ajustes ventilatórios necessários com segurança e rapidez (Philip *et al.*, 2018; Pergolizzi, *et al.*, 2022).

Em consequência dos episódios de apneia observa-se hipoxemia, bradicardia, elevando o risco de ventilação prolongada, retinopatia da prematuridade, displasia broncopulmonar e comprometimento neurológico a longo prazo (Zhao *et al.*, 2011). Quando não tratada, a apneia da prematuridade pode levar à falha no crescimento, atrasos no desenvolvimento e outras formas de morbidade e mortalidade (Pergolizzi, *et al.*, 2022).

Na maioria dos casos, esta condição desaparece em 36 semanas de idade pós-menstrual, contudo ainda é um resultado controverso na literatura (Gentle, *et al.*, 2018). Segundo estudo transversal com 137 crianças com idades entre 4 e 6 anos, a apneia obstrutiva do sono foi significativamente mais comum em prematuros do que em pacientes a termo, com persistência dos eventos além da infância (Erickson, *et al.*, 2021).

3.2 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO USO DO CITRATO DE CAFEÍNA EM PREMATUROS

A cafeína (1,3,7-trimetilcantina ou 3,7-di-hidro-1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6-diona) é um alcaloide purínico e foi descrita como um pó branco e inodoro com um

sabor ligeiramente amargo (IARC, 1991). Sua fórmula química é $C_8H_{10}N_4O_2$ (IARC, 1991) como observado na figura 1. A cafeína ocorre em mais de 60 espécies de plantas em todo o mundo, é produzida por extração de grãos de café verde, folhas de chá e nozes de cola, e também por procedimentos sintéticos por exemplo, metilação de várias xantinas e teofilina (Rodak; Kokot; Kratz; 2021).

O citrato de cafeína foi escolhido para uso no tratamento de prematuros com apneia da prematuridade por muitas razões: a) sabor: em sua forma anidra pura é extremamente amarga e não era tão tolerável quanto seu sal citrato, quando administrado por via oral; b) custo: o citrato de cafeína em pó tinha baixo custo c) disponibilidade: comercialmente disponível e fácil de formular por farmacêuticos hospitalares; d) potência farmacológica: a cafeína exerceu efeitos mais potentes no SNC em relação à teofilina e niketamida; e) aceitabilidade: citrato ou ácido cítrico foi frequentemente adicionado ao leite neonatal fórmulas e foi bem metabolizado em recém-nascidos (Aranda; Beharry, 2020).

Estudos subsequentes confirmaram a eficácia, segurança e superioridade terapêutica do citrato de cafeína quando comparada a teofilina (outra metilxantina). O citrato de cafeína contém ácido cítrico anidro e 50% de ácido base de cafeína assim, a dose de alcaloide à base de cafeína é aproximadamente metade do citrato de cafeína. (Aranda; Beharry, 2020)

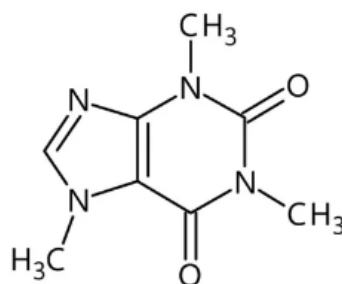


Figura 1. A estrutura química do citrato de cafeína. Adaptado de Shrestha *et al.*, 2017.

3.2.1 Farmacocinética

Cerca de 99% da cafeína consumida é absorvida dentro de 45 minutos após a ingestão, nos humanos em geral, principalmente no intestino delgado ligada reversivelmente às proteínas plasmáticas. A cafeína ligada às proteínas é responsável

por 10% a 30% do *pool* de plasma. A maioria dos prematuros tem concentrações plasmáticas de cafeína entre 5–20 µg/ml após receber doses padrão (5-10mg/kg/dia) de cafeína (Kumar; Lipshultz, 2019).

A farmacocinética da cafeína está resumida na figura 2. É amplamente independente da via de administração e a biodisponibilidade da dose oral não tem interação com a ingestão alimentar concomitante. A concentração plasmática máxima com administração via oral e intravenosa é quase a mesma, e é alcançada em trinta minutos a duas horas. A depuração não aumenta linearmente com o aumento da idade pós-natal, atingindo um platô em 120 dias, e o volume de distribuição aumenta linearmente com aumento de peso (Natarajan; Lulic-Botica; Aranda; 2007).

Apresenta característica hidrofílica, difundindo-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 lactentes (Arnaud, 1987), variando em razão da idade pós-natal e peso atual (Lee *et al.*, 1997). Também apresenta característica lipofílica suficiente para passar por todas as membranas biológicas e atravessar a barreira hematoencefálica com concentrações semelhantes em soro e líquido cefalorraquidiano (Sachse *et al.*, 2008).

Sua absorção por via oral é rápida, com quase nenhum metabolismo de primeira passagem. É metabolizada pelas enzimas do fígado cuja maturidade progride com o aumento idade gestacional. Assim, o metabolismo da cafeína em neonatos prematuros é muito mais lento do que em crianças e adultos (Natarajan; Lulic-Botica; Aranda; 2007).

A biotransformação da cafeína ocorre no fígado pelo sistema enzimático citocromo P450 oxidase nos microsomas hepáticos humanos, via isoenzima CYP1A2 e CYP2E1 para gerar os metabólitos biologicamente ativos, as dimetilxantinas: paraxantina, teobromina e teofilina (Philip *et al.*, 2018). Esses metabólitos podem ser ainda primariamente desmetilados via CYP1A2, depois acetilado via N-acetiltransferase 2 e oxidado via xantina oxidase ou CYP3A4 para produzir os principais metabólitos que são excretados principalmente na urina, incluindo ácido 1-metilúrico, 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracil, 1-metilxantina (por exemplo, após desmetilação adicional da paraxantina via CYP1A2), ácido 1,7-dimetilúrico e 1,7-dimetilxantina (paraxantina) (Rodak; Kokot; Kratz; 2021).

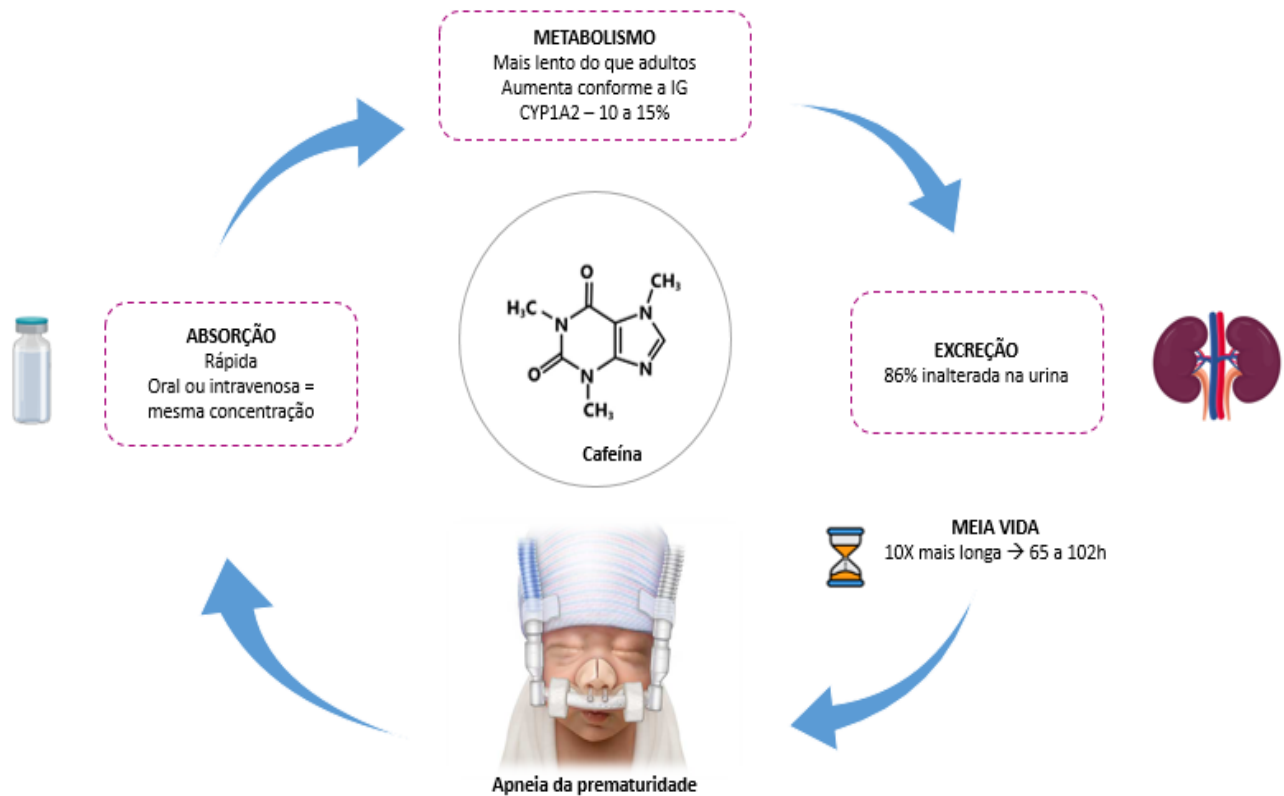


Figura 2. Farmacocinética da cafeína no prematuro. Fonte: autoria própria.

Monooxigenase do citocromo P450 microsossomal e enzima xantina oxidase são as enzimas responsáveis por seu metabolismo. Em recém-nascidos prematuros, o predomínio processo de metabolismo da cafeína é a desmetilação N7, que aumenta exponencialmente com a idade pós-natal (Al-Alaiyan *et al.*, 2001).

Estudos mostraram que a expressão de CYP1A2 não é evidente nos primeiros 30 dias de vida dos recém-nascidos devido à ontogenia atrasada e conteúdo de CYP1A2 em microsossomas hepáticos de crianças de 1 a 3 meses é apenas 10-15% do que em adultos (Arnaud; 2011; Aldridge *et al.*, 1979). Estudos mais recentes, demonstraram que a isoenzima CYP1A2 possui polimorfismos gênicos que podem justificar as diferenças interindividuais e Inter étnicas no metabolismo da cafeína (Gao *et al.*, 2020). As atividades de desmetilação deficientes de CYP1A2 e CYP2E1 em a presença de metilases ou metiltransferases ativas resulta na metilação da teofilina em cafeína, que aumenta ainda mais a cafeína carga no corpo (Aranda; Beharry, 2020).

A principal via de excreção em recém-nascidos é a via renal, onde quase 86% do fármaco é passado inalterado na urina, enquanto em adultos apenas 4% é excretado por via renal. A meia-vida de eliminação começa a diminuir desde o nascimento e atinge os valores adultos na idade pós-concepção de 60 semanas (Patel *et al.*, 2013).

Cada dimetilxantina apresenta efeitos próprios no corpo humano a saber: a) paraxantina aumenta lipólise, que libera glicerol e ácidos graxos em sangue para ser usado como combustível pelos músculo, b) a teobromina é um vasodilatador que aumenta a quantidade de fluxo de nutrientes para o cérebro e os músculos, c) a teofilina atua como um músculo liso relaxante, entretanto, também atua como cronótropo e inotrópico, aumento da frequência cardíaca e da contratilidade (Philip *et al.*, 2018).

A meia-vida sérica da cafeína em bebês prematuros cerca de dez vezes mais longa do que em relação aos adultos devido ao metabolismo hepático imaturo e excreção renal, variando de 65 h a 102 h. Isso é mantido até 38 semanas e até a maturidade do metabolismo da biotransformação hepática da cafeína (Al-Alaiyan *et al.*, 2001).

A depuração da cafeína em prematuros é influenciada por vários fatores, como peso atual, idade pós-natal, idade gestacional, nutrição parenteral e concentração sérica de creatinina, com valores de aproximadamente um décimo dos adultos (Gao *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020). Em estudo recente foi demonstrado que a depuração da cafeína mostra uma rápida maturação com a idade pós-natal (Engbers *et al.*, 2021).

3.2.2 Farmacodinâmica

O citrato de cafeína exerce sua ação farmacológica por meio de 3 principais mecanismos de ação. Ele age como: um antagonista do receptor a adenosina, um inibidor da fosfodiesterase, e mobilizador ativo de cálcio intracelular (Shrestha; Jawa 2017).

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina, $C_8H_{10}N_4O_2$) é um alcaloide vegetal estruturalmente semelhante à adenosina, como pode ser observado na figura 3

(Rodak; Kokot; Kratz; 2021). Exerce suas ações farmacológicas interagindo com um dos seus alvos moleculares, os receptores de adenosina, particularmente dos receptores A1 e A2a (Kumar; Lipshultz, 2019).

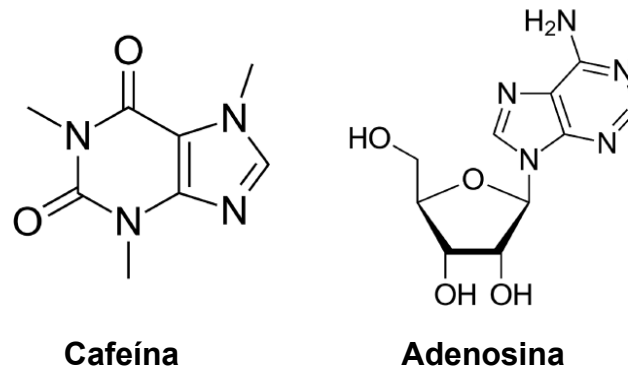


Figura 3. Similaridade entre a estrutura química da cafeína e adenosina. Fonte: Adaptado de Rodak; Kokot; Kratz; 2021.

Os receptores de adenosina (A1, A2A, A2B e A3) são acoplados à proteína G transmembrana, que ativam proteínas G na célula produzindo efeitos em várias sinalizações moléculas incluindo o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), IP3 (inositol trifosfato), araquidonato, colina e IP3/DAG (diacilglicerol) e estão presentes no cérebro, rins, vias respiratórias, cardiovasculares, sistemas gastrointestinais, bem como nos tecidos endócrino e adiposo (Aranda; Beharry, 2020).

A adenosina atua pré-sinápticamente para inibir a liberação de neurotransmissor: acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina e GABA. Além disso, a adenosina diminui a sinalização espontânea de neurônios no cérebro, produz ação sedativa e anticonvulsivante. A cafeína inibe competitivamente os receptores A1 e A2A e, assim, aumenta sinalização neuronal, libera norepinefrina cerebral, dopamina e serotonina e aumenta as catecolaminas circulantes (Aranda; Beharry, 2020).

O bloqueio dos receptores de adenosina regula indiretamente a produção de AMPc por inibição (receptores A1 e A3) ou estimulação (receptores A2A e A2B) de

adenilato ciclase (Kumar; Lipshultz, 2019; Yang *et al.*, 2021). Esses receptores, atuam sobre a adenilato ciclase e levam a numerosos efeitos tais como: depressão respiratória central, sedação, anti-diurese e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), constrição e dilatação de músculos lisos, atividade locomotora, entre outras (Shrestha; Jawa 2017).

A cafeína também previne a degradação e aumenta a níveis intracelulares de AMPc por inibição não seletiva fosfodiesterase (Cappelletti *et al.*, 2015; Kumar; Lipshultz, 2019; Yang *et al.*, 2021).

A cafeína mobiliza o cálcio intracelular através da ativação dos seus canais e induz a liberação de cálcio citosólico. A ativação dos canais é dependente de cálcio livre em ambos lados do canal. A ativação do canal receptor estimula o acoplamento, a excitação-contração e também aumenta a capacidade dos neurônios para liberar neurotransmissores e para melhorar a sobrevivência neuronal (Kumar; Lipshultz, 2019).

3.2.3 Doses recomendadas

A cafeína geralmente está disponível como citrato de cafeína, que vem em formulações orais e injetáveis, e a dose de base de cafeína é metade da do citrato de cafeína (Shrestha; Jawa, 2017). Diversos estudos (Aranda *et al.*, 1977, Murat *et al.*, 1981; Brouard *et al.*, 1985; Anwar *et al.*, 1986; Bairam *et al.*, 1987) avaliaram a eficácia do uso do citrato de cafeína em neonatos em esquema padrão: uma dose intravenosa de ataque de 20 mg/kg de citrato de cafeína, seguida por uma dose de manutenção de 5–10 mg/kg uma ou duas vezes ao dia por 2–3 dias.

A maioria das informações sobre os efeitos clínicos da cafeína são da coorte do estudo “Caffeine for Apnea of Prematurity” (CAP) onde, 2.006 neonatos, pesando < 1.251 g saindo da ventilação ou com episódios de apneia foram randomizados e controlados por uso de placebo utilizando cafeína na dose padrão de 20 mg/kg seguindo com dose de manutenção diária de 5–10 mg/kg conforme protocolo. A cafeína facilitou a extubação precoce, redução da persistência do canal arterial, redução da incidência de retinopatia grave da prematuridade, com redução na

incidência de displasia broncopulmonar e melhores resultados de sobrevivência e neurodesenvolvimento aos 18 meses de vida (Schmidt *et al.*, 2006).

Nesta coorte, aos 11 anos de idade, as crianças tratadas com cafeína tiveram melhor função respiratória (Schmidt *et al.*, 2007) e risco reduzido de deficiência motora (Schmidt *et al.*, 2006). Após análise de subgrupo desta coorte, a profilaxia com cafeína logo após a admissão tornou-se padrão evidenciando que o início precoce da cafeína está associado a melhores resultados (Davis *et al.*, 2010).

Com base nestes resultados, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou para o tratamento da apneia da prematuridade 20 mg/Kg (equivalente a 10 mg/ Kg/dia de cafeína base) e 10 mg/Kg por dose via oral ou intravenosa (equivalente a 5 mg/ Kg/dia de cafeína base) uma vez ao dia, respectivamente, com o objetivo de 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 (Chen; Jin; Chen, 2018).

Segundo as Diretrizes do Consenso Europeu para manejo da Síndrome do desconforto respiratório (2023), a otimização do sucesso do suporte respiratório não invasivo envolve uso da terapia com cafeína como estimulante respiratório.

Desta forma, a profilaxia com cafeína tornou-se difundida com base em estudos de *coorte*, apesar do risco de viés, uma vez que o tratamento precoce está associado a melhores resultados (Nylander *et al.*, 2020). Ao longo dos últimos anos, diversas metanálises foram realizadas para avaliar a atuação da cafeína no tratamento da apneia, entretanto a evidência fornecida é prejudicada pela sobrecarga de informações devido à alta heterogeneidade das características, assim como a qualidade das informações (Alhersh *et al.*, 2020).

Uma pesquisa abrangente e sistemática incluindo 7 metanálises com um total de 63.315 pacientes, foi realizada para fornecer uma visão geral e permitir a sumarização das principais evidências do desempenho da cafeína no tratamento da apneia (Alhersh *et al.*, 2020). Os autores concluíram que a cafeína tem efetividade equivalente a outras metilxantinas ou doxapram, contudo, devido a qualidade dos estudos, as evidências são ainda limitadas sobre um regime ideal de administração, destacando a necessidade de mais estudos controlados para avaliação dos diferentes regimes potenciais e sua segurança (Alhersh *et al.*, 2020).

Ensaio clínico randomizado de profilaxia com cafeína para prematuros extremos são escassos e mostram resultados conflitantes (Elmowafi *et al.*, 2021; Chavez; Bancalari, 2022). Alguns autores sugerem que a compreensão da progressão da capacidade de metabolização da cafeína, que avança com a maturidade pós-natal, poderia ser considerada para avaliação de ajustes de dose no recém-nascido em processo de crescimento (Aranda; Beharry, 2020).

Doses mais altas podem melhorar ainda mais os resultados respiratórios, mas estão associadas ao risco de efeitos adversos, como convulsões ou hemorragia cerebelar (Sweet *et al.*, 2023). O aumento gradual na dosagem de 5 para 8 mg/kg/dia ao longo de várias semanas pode dar a melhor chance de manter o efeito terapêutico (Saroja; Patel, 2020).

3.2.4 Duração da terapia

Na prática clínica em geral, os neonatologistas antes de descontinuar a terapia com a cafeína, consideram um período de observação, em que a criança esteja livre de eventos apneicos para determinar uma alta segura (Ji *et al.*, 2020).

Desta forma, há uma escassez de dados na literatura para orientar qual o momento ideal para interromper a terapia com cafeína em bebês prematuros. No entanto, como a apneia da prematuridade não é comum após 34 semanas, a terapia com cafeína geralmente é continuada até que o prematuro atinja de 34 a 36 semanas idade corrigida esteja livre de qualquer episódio de apneia por pelo menos 8 dias (Abdel-Hary, 2015).

De acordo com a literatura, estabelecer um protocolo padrão para interrupção da terapia com a cafeína ainda é um desafio pois, a interrupção precoce aumenta os riscos de problemas recorrentes com apneia e a necessidade de maior suporte respiratório, assim como a interrupção há o risco potencial de prolongar desnecessariamente o tempo de internamento hospitalar, e o ônus dos custos de saúde (Ji *et al.*, 2020).

3.3 POTENCIAL EFEITO DA CAFEÍNA COMO FATOR INTERFERENTE NOS PARÂMETROS DO ESTADO NUTRICIONAL

3.3.1 Taxa metabólica

Há mais de três décadas já foi elucidado o papel das metilxantinas na promoção da perda de peso por aumento do gasto metabólico, sendo amplamente utilizada em adultos e em experimentos em animais (Dulloo *et al.*, 1989).

Bauer e colaboradores (2001) estudaram o efeito da cafeína no gasto energético de prematuros entre 28 e 33 semanas pós-natal comparados com grupo controle sem uso de cafeína e pareados por IG e peso. Observou-se um aumento significativo do gasto energético 48 h após terapia com cafeína em relação aos níveis pré - tratamento e ao grupo controle, com manutenção do gasto energético acima dos níveis do grupo controle durante as 4 semanas de tratamento. Em estudo complementar (Bauer *et al.*, 2003) foi evidenciado o aumento de 19 % no gasto energético de repouso em prematuros (IG < 30 semanas) recebendo cafeína no longo prazo em relação ao controle sem uso de cafeína.

A terapia com cafeína ou teofilina aumenta a débito cardíaco, volume sistólico e taxa metabólica (Shivakumar *et al.*, 2019), mas diminui velocidades do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais e intestinais para prematuros (Hwang *et al.*, 2018; Abdel *et al.*, 2019), o que pode estar relacionado com o aumento função endotelial através do antagonismo dos receptores de adenosina, inibição da fosfodiesterase, e através da promoção de concentrações intracelulares de cálcio (Higashi, 2019).

3.3.2 Evolução ponderal

Em estudo conduzido por Steer e colaboradores (2004), comparando doses de manutenção de cafeína de 5 e 20 mg/kg por dia, não observou diferença no ganho de peso médio entre os dois grupos, contudo os recém-nascidos que receberam dose mais alta necessitou de mais tempo para recuperar o peso ao nascer.

Na coorte do estudo CAP (Schmidt *et al.*, 2006) foi observado que os prematuros do grupo da cafeína ganharam menos peso do que aqueles no controle grupo durante as primeiras 3 semanas após a randomização, contudo no seguimento destes lactentes, não foi observada diferença a longo prazo nas idades de 18 e 21 meses.

Em uma análise retrospectiva a partir de uma coorte que acompanhou prematuros de muito baixo peso e extremo baixo peso por 15 anos, foi observado uma redução estatisticamente significativa no ganho de peso médio em crianças em tratamento com cafeína por apneia da prematuridade e ganho ponderal insuficiente quando uso de maior dose de manutenção de cafeína via oral por período prolongado (Philip *et al.*, 2018).

Desta forma, Philip e colaboradores (2018) destacam que o uso prolongado da cafeína com potencial efeito catabólico pode interferir no ganho de peso nas primeiras semanas de vida que é um período extremamente crítico e vulnerável da população de prematuros, principalmente aqueles com extremo baixo peso (peso ao nascer <1000g) e muito baixo peso (peso ao nascer <1500g).

3.3.3 Efeito diurético

A cafeína induz a diurese aumentando o fluxo sanguíneo renal assim como a taxa de filtração glomerular através da ação na arteríola aferente e reduz a reabsorção de sódio (causando natriurese) ao nível dos túbulos, aumenta a depuração de creatinina e excreção urinária de cálcio (Shrestha; Jawa 2017). Tais fatores contribuem cumulativamente para os efeitos catabólicos de cafeína durante o período neonatal e, portanto, negativamente influenciam no ganho de peso (Philip *et al.*, 2018). Contudo, os mecanismos subjacentes destes mecanismos ainda não foram elucidados (Rauf *et al.*, 2024).

3.3.4 Tolerância a dieta

A intolerância alimentar (IA) é definida como a incapacidade de digestão da dieta enteral associada a resíduos gástricos aumentados, distensão abdominal e/ou êmese, é frequentemente encontrada no recém-nascido muito prematuro e muitas vezes leva a uma interrupção do plano de alimentação (Fanaro *et al.*, 2013).

É um fenômeno comum vivenciado em prematuros em unidades de terapia intensiva neonatal, além de ser o foco de muitas pesquisas sobre métodos de alimentação, principalmente em relação às comorbidades (Weeks *et al.*, 2021).

Contudo, não apresenta uma definição consensual e amplamente aceita. Em geral os artigos se referem a intolerância alimentar como os sintomas: volume residual gástrico elevado, distensão abdominal, vômitos, vômitos biliosos, sangue nas fezes iminente (Weeks *et al.*, 2021).

Na maioria dos casos, a IA representa uma condição benigna relacionada à imaturidade da função gastrointestinal, porém sua apresentação pode se sobrepor amplamente à de uma enterocolite necrosante iminente (Weeks *et al.*, 2021).

Como consequência, a interpretação individual dos sinais de intolerância alimentar representa uma das variáveis mais incontrolláveis no manejo nutricional precoce desses lactentes e pode levar a uma nutrição abaixo do ideal, atraso na obtenção de alimentação enteral completa e fornecimento prolongado de nutrição intravenosa (Fanaro *et al.*, 2013).

De acordo com (Miau *et al.*, 2022) a cafeína quando comparada a outra metilxantinas, apresenta menor incidência de intolerância alimentar em razão de sua absorção mais rápida e sua meia vida longa que permite a administração uma vez ao dia. Contudo, a dosagem da terapia com cafeína pode ser desafiadora em consequência da imaturidade das funções hepática, renal e respiratória dos bebês prematuros (Miao *et al.*, 2022).

Eichenwald (2016), demonstrou em seu estudo, que altas doses de cafeína levam à diminuição do fluxo sanguíneo mesentérico e intolerância alimentar grave geralmente quando o tratamento era realizado com concentrações elevadas > 60 mg/L. Embora ainda não seja claro o impacto deste achado clínico, a perfusão reduzida pode sugerir que a cafeína possa ter efeitos adversos no cérebro e no desenvolvimento e trato gastrointestinal (Atik *et al.*, 2017; Abdel *et al.*, 2019).

Diversos estudos apontam para a segurança, eficácia e inúmeros benefícios da cafeína, no entanto ainda existe uma lacuna sobre seus efeitos no trato gastrointestinal, como alterações no tempo de esvaziamento gástrico de prematuros (Gounaris *et al.*, 2020).

A respeito de intolerância alimentar, Xu e colaboradores (2014) demonstraram que cerca de 10% dos prematuros de baixo peso em uso de cafeína apresentaram esta intercorrência. Fato corroborado por Huang *et al.* (2018), que após realização de

regressão logística multivariada, o uso de cafeína foi considerado um fator de risco para intolerância alimentar.

Quando avaliado o tempo para atingir alimentação enteral plena Bozzetti *et al.* (2013) evidenciou que o tratamento com cafeína elevou o tempo em 7 dias, nos prematuros de muito baixo peso.

3.3.5 Metabolismo ósseo

No estudo de Ali e colaboradores (2018) houve forte associação entre a dosagem cumulativa e duração do tratamento com cafeína e osteopenia da prematuridade, mesmo ao controlar o efeito de outros fatores de risco e com resultados favoráveis no tratamento para apneia da prematuridade, demonstrando que o efeito adverso da cafeína foi mais evidente em bebês com idade gestacional mais baixa.

Tal fato pode ser explicado pela meia vida longa da cafeína em razão da dificuldade de excreção renal somada a reduzida capacidade de metabolização pelas enzimas hepáticas levando ao efeito prolongado com consequente calciúria e osteoclastogênese (Ali *et al.*,2018).

Portanto, de acordo com Faienza e colaboradores (2019), os prematuros em tratamento com uso prolongado de diuréticos, metilxantinas, corticosteroide, portadores de distúrbios neuromusculares ou cerebrais lesões apresentam alto risco de desenvolver a doença metabólica óssea da prematuridade (DMOP). Corroborado pelo estudo de Nare e colaboradores (2024) que demonstrou que os prematuros que receberam cafeína com ou sem esteroides ou diuréticos tiveram uma incidência significativamente maior de hipofosfatemia e níveis mais altos de fosfatase alcalina em 4 semanas de idade e também na alta. Desta forma recomenda-se o rastreio precoce, através dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, mesmo em fase assintomática (Faienza *et al.*,2019).

Contudo, o diagnóstico ainda é desafiador, pois não existem métodos diagnósticos específicos para DMOP. Nenhum dos marcadores do metabolismo

ósseo como: cálcio, fosfato, fosfatase alcalina (FAL), PTH e vitamina D isoladamente pode ser considerado específico de DMO da prematuridade (Faienza *et al.*,2019).

Foi observado que uma fosfatase alcalina > 900 UI/L com um fósforo < 1,8 mmol/L (5,6 mg/dl) às 3 semanas de idade teve 100% de sensibilidade e 70% de especificidade para prever a deficiência mineral óssea em 3 meses, mas não 6 meses após o termo (Lee *et al.*, 2017). Em seu estudo mais recente descobriram que o pico de fosfatase alcalina de 650 UI/L em 4-5 semanas pós-natal previu baixa densidade mineral óssea em RN a termo com sensibilidade de 80% e especificidade de 64% concluindo que medidas seriadas de FAL e fosfato séricos estão associadas a diminuição da mineralização óssea por absorciometria de raios X de dupla energia na alta em recém-nascidos de extremo baixo peso (Lee *et al.*, 2017).

Recomenda-se a avaliação conjunta de déficits de cálcio, fósforo, magnésio ou vitamina D, como marcadores para potenciais para desenvolvimento de DMOP, assim como as intervenções para evitar esses déficits são críticas para a saúde óssea do prematuro (Koletzko, *et al.*,2021).

3.4 IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO DO CRESCIMENTO DE PREMATUROS

A oscilação do crescimento do prematuro é de causa multifatorial, e pode ser associado a ingestão inadequada de nutrientes, a falta de padronização das práticas alimentares, dificuldades na progressão e transição da dieta devido ao quadro clínico, uso de medicações que impactam na tolerância a dieta e no gasto energético (Pereira, 2019).

Ainda não é consenso na literatura quais as condições ideais para o crescimento do recém-nascido prematuro, embora todos estejam de acordo que o ganho de peso destas crianças deve ser aquele que propicie as melhores condições de crescimento físico e desenvolvimento psicomotor (SBP, 2017). A heterogeneidade desta população, que engloba crianças com diferentes tipos e graus de morbidade e variadas idades gestacionais, é um fator que dificulta estabelecer metas a serem atingidas (Salgado, 2021).

A avaliação do crescimento depende da curva de crescimento selecionada. A discussão atual concentra-se sobre qual a melhor forma de monitorar o ritmo de crescimento do recém-nascido, se utilizando curvas prescritivas que têm por objetivo indicar como devem crescer as crianças em condições ideais de alimentação e atenção de saúde, (são chamados padrões de crescimento) ou se utilizando curvas não prescritivas (também chamadas curvas de referência) que descrevem como cresce um determinado grupo de crianças (SBP, 2017).

Os neonatos de muito baixo peso ao nascer (MBPN) apresentam peso ao nascer abaixo de 1.500 g, são um grupo de alta morbimortalidade, pouco estudado na literatura, e que representam 60% dos óbitos neonatais, com alta correlação com prematuridade extrema (Victora, 2020). Assegurar o crescimento pós-natal adequado é crítico para a saúde e qualidade de vida dos prematuros (SBP, 2017).

Desde 2017, o posicionamento da sociedade brasileira de pediatria (SBP) recomenda que os recém-nascidos prematuros sejam acompanhados pelas curvas de crescimento pós-natal do Consórcio Intergrowth-21st (Villar *et al.*, 2015), pois são prescritivas, multiétnicas, utilizaram a melhor metodologia antropométrica e se ajustam perfeitamente às curvas da OMS, utilizadas até 64 semanas pós-concepcionais, quando o acompanhamento das crianças deve ser transferido para as curvas da OMS/Ministério da Saúde (SBP, 2017).

A velocidade de crescimento no recém-nascido prematuro pode ser compreendida como a taxa de mudança em um determinado tempo. Desta forma, a velocidade de crescimento do peso é calculada comumente como gramas por quilograma, peso corporal por dia, ou gramas por dia. O monitoramento conjunto da velocidade de crescimento com a diferença no escore Z é útil para garantir a interpretação apropriada da avaliação do crescimento, com cálculos ao longo de pelo menos 5 a 7 dias (Koletzko *et al.*, 2021). Da mesma forma, o perímetro cefálico e as velocidades de ganho de comprimento são calculadas em centímetros por semana.

O Manual de Atenção à Saúde do Recém-nascido do Ministério da Saúde do Brasil, recomenda o ganho de peso de 14 a 16g/kg/dia após a recuperação do peso de nascimento. Contudo, outros estudos que estimaram a velocidade de crescimento fetal a cada semana de idade gestacional a partir do peso de nascimento evidenciaram um crescimento fetal dinâmico, com progressão de acordo com a idade gestacional

propondo então metas mais elevadas como 18 a 20 g / kg/ dia, comprimento de 1,1 a 1,4 cm por semana e perímetro cefálico de 0,9 a 1,1 cm por semana (Greer; Olsen, 2013).

Um grupo de especialistas seguindo a metodologia similar utilizada pela Academia de Nutrição e Dietética e pela Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral, que estabelece critérios para identificação da desnutrição na população pediátrica, propôs indicadores e pontos de corte para desnutrição leve, moderada e severa para recém-nascidos pré-termos (Goldberg *et al.*, 2018).

Para a definição da desnutrição, os especialistas incluíram outros aspectos da desnutrição, como a velocidade de crescimento (inicialmente através do peso e comprimento), da mudança no escore Z de peso e a da ingestão alimentar prévia, como pode ser observado detalhadamente no Anexo C (Goldberg *et al.*, 2018).

Até o momento sabe-se que tanto a desnutrição, quanto o excesso de alimentação podem levar a doenças na vida adulta, como doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) e comprometimento do neurodesenvolvimento, sendo necessário o monitoramento do estado nutricional a fim de detectar deficiências precocemente e orientar as melhores estratégias no cuidado para o desenvolvimento do completo potencial de crescimento (Pereira, 2019).

Desta forma, o monitoramento do crescimento através de medidas conjuntas peso, crescimento linear, perímetro cefálico, composição corporal e a velocidade de crescimento de forma longitudinal têm demonstrado ser melhores indicadores a longo prazo (Koletzko *et al.*, 2021).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local, desenho e população do estudo

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTINEO) da Maternidade Santamaria, parte integrante do Hospital Português em Salvador, Bahia, uma instituição filantrópica que atende pacientes das redes pública e privada. A maternidade realiza aproximadamente 210 partos mensais e possui a maior unidade de terapia intensiva neonatal (UTINEO) da rede privada da região, composta por 20 leitos.

A pesquisa foi conduzida de maneira observacional e descritiva, seguindo um desenho longitudinal que se caracteriza como uma coorte retrospectiva. Após o cumprimento de todos os critérios estabelecidos e a alta dos recém-nascidos da unidade, os dados foram coletados. A coleta ocorreu entre janeiro de 2023 e maio de 2024.

A amostra foi de conveniência, composta por prematuros de ambos os sexos, nascidos com idade gestacional (IG) inferior a 34 semanas, admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal. Os critérios de inclusão exigiam que os participantes fossem elegíveis para o uso de cafeína venosa ou oral, conforme indicação e prescrição médica, por um período mínimo de 7 dias.

Foram estabelecidos como critérios de exclusão: recém-nascidos com malformações congênitas, doenças neuromusculares, erros inatos do metabolismo, fraturas não osteopênicas e outras doenças ósseas. Além disso, foram excluídos casos com dados de acompanhamento incompletos, incluindo medidas antropométricas, dados bioquímicos, informações sobre dieta e dosagens de cafeína, bem como casos de óbito ou transferência para outro serviço de assistência dentro do período de uso de cafeína.

4.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada a partir dados secundários, obtidos por meio do prontuário eletrônico, de planilhas de registros do acompanhamento antropométrico e

formulário de balanço hídrico diário utilizado pela equipe assistencial na uti neonatal para avaliação clínica do recém-nascido durante o período de internamento.

Foram avaliadas características sociodemográficas, complicações maternas na gestação e fatores de risco pré-natais (alterações placentárias, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino, corioamnionite entre outros). Tais dados foram coletados do nascimento até alta através de um formulário estruturado desenvolvido especificamente para esta coleta (Apêndice A).

4.3 Variáveis do estudo

4.3.1 Variáveis materna, perinatais e clínicas

Sobre a gestação e parto foram registrados o tipo de gestação (única ou gemelar), tipo de parto (vaginal ou cesariana), presença de complicações maternas: Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG, incluindo Hipertensão arterial gestacional, Pré eclâmpsia e eclâmpsia, e pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão arterial crônica), Corioamnionite, Vulvovaginite, Descolamento prematuro de placenta (DPP), Infecção do trato urinário (ITU), trombose e Incompetência de Istmo cervical.

Sobre as características sociodemográficas e perinatais dos RN, foram coletados dados como sexo (feminino ou masculino), idade gestacional (IG, em semanas e dias), APGAR (1º e 5º minuto de vida, além das medidas ao nascer, como peso (PN), comprimento (CN) e perímetro cefálico (PCN). Adicionalmente, características pré-natais como as complicações maternas na gestação, como a ocorrência de doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) – incluindo a hipertensão, pré-eclâmpsia e eclâmpsia -, diabetes mellitus gestacional (DMG), e corioaminionite. Complicações fetais como trabalho de parto prematuro (TPP) e necessidade de ventilação com pressão positiva (VPP).

Realizou-se o levantamento sobre o uso de medicamentos como: corticoide antenatal, antibióticos, anti-hipertensivos, antidepressivos, progesterona, sulfato de magnésio e suplementos nutricionais, como polivitamínicos, suplementação de micronutrientes isolados (vitamina D, Ômega 3, ferro e probióticos). Em paralelo,

foram identificados dados de paridade materna e estilo de vida por meio de uso de: álcool, fumo, uso de drogas ilícitas e atividade física.

Em relação às variáveis clínicas foram obtidas: tempo de uso (em dias) de assistência respiratória invasiva (VM) , tempo de pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP) e necessidade de ventilação com pressão positiva (VPP); trabalho de parto prematuro, episódios de taquicardia associados aos uso de cafeína (definida como frequência cardíaca em repouso de 182 batimentos por minuto, excluída outras causas e sugerido em prontuário como efeito da cafeína); número de episódios de distúrbios gastrointestinais compreendidas como sinais de intolerância alimentar (regurgitação, resíduo gástrico lácteo, resíduo gástrico borráceo, resíduo gástrico bilioso ou presença de resíduo gástrico em circuito); presença de comorbidades: como Enterocolite Necrosante (com perfuração intestinal, segundo classificação de Bell (Bell *et al.*,1978), Displasia Broncopulmonar (definida como a necessidade de oxigênio com 36 semanas de IG corrigida, forma moderada/grave (JOBÉ; BANCALARI, 2001); e Retinopatia da Prematuridade (ROP) - em qualquer grau, confirmada pelo exame do oftalmologista; tempo de internamento (em dias), idade na alta.

Para a triagem de Doença Metabólica Óssea da Prematuridade (DMOP), foi seguido o protocolo institucional que preconiza o rastreio através do acompanhamento de cálcio iônico, fósforo sérico e fosfatase alcalina (FAL) dosadas às quatro semanas de idade. Foram considerados sugestivos de DMOP os parâmetros de rastreio: níveis séricos de fósforo inferiores a 4 mg/dL, níveis séricos de FAL superiores a 500 UI com tendência de aumento, e cálcio normal ou baixo (Rayannavar; Calabria, 2020).

4.3.2 Citrato de cafeína (variável exposição)

No tocante ao uso do citrato de cafeína foram avaliados: a dosagem de uso médio (mg/kg/dia) o tempo de início de uso (precoce \leq 48 horas de vida e tardio $>$ de 48 horas de vida) e a duração de uso (dias). No presente estudo, a avaliação concentrou-se na dose prescrita conforme a indicação médica, uma vez que a dosagem cumulativa dos níveis séricos de cafeína não está incluída no protocolo da

instituição. Todas as crianças que receberam indicação para o uso de cafeína foram prescritas e administrado uma dose de ataque de 20 mg/kg no primeiro dia, iniciando a dose de manutenção após 24 horas da administração da dose de ataque e com duração até que houvesse a ausência de episódios de apneia por pelo menos 8 dias.

Seguindo o protocolo da unidade, o citrato de cafeína intravenoso (IV) foi administrado inicialmente e posteriormente alterado para citrato de cafeína oral, quando houve a tolerância e alimentação enteral diária adequada de >100mL/kg/dia. Foram incluídos todos os neonatos que receberam intravenosa ou oral, pois a biodisponibilidade do citrato de cafeína é quase semelhante por via oral e intravenosa (Arnaud., 2011; Ambreen., 2022)

Quando avaliadas dosagens de manutenção, foram identificadas três dosagens diferentes prescritas: 5mg/kg/dia, 8mg/kg/dia ou 10mg/kg/dia. Desta forma, foram estratificados dois grupos para comparação: grupo 1, incluindo aqueles RN que fizeram uso de citrato de cafeína em dose igual a 5mg/kg/dia; e grupo 2, incluindo os RN que receberam dosagem $\geq 5,1$ mg/Kg até 10mg/Kg/dia, administrados por via intravenosa ou oral, em dose única ao dia. Durante todo o período de estudo, foi usada a mesma marca farmacêutica de cafeína para administração intravenosa e dosagens orais para todos os participantes.

Durante todo o período de estudo, a mesma marca farmacêutica de cafeína foi usada para administração intravenosa e dosagens orais para todos os participantes.

4.3.3 Avaliação do crescimento (variável desfecho)

Medidas Antropométricas

As variáveis consideradas na avaliação do crescimento foram: peso, comprimento e perímetro cefálico. Estas medidas são realizadas por equipe de enfermagem treinada (enfermeiros e técnicos de enfermagem) seguindo os protocolos de aferição de medidas antropométricas conforme padrões vigentes (BRASIL, 2011).

O peso foi avaliado em diversos marcos temporais: peso ao nascer (PN), peso no início do uso do citrato de cafeína, peso a cada 7 dias de internamento, peso no

último dia de uso da cafeína, peso na alta, peso no dia em que houve a recuperação do peso ao nascer.

Quanto ao comprimento e perímetro cefálico, além das medidas ao nascer (CN e PCN, respectivamente), foi realizado o acompanhamento semanal das medidas.

A caracterização do estado nutricional do momento do nascimento foi realizada a partir do cálculo dos índices antropométricos em escore Z de peso, perímetro cefálico e comprimento de acordo com sexo e IG. Considerando as crianças nascidas a partir de 27 semanas, os índices foram calculados a partir das curvas de referência do Consórcio Intergrowth-21st (VILLAR *et al.*, 2015) por meio do software Intergrowth-21st, versão 1.0.5830.27827 de 2014 calculados eletronicamente usando o gerador: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt/ManualEntry>.

Quando os nascidos foram menores de 26 semanas e 6 dias, os índices antropométricos foram calculados a partir das curvas de referência de Fenton 2013, eletronicamente usando o gerador: <https://www.ucalgary.ca/resource/preterm-growth-chart/calculators>.

Os recém-nascidos incluídos foram classificados ao nascimento, de acordo com a adequação de peso para IG em adequado para a idade gestacional (AIG quando, peso de nascimento $\geq -1,28$ escore Z) e pequeno para a idade gestacional (PIG quando peso de nascimento $< -1,28$ escore Z).

Durante a etapa de acompanhamento as medidas do peso, comprimento e perímetro cefálico foram avaliadas através das curvas de referência de crescimento de Fenton (2013) até que os menores de 27 semanas atingissem a idade gestacional de 27 semanas e posteriormente todos seguiram em única avaliação através da curva de referência do Consórcio Intergrowth-21st (Villar *et al.*, 2015).

A classificação do estado nutricional neonatal foi realizada através de adaptação dos indicadores sugeridos por Goldberg e colaboradores (2018). Em metodologia semelhante à utilizada pela Academia de Nutrição e Dietética e pela Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral, Goldberg e colaboradores (2018) estabeleceram critérios para identificação da desnutrição na população pediátrica. Recomendaram a utilização de índices antropométricos divididos entre indicadores primários que requerem apenas um tipo de indicador e indicadores

primários que requerem mais de 1 indicador para realizar o diagnóstico de desnutrição. Para os indicadores primários que requerem apenas 1 indicador e podem ser utilizados de forma isolada definiram: Declínio do Escore Z de peso para idade (P/I), velocidade de ganho de peso (VGP) e Ingestão de nutrientes; e para indicadores primários que requerem mais de um indicador associado para realizar o diagnóstico de desnutrição selecionaram: Dias para recuperação do peso ao nascer, declínio do escore Z de comprimento/ idade (C/I), velocidade de crescimento linear (Goldberg et al, 2018).

De forma adaptada, utilizamos neste estudo os indicadores primários: Declínio do escore Z de peso para idade (P/I), Ingestão de nutrientes e velocidade de ganho de peso (VGP, em g/kg/dia), Dias para recuperação do PN e declínio do escore Z de comprimento/ idade (C/I).

De acordo com as diferenças do escore Z do peso para idade (P/I) houve a classificação do estado nutricional em desnutrição leve, moderada e grave (leve: diferença $> 0,8-1,2$ escore z; moderado: diferença entre $1,2-2,0$; e grave: diferença $\geq 2,0$). Para as medidas de peso houve a avaliação da diferença do escore Z em dois momentos: a) Z escore de P/I no período de tratamento com cafeína (realizando a diferença entre o Z escore de peso no último dia de tratamento com cafeína e o Z escore do peso inicial do tratamento com a cafeína) e b) avaliação do Z score de P/I na alta (realizando a diferença entre o Z escore de peso na alta e o Z escore de peso ao nascer).

Foram também calculadas as diferenças do escore Z para o indicador comprimento para idade (C/I) e perímetro cefálico para idade (PC/I). Para tanto foi realizado a diferença das medidas de comprimento e perímetro cefálico no final do tratamento com a cafeína e o nascimento, sendo classificado ganho insuficiente a diferença maior que 2 escores Z.

Velocidade de crescimento

A velocidade de crescimento dos prematuros foi calculada através da equação recomendada para o cálculo da VGP média. Foi considerado o período de 5 a 7 dias no

mínimo e foi expressa em gramas por quilograma, peso corporal por dia (KOLETZKO *et al.*, 2021).

Quadro 1. Equação para cálculo de velocidade média de crescimento

Velocidade de ganho de peso (g/Kg/dia) =

$$\frac{[\text{Peso do último dia (g)} - \text{peso do primeiro dia (g)} / \text{média dos pesos do primeiro dia e último dia (kg)}]}{\text{Último dia} - \text{primeiro dia (dias)}}$$

Neste estudo, foi utilizado o registro de VGP a partir da data de recuperação do peso ao nascer, pois até este período cerca de 14% da perda média de peso corporal fisiológico é relatada em neonatos prematuros na primeira semana de vida e então começa a se recuperar durante a segunda semana de vida (Goldberg *et al.*, 2018) e não calculamos a velocidade de crescimento linear pois utilizamos as curvas do Consórcio Intergrowth-21st para o acompanhamento (Villar *et al.*, 2015)..

Triagem de Risco Nutricional: FARNeo

A caracterização do risco nutricional foi realizada por meio da aplicação da Ferramenta de Avaliação do Risco Nutricional Neonatal (FARneo). Segundo Silvino e colaboradores (2020), esta ferramenta considera informações como idade gestacional (IG), peso ao nascer (PN), doenças e condições clínicas que possam aumentar o risco nutricional, bem como o tipo de suporte nutricional implementado, classificando os pacientes em baixo (0 pontos), médio (1-3 pontos) e alto risco (≥ 4 pontos).

4.3.4 Avaliação da terapia nutricional (variável desfecho II)

O tipo de suporte nutricional implementado foi obtido da prescrição médica e registro de ingestão alimentar presente em balanço hídrico e controle de sinais vitais (indicando tipo e volume de dieta infundida/ingerida) realizado nas 24 horas do internamento. No prontuário eletrônico foram coletadas informações complementares, como: via de alimentação, incluindo nutrição parenteral (NP), nutrição enteral (NE), ou via oral ; tempo de NP exclusiva, tempo de início da NE, dia em que atingiu a nutrição

enteral plena (TNE plena); tipo de dieta inicial, como Leite materno (LM) exclusivo, fórmula artificial (FA) e aleitamento misto (LM e FA), colostroterapia (dias de uso e frequência/ dia), tempo total de uso de LM exclusivo, FA exclusiva e mista. A via de dieta, tipo e volume seguiam a prescrição médica.

O hospital seguia como protocolo o início de alimentação tão logo possível, considerando as condições clínicas após o nascimento. Após o início da NP com o objetivo de atender as demandas nutricionais elevadas, gradualmente foi realizado a transição para a NE. Essa transição foi interrompida quando a ingestão enteral atingiu 120ml/kg/dia. A alimentação enteral preferencial sempre foi o LM da própria mãe (cru), visto que o hospital não possui banco de leite humano. Quando o volume de NE atingiu o volume em torno de 80 a 100 ml/kg/dia, o leite materno foi aditivado com Human Milk Fortifier® (Nestlé Belgilux SA, Bruxelas, Bélgica), conforme diluição do fabricante e na ausência de leite materno foi utilizado a fórmula infantil específica desenvolvida para prematuros.

A avaliação de energia, proteína, cálcio (Ca), fósforo (P) e volume infundidos e prescritos foi realizada através do cálculo da dieta recebida diariamente (somando-se valores de nutrição parenteral e dieta enteral quando utilizada as duas vias) seguido de média durante todo o período de internamento.

4.4 Análise dos dados

Os dados foram analisados utilizando o STATA versão 16.1. Estatísticas descritivas foram calculadas para variáveis categóricas e apresentadas como frequências com porcentagens. Para comparar as proporções entre os grupos de estudo, foi realizado o teste qui-quadrado, ou o teste Exato de Fisher quando as premissas para o primeiro não eram atingidas. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média \pm desvio padrão ou mediana (Intervalo interquartil). O teste T de Student foi realizado para comparação de médias de dois grupos, enquanto o teste de Mann-Whitney foi realizado para testes com variáveis não paramétricas. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Para determinar a associação entre os fatores dependentes (ou desfechos) (variação de escore Z dos índices antropométricos - P/I, C/I e PC/I) e a dose de cafeína

(variável independente ou preditora), foi aplicada a análise de regressão linear para cada um dos índices antropométricos avaliados. As variáveis de ajuste incluídas nos modelos foram determinadas pela literatura (Ahmed *et al.*, 2024): peso ao nascer, idade gestacional ao nascer, tempo de VM em dias, uso da cafeína em dias, número de dias para atingir TNE plena e número de dias em TNP. A análise de regressão linear multivariada foi então realizada para investigar como as variáveis escolhidas em conjunto afetaram a variável dependente.

4.5 Considerações éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP), do Hospital Português da Bahia, sob o número 5.838.300 em dezembro de 2022 obedecendo à legislação vigente, bem como a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo A). Os dados coletados são secundários, coletados a partir da assistência multidisciplinar mediante preenchimento de prontuário eletrônico. A identidade dos participantes será preservada e informações coletadas são guardadas em local seguro com acesso restrito à pesquisa.

5 RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram registradas 560 admissões na UTINEO, revelando um perfil epidemiológico com as seguintes prevalências: Prematuridade (28,2%), Taquipnéia transitória do recém-nascido (23,5%), Desconforto respiratório (18,1%), Sífilis congênita (5,9%), Cardiopatias congênitas (5,9%) e recém-nascidos pequenos para idade gestacional (2,6%). Das crianças prematuras que cursaram com apneia e receberam indicação de tratamento com cafeína por via venosa ou oral foram inicialmente incluídas 59 crianças no estudo. Durante o período de acompanhamento, no entanto, cinco crianças foram excluídas devido ao óbito antes de completarem o período mínimo de 7 dias de tratamento; um paciente precisou passar por procedimento cirúrgico de urgência; e outro foi transferido para outra unidade de internamento. Dessa forma, 52 crianças satisfizeram os critérios estabelecidos para a participação completa no estudo.

Com relação ao uso da dose de manutenção do citrato de cafeína, observou-se a seguinte distribuição: 30 crianças utilizaram a dosagem de 5 mg/kg/dia, representando o grupo 1; e 22 crianças utilizaram a dosagem de 8 ou 10 mg/kg/dia, representando o grupo 2. Cabe destacar que, no grupo 2, apenas uma criança utilizou a dosagem de 10 mg/kg/dia.

As características clínicas e demográficas de recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com cafeína foram apresentadas na Tabela 1. Quanto ao sexo, 51,9% da amostra era composta por RN do sexo masculino, sendo 53,33% dos RN no grupo 1 e 50% dos RN no grupo 2 ($p = 0,81$). A mediana da IG ao nascimento foi similar entre os grupos de cafeína, em que os RN do grupo 1, nasceram com mediana de 31,14 semanas gestacionais (SG) e o grupo 2 com 31,29 SG ($p = 0,75$). Quanto a classificação da prematuridade, o grupo 1 era composto pela mesma proporção de RN de prematuridade moderada (33,33%) e muito prematuro (33,33%); enquanto no grupo 2, 40,91% dos RN eram classificados como prematuros moderados, compreendendo a faixa de 32 a 33 SG em ambos os grupos ($p = 0,43$).

A média do peso ao nascer também foi semelhante entre os grupos (1,434 kg para o grupo 1 e 1,444 kg para o grupo 2, $p = 0,94$). Com relação a classificação do peso ao nascer, observa-se que, em ambos os grupos, os RN nasceram com baixo

peso (PN entre 1500g e 2500g), sendo que esta categoria representou metade das crianças do grupo 1 e 36,36% do grupo 2. Os escores de APGAR no 1º e 5º minuto foram ligeiramente maiores no grupo 2, mas sem diferença significativa ($p = 0,25$ e $p = 0,27$, respectivamente).

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.

Características	Grupos cafeína		p valor
	Grupo 1 (n=30)	Grupo 2 (n=22)	
Sexo			0,81
feminino	14 (46,67%)	11 (50%)	
masculino	16 (53,33%)	11 (50%)	
IG ao nascer (semanas)	31,14 (29,57-32,41)	31,29 (28,86-32,87)	0,75
Classificação da prematuridade (semanas)			0,43
Tardio (IG 34-36 semanas)	4 (13,33%)	0 (0%)	
Moderado (IG 33-32 semanas)	10 (33,33%)	9 (40,91%)	
Muito pré-termo (IG 31-28 semanas)	10 (33,33%)	8 (36,36%)	
Extremo (IG <28 semanas)	6 (20%)	5 (22,73%)	
Peso ao nascer (Kg)	1,434 (\pm 0,496)	1,444 (\pm 0,519)	0,94
Classificação do peso ao nascer (g)			0,60
Adequado (>2500g)	0 (0%)	1 (4,55%)	
Baixo peso (1500g a 2500g)	15 (50%)	8 (36,36%)	
Muito baixo peso (1000g a 1500g)	7 (23,33%)	7 (31,82%)	
Extremo baixo peso (<1000g)	8 (26,67%)	6 (27,27%)	
Tipo de parto			1,00
vaginal	4 (13,33%)	2 (9,09%)	
cesáreo	26 (26%)	20 (90,91%)	
Complicações maternas			
Corioamnionite	2 (6,7%)	1 (4,5%)	1,00
DHEG (HAS/Pré eclampsia/Eclampsia)	7 (23,3%)	7 (31,58%)	0,50
DMG	3 (10%)	4 (18,2%)	0,44
Complicações fetais			
Ventilação mecânica (VPP, VM)	18 (60%)	13 (59,03%)	0,95
TPP	14 (28,28%)	15 (68,18%)	0,16
Oligodramnia	8 (26,67%)	4 (18,18%)	0,53
APGAR			
1º minuto	6,03 (\pm 2,35)	6,7 (\pm 2,04)	0,25
5º minuto	7,86 (\pm 1,59)	8,31 (\pm 1,24)	0,27
Uso antenatal de corticoide	8 (28,57%)	7 (36,36%)	0,56
Ventilação mecânica no 1º dia de vida	8 (80%)	7 (100%)	0,48
Tempo de VM (dias)	9,5 (1,3 - 56,0)	3,5 (1 - 60)	0,55
Tempo de CPAP (dias)	5,5 (3- 16,3)	7 (1,3- 11,2)	0,68
Tempo de início de cafeína			0,72
precoce (<48horas)	19 (63,33%)	15 (68,18%)	
tardio (> 48horas)	11 (36,67%)	7 (31,82%)	
Tempo de uso de cafeína (dias)	17,5 (14 -23,87)	20 (15,8 -35,55)	0,66
Tempo de internamento (dias)	35,5 (25- 49,61)	38,5 (24,93-66,13)	0,34

Fonte: dados de pesquisa

DHEG: Doença hipertensiva específica da gravidez, DMG: Diabetes mellitus gestacional, VPP: Ventilação por pressão positiva, VM ventilação mecânica invasiva. TPP: trabalho de parto prematuro

Grupo 1: dose 5mg/Kg/dia e Grupo 2 dose: > 5 a 10mg/Kg/dia .Dados expressos em média \pm DP, mediana (intervalo de confiança) ou frequência (percentual)

Quanto ao tipo de parto, em ambos os grupos, a maioria dos prematuros nasceu via cesariana (86,67% do grupo 1 *versus*. 90,91% do grupo 2, $p = 1,0$). A DHEG foi a complicação materna mais prevalente em ambos os grupos, atingindo 23,3% do grupo 1 e 31,58% do grupo 2 ($p=0,50$). Enquanto 60% dos RN do grupo 1 apresentaram VPP como complicação fetal, o grupo 2 teve a TPP como complicação mais prevalente (68,18%).

Com relação as características clínicas, houve maior tendência a um tempo menor de uso de VM no grupo 2 (3,5 dias no grupo 2 *versus*. 9,5 dias no grupo de 1), e maior tempo de internamento no grupo 2 (38,5 dias no grupo 2 *versus*. 35,5 dias para o grupo 1, $p=0,55$). O uso antenatal de corticoide foi ligeiramente maior no grupo 2 (36,36%) em comparação com o grupo 1 (28,57%), embora essa diferença não seja estatisticamente significativa ($p = 0,56$).

A Tabela 2 descreve a comparação dos desfechos e efeitos indesejáveis apresentados pelos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína.

Tabela 2 - Comparativo dos desfechos e efeitos indesejáveis apresentados pelos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.

Características	Grupos cafeína		p valor
	Grupo 1 (n=30)	Grupo 2 (n=22)	
ROP	3 (10%)	5 (22,73%)	0,26
ECN	0	4 (18,2%)	0,03*
DBP	4 (13,33%)	2 (9,09%)	1
Episódios de Taquicardia	0	3 (13,64%)	0,07
Desordens Gastrointestinais			
Regurgitação	19 (63,33%)	14 (63,64%)	0,98
Resíduo gástrico (Borráceo, lácteo e bilioso)	10 (33,33%)	4 (18,18%)	0,34
Distensão abdominal	10 (33,33%)	3 (13,64%)	0,19
Alteração do padrão de dejeções	4 (13,33%)	4 (18,18%)	0,71
Bioquímicos			
Cálcio iônico	1,38 (1,34-1,43)	1,35 (1,30-1,40)	0,33
Fósforo sérico	7 (6,26-7,77)	7,06 (6,20-7,45)	0,61
Fosfatase alcalina	240,86 (\pm 118,96)	273,8 (\pm 76,8)	0,29

Fonte: dados de pesquisa

ROP: Retinopatia da prematuridade, ENC: Enterocolite necrosante, DBP: Displasia broncopulmonar
Grupo 1: dose 5mg/Kg/dia e Grupo 2: dose > 5 a 10mg/Kg/dia. Dados expressos em média \pm DP, mediana (intervalo de confiança) ou frequência (percentual), * significância estatística

Ao analisar os desfechos e efeitos indesejáveis apresentados pelos RN prematuros expostos ao tratamento com a cafeína, verificou-se que a prevalência de ROP (13,33% *versus* 9,09%, $p = 1$) e DBP (10% *versus* 22,73%, $p = 0,26$) foi similar entre os grupos. A incidência de ECN foi significativamente maior no grupo 2 (18,2%) em comparação ao grupo 1 (0%) ($p=0,03$). Além disso, o grupo 2 apresentou uma maior prevalência de ROP (22,73% *versus* 10%) e episódios de taquicardia (13,64% *versus* 0%), ainda que essas diferenças não tenham atingido significância estatística ($p = 0,26$ e $p = 0,07$, respectivamente) (Tabela 2).

As desordens gastrointestinais foram similares para ambos os grupos, porém o grupo 1 apresentou maiores prevalências em comparação ao grupo 2. A regurgitação ocorreu com 19 casos (63,33%) no Grupo 1 e 14 casos (63,64%) no Grupo 2 ($p = 0,98$). O resíduo gástrico foi registrado em 10 casos (33,33%) no Grupo 1, e em 4 casos (18,18%) no Grupo 2 ($p = 0,34$). A distensão abdominal foi observada em 10 casos (33,33%) no Grupo 1 e em 3 casos (13,64%) no Grupo 2 ($p = 0,19$). Com relação aos parâmetros bioquímicos, a FAL apresentou médias de 240,86 ($\pm 118,96$) no Grupo 1, enquanto no grupo 2 a média foi 273,8 ($\pm 76,8$) ($p = 0,29$), enquanto os demais parâmetros não diferiram entre os grupos (Tabela 2).

A Tabela 3 descreve as características da terapia nutricional no período de tratamento com a cafeína. Observa-se uma distribuição similar entre os grupos 1 e 2 de cafeína, com a maioria dos prematuros sendo classificados como alto risco nutricional ($p = 0,61$). Com relação à nutrição parenteral (NPP/NPT), o grupo 1 (menor dose de cafeína) apresentou uma frequência de utilização de 60%, enquanto no grupo 2 esse percentual foi de 50% ($p = 0,47$). O tempo médio de uso de NPT e a prevalência de uso de aminoácidos nas primeiras 24 horas de vida foi similar entre os grupos ($p = 0,97$). O uso exclusivo de NE foi menor no grupo 1, com mediana de 7 dias, enquanto o grupo 2 apresentou mediana de 11,5 dias ($p = 0,63$). O tempo para atingir TNE plena foi semelhante entre os grupos ($p = 0,94$), com mediana de 12 dias para o grupo 1 (5mg/kg/dia) e 11 dias para o grupo 2 (dose 5 a 10mg/kg/dia) ($p=0,94$).

No grupo 2, observa-se maior adesão as metas de volume de dieta planejada. Quando comparado volume infundido e prescrito, observa-se taxa de 98% no período ao longo do internamento, em relação ao grupo 1, com proporção de 92,88% ($p=0,82$). Ao longo do internamento foi possível observar menor frequência de uso de LM exclusivo entre

as crianças de ambos os grupos, contudo o grupo 1 apresentou proporção 3x menor que o grupo 2 (6,67% *versus* 22,73%) ($p=0,33$).

Tabela 3 - Características da terapia nutricional instituída nos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.

Características	Grupos cafeína		p valor****
	Grupo 1 (n =30)	Grupo 2 (n =22)	
Uso de NPP/NPT	18 (60%)	11(50%)	0,47
Tempo de uso de NPP/NPT (dias)	3,5 (0-6)	2,5 (0-8)	0,97
Uso de Aminoácidos nas primeiras 24horas	10 (33,33%)	9 (40,91%)	0,58
Uso de NE exclusiva (dias)	7 (3,12-14)	11,5 (2,79-20,69)	0,63
Tempo para atingir NE plena (dias)	12 (9,69-14,3)	11 (8-16,06)	0,94
Tipo de Alimentação (%)			0,33
Leite materno exclusivo (cru, fortificado)	2 (6,67%)	5 (22,73%)	
Leite artificial exclusivo	3 (10%)	1 (4,55%)	
Aleitamento Misto	24 (80%)	16 (72,73%)	
Volume Infundido X prescrito	92,88% (84,39-101,95%)	98% (97,95-100%)	0,82
Leite materno (cru, fortificado) *	63,96% (27,46 - 82,77%)	70,38% (54,35 - 89,33%)	0,81
Leite artificial *	30,99% (13,08%- 67,03%)	29,62% (10,67%- 45,65%)	0,19
Consumo			
Taxa calórica (Kcal/kg/dia)	105,17 (95,90- 114,88)	110,23 (93,03-119,85)	0,42
Taxa proteica (g/kg/dia)	3,83 (3,55-4,12)	3,98 (3,22-4,31)	0,84
Cálcio infundido (mg/kg/dia)	129,48 (116,05-149,87)	138,79 (125,61-144,92)	0,87
Fósforo infundido (mg/kg/dia)	81,51 (70,85- 87,21)	82,22 (75-84-88,68)	0,84

Fonte: dados de pesquisa

Grupo 1: dose 5mg/Kg/dia e Grupo 2: dose: > 5 a 10mg/Kg/dia.

Dados expressos em média \pm DP, mediana (intervalo de confiança) ou frequência (percentual)

P/I= peso para idade, C/I= comprimento para idade e PC/I= perímetro cefálico para idade.

* Valores percentuais de distribuição de tipo de aleitamento ao longo do internamento. **Considerado declínio de P/I ao longo do internamento no tratamento com cafeína. ***Declínio de P/I entre alta e peso ao nascer. **** Testes de comparação**** Desnutrição no período de uso da cafeína. ***** Transição do indicador na alta.

O consumo mediano de LM ao longo do internamento foi de 70,38% no grupo 2, *versus* 63,96% no grupo 1 ($p = 0,82$). No grupo 2, observa-se que as crianças que receberam a menor quantidade de LM apresentaram, no mínimo, 54,35% do volume total de LM consumido. Na análise de consumo de nutrientes, observou-se que a taxa calórica média do grupo 1 foi menor do que a média do grupo 2 (105,17 Kcal/kg/dia *versus*. 110,23 Kcal/kg/dia ($p = 0,42$). Quanto à taxa proteica, os valores médios foram de 3,83 g/kg/dia no grupo 1 e 3,98 g/kg/dia no grupo 2 ($p = 0,84$). No que diz respeito aos micronutrientes, a média de cálcio infundido foi de 129,48 mg/kg/dia (IC: 116,05-149,87) no grupo 1 e 138,79 mg/kg/dia (IC: 125,61-144,92) no grupo de 2 ($p=0,87$). Já para o fósforo infundido, os valores médios foram de 81,51 mg/kg/dia (IC: 70,85-87,21) e 82,22 mg/kg/dia (IC:75,0-88,68), respectivamente ($p = 0,84$).

A Tabela 4 apresenta os indicadores do estado nutricional, conforme adaptados da metodologia de Goldberg *et al.* (2018). Considerando os indicadores que podem ser avaliados de forma isolada, o grupo 2 apresentou tendência de maior declínio no escore Z tanto para o Peso/Idade (P/I) no curso do tratamento com a cafeína ($p = 0,12$) quanto para o escore Z de P/I entre a alta e o peso ao nascer ($p = 0,09$).

Tabela 4 - Classificação dos Indicadores do estado nutricional dos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal

	Grupos cafeína		p valor****
	Grupo 1 (n =30)	Grupo 2 (n =22)	
INDICADORES ISOLADOS			
Diferença de Escore Z Peso/Idade (CAF) **	-0,81 ($\pm 0,63$)	-1,02 ($\pm 0,65$)	0,12
Classificação da Desnutrição (CAF) ****			0,809
Adequação/déficit tolerável	15 (50%)	9 (40,9%)	
Desnutrição leve	2 (6,7%)	3 (13,6%)	
Desnutrição moderada	12 (40%)	8 (36,4%)	
Desnutrição grave	1 (3,3%)	2 (9,1%)	
Diferença de escore Z P/I (Alta)***	-0,62 (-0,72 a -0,41)	-0,89 (-1,16 a -0,52)	0,09
Transição do Indicador de P/I na alta****			0,27
Recuperação do indicador	12 (40%)	5 (22,71%)	
Manutenção do indicador	15 (50%)	12 (54,57%)	
Piora do indicador	3 (10%)	5 (22,71%)	
VGP (g/Kg/dia)	16,01 ($\pm 5,26$)	14,15 ($\pm 5,79$)	0,11
INDICADORES ASSOCIADOS			
Dias para recuperar peso ao nascer	13,16 ($\pm 4,08$)	12,45 ($\pm 4,91$)	0,28
Diferença de Z score de C/I	-0,41 ($\pm 1,11$)	-0,57 ($\pm 0,78$)	0,27
Diferença de Z score de PC/I	-1,21 (-1,42 a -0,68)	-1,41 (-2,07 a -1,18)	0,09

Fonte: dados de pesquisa

Grupo 1: dose 5mg/Kg/dia e Grupo 2: dose: > 5 a 10mg/Kg/dia.

Dados expressos em média \pm DP, mediana (intervalo de confiança) ou frequência (percentual)

P/I= peso para idade, C/I= comprimento para idade e PC/I= perímetro cefálico para idade. CAF= uso de cafeína

* Valores percentuais de distribuição de tipo de aleitamento ao longo do internamento. **Considerado declínio de P/I ao longo do internamento no tratamento com cafeína. ***Declínio de P/I entre alta e peso ao nascer. **** Testes de comparação**** Desnutrição no período de uso da cafeína. ***** Transição do indicador na alta.

Quanto à caracterização da desnutrição no período de tratamento com a cafeína, observamos que quando somadas as prevalências de todos os tipos de desnutrição (leve, moderada e grave) o grupo 2 apresentou maior percentual de crianças desnutridas em comparação com o grupo 1 (59,1% versus 50% $p = 0,809$). Na análise de VGP, observou-se uma tendência de menor ganho no grupo no grupo 2 ($p = 0,11$).

Considerando os indicadores que só devem ser utilizados de forma associada na avaliação, observamos que os dias necessários para recuperar peso ao nascer foram similar entre os grupos, sendo de 13,16 (\pm 4,08) no grupo 1 e 12,45 (\pm 4,91) no grupo 2 ($p=0,28$). A diferença de escore Z para Comprimento/Idade não diferiu entre os grupos ($p > 0,05$), contudo no indicador perímetro cefálico/idade houve tendência de maior diferença no grupo 2 ($p=0,09$)

A Tabela 5 apresenta a análise de regressão linear para determinar a associação entre os fatores independentes e a variável dependente relevante. Usamos análise de regressão linear para avaliar os efeitos individuais de cada variável preditora na variável de resposta. Os resultados apresentados indicam que, para os parâmetros analisados, a exposição à cafeína não demonstrou uma relação significativa com as diferenças nos escores Z para peso/idade, comprimento/idade, e perímetro cefálico/idade em recém-nascidos prematuros.

Tabela 5 - Coeficientes de regressão linear para recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.

Características	Bruto		Ajustado	
	Coeficiente β (95% IC)	p valor	Coeficiente β (95% IC)	p valor
Diferença de Z escore de Peso/Idade **	-0,21 (-0,57 - 0,15)	0,25	-0,34 (-1,66 - 0,98)	0,56
Diferença de Z score de C/I	-0,17 (-0,73 - 0,39)	0,54	0,68 (-0,45 - 1,81)	0,21
Diferença de Z score de PC/I	-0,47 (-1,10 - 0,15)	0,14	0,21 (-0,94 - 1,35)	0,6
Diferença de Z score P/I (PN até alta)***	-0,20 (-0,69 - 0,29)	0,41	-0,21 (-0,85 - 0,41)	0,45

Fonte: dados de pesquisa

Modelo ajustado por: sexo, Peso ao nascer, IG ao nascer, Dias de uso de VM, Dias de uso de cafeína, Dias para TNE plena e Dias de TNP.

Esses achados permanecem consistentes tanto para os coeficientes brutos quanto ajustados, após o controle das variáveis de confusão como sexo, peso ao nascer, idade gestacional ao nascer, tempo de uso de ventilação mecânica, tempo de uso de cafeína, número de dias para alcançar a nutrição enteral plena e tempo de uso de nutrição parenteral total.

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostram que, os prematuros do grupo 2, que receberam doses mais altas de cafeína, apresentaram uma incidência significativamente maior de enterocolite necrosante (ECN). Além disso, o grupo 2

também mostrou maior prevalência de ROP e episódios de taquicardia, porém tendência de menor tempo de ventilação, menor tempo internamento, maior consumo calórico e proteico, e maior consumo proporcional de LM, em comparação ao grupo 1. O grupo 1, por sua vez, apresentou maior prevalência de distúrbios gastrointestinais (regurgitação, resíduo gástrico, distensão abdominal e alteração do padrão de defeções). Embora essas diferenças não sejam estatisticamente significativas, destaca-se a relevância clínica desses dados.

No tocante aos desfechos respiratórios, nesta coorte houve maior tendência a menor tempo de uso de ventilação mecânica no grupo de maior dose (com doses de ataque de 10–80 *versus* 10–30 mg/kg e dosagens de manutenção de 5–30 *versus* 2,5–10 mg/kg/dia). A metanálise conduzida por Vliegenthart (2018) corrobora os dados da coorte ao identificar uma diminuição significativa na incidência falha de extubação (Risco relativo típico, RRT: 0,5, IC 95%: 0,37 a 0,70, P =0,0001), com menor tempo de intubação nos lactentes que receberam doses mais elevadas de cafeína, menor tempo de oxigenoterapia (14,5 dias no grupo de maior dose *versus* 20 dias no grupo de menor dose p=0,04) e redução da DBP (RR 0,72, IC de 95% 0,54–0,97).

Está consolidado na literatura que o citrato de cafeína reduz os episódios de apneia por meio de sua atuação no sistema respiratório de prematuros ao estimular o centro respiratório medular. Este efeito é mediado pelo bloqueio dos receptores de adenosina, que resulta em uma maior sensibilidade ao CO₂ pelos quimiorreceptores e um aumento na força do diafragma e promove a liberação de catecolaminas, o que eleva o débito cardíaco e melhora a oxigenação (Abdel *et al.*, 2017; Schmidt *et al.*, 2007; Doyle *et al.*, 2014).

Diferentemente do achado deste estudo, no qual não houve diferença significativa entre os grupos para a prevalência de DBP, o estudo de Vliegenthart (2018) observou uma diminuição na prevalência de DBP no grupo que utilizou doses mais elevadas de cafeína. Vliegenthart (2018) revisou seis ensaios clínicos randomizados que envolveram um total de 620 recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas, todos apresentando apneia. O estudo comparou o uso de doses mais elevadas de cafeína (10–80 mg/kg de citrato de cafeína como dose de ataque e 5–30 mg/kg/dia como dose de manutenção) com doses padrão de cafeína

(10–30 mg/kg de citrato de cafeína como dose de ataque e 2,5–10 mg/kg/dia como dose de manutenção).

Outros autores destacam que doses mais altas podem melhorar ainda mais os resultados respiratórios, sugerindo-se o aumento gradual da dosagem para 8 mg/kg/dia para manter o efeito terapêutico. No entanto, doses mais elevadas estão associadas ao risco de efeitos adversos, como convulsões ou hemorragia cerebelar (Saroja; Patel, 2020).

Segundo as Diretrizes de Consenso Europeu sobre o Tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório (2022), o tratamento com a cafeína em dose padrão (dose recomendada 20mg/kg/dia de ataque, 5–10 mg/kg/ dia de manutenção) deve ser usada para facilitar o desmame da VM, considerando o seu uso precoce para bebês com alto risco, como bebês prematuros em ventilação mecânica não invasiva (Sweet *et al.*, 2023).

Nesta coorte, destaca-se que, em ambos os grupos, o tratamento foi realizado de forma precoce, ou seja, instituído com menos de 48 horas de vida. Este fato pode ter colaborado para não haver diferenças entre os grupos na prevalência de DBP, uma vez que a literatura afirma que o tratamento precoce também esteve associado a melhores resultados no cuidado respiratório, resultando em menor necessidade de suporte respiratório, subsequentemente menos DBP e o acompanhamento de longo prazo também mostrou melhores resultados de neurodesenvolvimento (Sweet *et al.*, 2023).

Diversos estudos têm sido realizados ao longo das últimas décadas buscando evidências a respeito de qual a melhor dosagem, esquema de administração, segurança e eficácia do uso do citrato de cafeína que se associam a menor taxa possível de efeitos indesejáveis em prematuros. No entanto, apesar do amplo perfil de segurança farmacológica que vem sido descrita, o papel do monitoramento terapêutico no uso da cafeína em prematuros ainda é debatido (MOSCHINO *et al.*, 2020).

Nesta coorte identificamos que a ECN apresentou maior prevalência no grupo de maior dose e que todos iniciaram o tratamento de forma precoce, ou seja com menos de 24 horas de vida (dados não demonstrados em tabela). Apesar de alguns estudos não evidenciarem diferença significativa no desenvolvimento de ECN entre

neonatos que recebem tanto doses baixas quanto doses altas de cafeína, estudos mais recentes têm demonstrado um maior risco associado ao uso de cafeína em doses elevadas (Abdel *et al.*, 2017).

Com relação a dose, o estudo de Abdel e colaboradores (2017) identificou que o fluxo sanguíneo na artéria mesentérica superior foi significativamente reduzido após a infusão do citrato de cafeína em dose de ataque de 20 mg/kg, com duração por pelo menos 2 horas, embora a velocidade de fluxo sanguíneo pareça não ter sido afetada por doses de manutenção (Abdel *et al.*, 2017).

Quanto ao tempo de início de tratamento, Ozkan e colaboradores (2023) evidenciaram dados semelhantes. Neste estudo 87 bebês prematuros com peso ao nascer ≤ 1.250 g foram randomizados quanto tempo de início do tratamento com cafeína. A prevalência de ECN no grupo de início precoce foi maior em comparação ao grupo de início tardio. Os autores concluíram que o tempo de início do tratamento precoce com cafeína pode afetar a saturação de oxigênio do tecido mesentérico e o tratamento com cafeína que começa nas primeiras 24 horas pode estar associado ao desenvolvimento de ECN (Ozkan *et al.*, 2023).

De forma controversa, a metanálise conduzida por Park (2015) demonstrou que o uso precoce de cafeína, embora associado a um menor risco de morte e de DBP, não apresentou impacto significativo na redução do risco de ECN clínica ou cirúrgica (Park *et al.*, 2015). O estudo de Park e colaboradores (2015) investigou o impacto do uso precoce *versus* tardio de cafeína em um grupo de 59.136 lactentes com muito baixo peso ao nascer (< 1500 g). Contudo, dos 5 estudos incluídos nesta metanálise, 4 foram coortes retrospectivas e somente um foi randomizado e controlado. Além disso utilizaram como critério para início precoce, o início da terapia com citrato de cafeína antes de 3 dias de vida, o que em nossa coorte já poderia ser considerado como tardio (o uso após 48 horas). Desta forma observa-se que as variadas metodologias empregadas dificultam a comparação com os achados deste estudo.

A prevalência de taquicardia em pacientes utilizando doses mais elevadas de cafeína foi identificada na metanálise conduzida por Chen e colaboradores (2018). Este estudo investigou a eficácia e segurança do uso de diferentes doses de citrato

de cafeína no tratamento da apneia em prematuros, baseando-se em 13 ensaios clínicos randomizados que envolveram um total de 1515 pacientes. Comparou-se o uso de alta dose de citrato de cafeína (10–20 mg/kg/dia) com doses menores (5–10 mg/kg/dia). Como resultado Chen e colaboradores (2018) evidenciaram que o grupo que recebeu alta dose (variação de 10–20 mg/kg/dia), cuja dosagem de 10 mg/kg/dia é equivalente à do nosso estudo, apresentou uma maior incidência de taquicardia (RR 2,02, IC de 95% 1,30–3,12).

Assim como no atual estudo, na abrangente revisão sistemática de metanálises realizada por Alhersh e colaboradores (2020), observou-se uma maior prevalência de taquicardia em doses maiores de cafeína, embora a evidência seja limitada em quantidade e qualidade. Este estudo envolveu 7 metanálises compreendendo um total de 63.315 neonatos, com os desfechos de segurança principalmente baseados em estudos randomizados comparativos de diferentes regimes de medicamento avaliando o uso da cafeína no tratamento da apneia em unidades de terapia intensiva neonatal. Já o estudo de Rauf e colaboradores (2024), que incluiu doses de manutenção de 5 mg/kg/dia *versus* >5-10 mg/kg/dia, observou que apenas 7% da amostra recebeu a dose de 10 mg/kg/dia. No entanto, este estudo ainda apresentou uma taxa significativamente mais alta de efeitos adversos, incluindo uma maior frequência de taquicardia no grupo de alta dose >5-10 mg/kg/dia (dose equivalente no nosso estudo) em comparação ao grupo de baixa dose (25% *versus* 16%, $p=0,013$).

A maior ocorrência de taquicardia pode ser justificada por sua ação antagonista dos receptores acoplados à proteína G da adenosina (Kumar; Lipshultz, 2019) que inibe competitivamente a enzima AMPc-fosfodiesterase, (enzima que converte o AMPc em sua forma não cíclica), permitindo assim que o AMPc se acumule no nível celular. O AMP cíclico ativa a proteína quinase-A para iniciar a fosforilação da glicose sintetizando certas enzimas. Assim, a cafeína estende e intensifica os efeitos da adrenalina e medicamentos semelhantes à adrenalina, bloqueando sua remoção (Kumar; Lipshultz, 2019, Rodak; Kokot; Kratz; 2021). Consequentemente, a ingestão de cafeína resulta em aumento da frequência cardíaca, consumo de oxigênio e taxa metabólica.

Observou-se que o grupo 1, aquele que recebeu a menor dose, apresentou uma frequência aumentada de episódios de resíduo gástrico e distensão abdominal,

o que pode ter impactado no volume de dieta infundido. Na literatura existe uma heterogeneidade quanto aos sinais e sintomas associados à intolerância alimentar. Rauf e colaboradores (2024) identificaram uma frequência significativamente maior de intolerância alimentar, hiponatremia e um tempo prolongado para recuperação do peso ao nascer, associados ao grupo que recebeu dose mais elevada de citrato de cafeína (>5 - 10 mg/kg/dia), dose semelhante a nossa.

Em uma coorte semelhante à este trabalho, Hussain e colaboradores (2024) conduziram um estudo com 284 neonatos nascidos com IG \leq 36 semanas, os quais foram tratados com citrato de cafeína e distribuídos em grupos de acordo com diferentes doses de manutenção (grupo 1: dose padrão 5 mg/kg/dia, grupo 2 >5 a 7 mg/kg/dia e grupo 3 >7 mg/kg/dia). Observou-se que um número significativamente maior de neonatos no grupo de maior dose apresentou maior frequência de taquicardia (grupo 3: 35,7% *versus* grupo 1: 18% $P = 0,043$), taquipneia (grupo 3: 28,6% *versus* grupo 1: 9,98% $p = 0,005$), hiponatremia (grupo 3: 60,7% *versus* grupo 1: 16,9% $p = 0,011$), poliúria (grupo 3: 21,4% *versus* grupo 1: 6,6% $p=0,009$) e intolerância alimentar (grupo 3: 42,9% *versus* grupo 1: 6,6% $p < 0,001$). Estes efeitos podem influenciar adversamente a progressão da dieta enteral e a transição da dieta parenteral para a enteral.

Em contrapartida, Wan e colaboradores (2020) não observaram aumento significativo nas reações adversas de taquicardia, distensão abdominal, intolerância alimentar e irritabilidade em comparação ao grupo que recebeu baixa dose de manutenção, sugerindo que 10 mg/kg por dia é seguro. Portanto, a literatura apresenta controvérsias quanto à dose de manutenção mais segura para minimizar os potenciais efeitos indesejáveis. Estes efeitos podem influenciar adversamente a progressão da dieta enteral e a transição da dieta parenteral para a enteral.

No presente estudo, observou-se que o Grupo 1 apresentou prevalência aumentada de episódios de resíduo gástrico e distensão abdominal, além de maior necessidade e duração de uso de NP, resultando em menor tempo de uso de NE exclusiva e maior tempo para alcançar a TNE plena. Embora não tenha sido possível estabelecer uma relação causal devido à natureza do estudo, levanta-se a hipótese de que a prolongada utilização de NP possa estar associada às dificuldades na transição para a dieta enteral, possivelmente influenciadas por sintomas de

intolerância alimentar. Esses sintomas podem ser atribuídos ao uso de cafeína ou ao maior volume e frequência no consumo de fórmulas infantis em detrimento do LM, ou a uma combinação desses fatores.

O LM é amplamente consolidado na literatura como a principal forma de alimentação enteral recomendada para recém-nascidos prematuros ou com baixo peso ao nascer em razão de seus inúmeros benefícios, em especial pela presença de componentes não nutritivos como as imunoglobulinas e lactoferrina, os quais desempenham papéis cruciais na promoção da adaptação e maturação do intestino, na melhoria da tolerância à alimentação enteral (Agostoni, 2010; Arslanoglu, 2013).

No presente estudo, foi avaliado o impacto das doses diárias de manutenção do tratamento com o citrato de cafeína nos parâmetros nutricionais, utilizando uma abordagem mais ampla e inovadora na identificação de desnutrição na população neonatal. Tal abordagem propôs a combinação entre a avaliação da ingestão nutricional, a diferença nos escores z de peso e comprimento, velocidade de ganho de peso e dias necessários para recuperar o peso ao nascer (Goldberg *et al.*, 2018). Esta abordagem tem enfoque na variedade dos métodos utilizados através de uma avaliação longitudinal.

Na avaliação qualitativa, destaca-se que o Grupo 2, além de apresentar uma maior frequência de crianças que foram alimentadas exclusivamente com LM, demonstrou melhores taxas de consumo de LM quando analisado o aleitamento misto. No Grupo 2, as crianças que consumiram menores quantidades de leite materno ainda estiveram expostas a, no mínimo, 54,35% do volume diário de sua dieta na forma de leite materno, podendo chegar até 89,33%.

Quando realizada avaliação da ingestão segundo metodologia adaptada de Goldberg *et al* (2018), foi observado que em ambos os grupos não houve diferença quanto aos dias consecutivos de ingestão de proteína/energia $\leq 75\%$ das necessidades estimadas, então realizamos a avaliação de ingestão confrontando com as recomendações mais atuais. A recomendação de energia atendeu de 83,39% a 100% das recomendações de energia e a proteína 100% das recomendações em todo o período do estudo. No entanto, observou-se que, em ambos os grupos, o valor energético esteve ligeiramente abaixo das recomendações da ESPGHAN (2022) que recomenda para energia de 115-140Kcal/Kg/dia (Embleton *et al.*, 2022). Ainda assim,

o grupo 2 apresentou valores maiores de taxa calórica estando mais próximo das recomendações, do que o grupo 1.

Estudos observacionais corroboram nossos achados ao indicar que a ingestão frequentemente não atinge os níveis recomendados de nutrição parenteral em neonatos prematuros e a termo gravemente enfermos (Moltu *et al.*, 2021). Sabe-se que a nutrição de neonatos prematuros e gravemente enfermos é um desafio persistente na prática diária devido à falta substancial de evidências, especialmente em relação às doses ideais de glicose e lipídios para maximizar a acumulação de proteínas (Johnson *et al.*, 2022).

O avanço na alimentação enteral precocemente ainda é alvo de discussões na prática clínica em razão da incerteza quanto a tolerância a alimentação e pela preocupação com o desenvolvimento potencial da ECN. No entanto, estudos não tem mostrado um risco aumentado de ECN com o avanço mais rápido da alimentação (Embleton *et al.*, 2022).

Desta forma tem sido sugerido pelas novas diretrizes a oferta de volumes iniciais de leite humano, de preferência da própria mãe, no volume de 12-24ml/kg/dia o mais precoce possível, cada 2-4 horas sem avanço de volume por pelo menos 3 dias com evolução de 30 ml/kg/dia, comparado aos avanços mais lentos de 15-20 ml/kg/dia (Embleton *et al.*, 2022). Nesta coorte foi observado que a progressão de dieta ainda é mais lenta do que o preconizado na nova diretriz, estando a equipe ainda alicerçada nos parâmetros anteriores que preconizavam progressão de 15-20 ml/kg/dia (ESPGHAN, 2010).

Os prematuros demandam energia acima do gasto energético de repouso para crescimento, com necessidades específicas que devem ser supridas com volumes reduzidos de infusão devido a comprometimentos hemodinâmicos e metabólicos (Ng *et al.*, 2018). A falha em atender essas necessidades nutricionais essenciais resulta em déficits cumulativos de energia e aminoácidos, associados a consequências adversas como ganho de peso inadequado, desenvolvimento neuronal comprometido e retinopatia da prematuridade (Ng *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2018; Baillat *et al.*, 2021; Hortensius *et al.*, 2021; Stoltz Sjöström *et al.*, 2016; Osborn *et al.*, 2018).

Quanto a ingestão de proteínas, ambos os grupos apresentaram boa adesão as recomendações preconizadas pela ESPGHAN (2022), cuja recomendação é 3,5 a 4g/Kg/dia até 4,5 g/Kg/dia (Embleton *et al.*, 2022; Moltu *et al.*, 2021). Pode ser maior até 4,5g/kg/dia nos casos onde o crescimento é lento, desde que a qualidade da proteína seja boa, energia concomitante e outros micronutrientes estejam dentro do ideal, e não haja outras causas para um crescimento abaixo do ideal (Embleton *et al.*, 2022; Moltu *et al.*, 2021). Quanto à taxa proteica, os valores médios foram de 3,83 g/kg/dia (IC de 3,55 a 4,12) no grupo 1 e 3,98 g/kg/dia (IC de 3,22 a 4,31) no 2 ($p = 0,84$).

Considerando os micronutrientes com papel importante para a mineralização óssea, observou-se que em ambos os grupos as ingestões de cálcio e fósforo estiveram alinhadas a recomendação mais atual. O aporte de cálcio atendeu cerca de 92,30% a 98,93% em média a recomendação da ESPGHAN (2022) e fósforo 100%. A recomendação mais atual é que a ingestão de cálcio esteja na faixa de 3,5 a 5,0 mmol/Kg/dia, o que corresponde a 140,28 a 200,4 mg/kg/dia; enquanto para o fósforo, a recomendação é 2,2 a 3,7 mmol/Kg/dia, correspondendo a faixa de 68,13 a 114,31 mg/kg/dia (Embleton *et al.*, 2022). O atendimento de mais de 90% desta recomendação para estes micronutrientes tanto pela via parenteral quanto a via enteral podem justificar o fato de não encontrarmos nenhum caso de doença metabólica óssea da prematuridade em nossa pesquisa. Observamos todos os exames bioquímicos da triagem de DMOP dentro na normalidade, confirmando a ausência de osteopenia óssea.

No que diz respeito a avaliação de crescimento do recém-nascido pré termo, reconhece-se que a ampla variabilidade metodológica nos estudos nutricionais e de crescimento apresenta um grande desafio para a determinação do padrão ideal de crescimento pós-natal para bebês prematuros extremos (Brinkis *et al.*, 2022).

Considerando que a perda de peso pós-natal é um fenômeno imediato após o parto, mesmo após a recuperação do peso ao nascer e o subsequente crescimento em paralelo à curva de crescimento, bebês prematuros extremos tendem a permanecer abaixo do percentil de peso ao nascer, o que pode resultar na classificação de alguns deles como apresentando restrição de crescimento. Portanto,

recomenda-se que o monitoramento do crescimento imediato após o nascimento seja adotado para seguir a trajetória de desenvolvimento (Villar *et al.*, 2018).

Nesta coorte, os grupos são semelhantes quando se avalia o número de dias necessários para recuperar o peso ao nascer. De acordo com a metodologia adaptada de Goldberg *et al.* (2018) para caracterização de desnutrição leve, o tempo mínimo para que essa recuperação ocorra indicando um déficit leve, é de 15 dias. A variação máxima dos valores médios permite classificar os pacientes tanto no intervalo entre adequação quanto desnutrição leve em ambos os grupos. Segundo Goldberg *et al.* (2018), este indicador é um suporte importante na avaliação do estado nutricional, mas não é recomendado seu uso isolado para a definição do diagnóstico nutricional.

Os resultados obtidos neste estudo são consistentes com os achados de uma pesquisa recente que avaliou a eficácia e a segurança do citrato de cafeína para a prevenção da hipoxemia intermitente em bebês pré-termo tardios. O ensaio clínico randomizado, que envolveu 132 bebês divididos em cinco grupos, administrou diferentes doses de citrato de cafeína ou placebo até a idade corrigida para termo. Neste estudo de Oliphant e colaboradores (2023), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de cafeína e placebo quanto à proporção de bebês que não recuperaram o peso ao nascer em 2 semanas ou na velocidade de ganho de peso.

Quando realizada a avaliação pelo parâmetro de VGP, observamos tendência de menor VGP no grupo que recebeu doses maiores de citrato de cafeína (Grupo 2, $p = 0,11$), dado semelhante aos achados da coorte de Ahmed *et al.* (2024). Os autores investigaram, por meio de uma coorte retrospectiva composta por 314 neonatos com idade gestacional ≤ 36 semanas, o impacto do citrato de cafeína na VGP diária de prematuros expostos a três regimes distintos: Grupo I (dose padrão de 5 mg/kg/dia), Grupo II (>5 a 7 mg/kg/dia) e Grupo III (>7 mg/kg/dia). Os participantes foram acompanhados em duas fases pós-natais: entre 15 e 28 dias e entre 29 e 42 dias de vida. Os resultados indicaram que a exposição a doses diárias e cumulativas mais altas de cafeína (>5 a 7 mg/kg/dia e >7 mg/kg/dia) está associada a um menor ganho de peso médio pós-natal em comparação com a dose padrão de 5 mg/kg/dia. Os

pesquisadores atribuíram tal achado aos efeitos catabólicos e às potencialidades do citrato de cafeína (Ahmed *et al.*, 2024).

Em outro recente estudo, Hussain e colaboradores (2024) ao avaliar a influência potencial da dose-resposta do citrato de cafeína Grupo I (dose padrão de 5 mg/kg/dia), Grupo II (>5 a 7 mg/kg/dia) e Grupo III (>7 mg/kg/dia) no ganho de peso médio de neonatos prematuros, também constatou que a exposição a doses diárias e cumulativas mais altas de cafeína está associada a menor ganho de peso pós-natal em neonatos prematuros do que as doses diárias padrão corroborando nossos achados. Entretanto a avaliação da VGP ainda apresenta algumas limitações. Diversos estudos têm definido que a taxa de crescimento neonatal adequada é comparável ao crescimento fetal e sugere taxa de 15 a 16 g/kg/dia ou 25 a 35 g quando o peso atinge 2.000 g (Fenton *et al.*, 2017). Contudo, alguns autores relatam que na prática, essa taxa pode subestimar o crescimento neonatal, pois não considera a mudança na velocidade de crescimento com o aumento da idade gestacional ao nascer e da idade pós-natal.

Estudos demonstraram que um ganho de peso de 15 a 20 g/kg/dia foi insuficiente para prevenir o atraso no crescimento pós-natal, enquanto uma velocidade de crescimento de 20 a 30 g/kg/dia tem sido associada a melhores resultados do neurodesenvolvimento, redução da restrição de crescimento extrauterino e manutenção ou melhoria do escore z ao nascimento em recém-nascidos prematuros (Goldberg *et al.*, 2018).

Ainda não há consenso na literatura sobre as condições ideais para o crescimento do recém-nascido prematuro, embora haja concordância de que o ganho de peso dessas crianças deve promover as melhores condições para o crescimento físico e o desenvolvimento psicomotor (SBP, 2017). É neste contexto que Goldberg e colaboradores (2018) propõem o uso de diversos parâmetros para compor a avaliação nutricional dos neonatos e rastrear a desnutrição nesta população.

Destaca-se que no levantamento de estudos que investigaram o impacto do uso do citrato de cafeína nos parâmetros nutricionais, observamos que em geral, as medidas de peso, altura e perímetro cefálico são avaliadas de forma isoladas em detrimento da reunião de diversos parâmetros que podem compor o diagnóstico

nutricional do neonato, bem como rastrear de forma mais assertiva a desnutrição nesta população.

Considerando somente a avaliação do peso, uma análise retrospectiva que acompanhou prematuros de muito baixo peso e extremo baixo peso por 15 anos, Philip *et al.* (2018) relataram uma redução estatisticamente significativa no ganho de peso médio associada ao uso prolongado de cafeína para tratamento da apneia da prematuridade. Este efeito adverso foi mais pronunciado com o uso de doses maiores de cafeína via oral por períodos prolongados, o que indicou um ganho ponderal insuficiente em crianças tratadas com doses elevadas de citrato de cafeína.

Dessa forma, Philip *et al.* (2018) enfatizam que a cafeína, quando utilizada por períodos prolongados e em doses elevadas, pode exercer um efeito catabólico que interfere no ganho de peso dos prematuros, especialmente durante as primeiras semanas de vida, um período crítico e vulnerável. Este efeito foi particularmente mais importante para prematuros com PN extremamente baixo (<1000 g) e muito baixo (<1500 g), evidenciando a necessidade de cautela no manejo da cafeína nessa população (Philip *et al.*, 2018). Este resultado foi uma das evidências que incentivou a investigação quanto a avaliação ponderal, melhorando a análise considerando o indicador peso de acordo com a idade e não somente de forma isolada como o trabalho apresentado ou ainda avaliando somente o ganho de peso médio em um determinado tempo.

Sendo assim, avaliou-se a diferença do indicador de P/I em dois momentos, no curso do tratamento com citrato de cafeína e na evolução no momento de alta. Evidenciamos que o grupo 2, apresentou a tendência de maior declínio de P/I, nos dois momentos e menor taxa de recuperação do diagnóstico nutricional inicial ($p > 0,05$). Tais achados são de grande relevância pois em nossa coorte 53,84% crianças correspondem ao perfil de risco, com crianças de muito baixo peso (<1500 g).

Em contrapartida, a coorte do estudo “Caffeine for Apnea of Prematurity” (CAP), conduzido por Schmidt *et al.* (2006), observou-se que, nas primeiras três semanas após a randomização, os prematuros que receberam cafeína apresentaram ganho de peso menor em comparação com o grupo controle. No entanto, ao longo do seguimento até os 18 e 21 meses, não foram identificadas diferenças significativas

entre os grupos em relação ao ganho de peso a longo prazo suscitando a possibilidade do efeito transitório das mudanças ponderais.

Considerando a avaliação do perímetro cefálico, Goldberg et al (2018) não recomendou esta medida como um indicador primário e independente de desnutrição. Contudo, ele destaca que a desaceleração no crescimento do perímetro cefálico (PC) pode indicar desnutrição moderada a severa, mas deve ser investigada além da ingestão inadequada de nutrientes, pois pode refletir condições relacionadas à imaturidade e ao tamanho reduzido ao nascer (Goldberg et al.,2018). Para prematuros, o crescimento da cabeça após a alta pode ser um melhor preditor dos resultados cognitivos do que o crescimento durante a hospitalização (Goldberg et al.,2018).

Desta forma, este indicador foi incluído como indicador de suporte para avaliação comparativa entre as medidas do nascimento e alta. Sendo assim, a velocidade de aumento do perímetro cefálico foi menor no grupo de 2, como evidenciado pelo maior declínio no indicador de PC/I. O estudo de Oliphant e colaboradores (2023) não encontrou diferenças significativas entre as doses de cafeína, mas identificou que a velocidade de ganho de perímetro cefálico foi significativamente menor no grupo de 5 mg/kg/dia em comparação com o placebo.

Em relação ao comprimento, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na nossa amostra. Em contraste, o estudo de Oliphant et al. (2023) revelou que bebês no grupo de 20 mg/kg/dia apresentaram escores z de comprimento significativamente menores em comparação ao placebo após 2 semanas.

Com o objetivo de caracterizar o risco nutricional ao qual a população deste estudo estava exposta, utilizamos a Ferramenta de Avaliação do Risco Nutricional Neonatal (FARneo), uma ferramenta de triagem desenvolvida no Brasil para a avaliação do risco nutricional em neonatos. Os instrumentos de triagem nutricional têm por finalidade identificar desvios e riscos de complicações associadas ao estado nutricional dos recém-nascidos. Sua aplicação possibilita a antecipação de intervenções nutricionais, auxiliando na prevenção de sequelas. Dessa forma, a triagem nutricional se configura como uma estratégia fundamental para a identificação

da necessidade de cuidados mais especializados, a implementação de suporte nutricional adequado, e a otimização da alocação e organização dos recursos disponíveis (Hartman *et al.*, 2012). Portanto, como era de se esperar pelas características da amostra, os resultados indicaram que não houve diferença significativa entre os grupos em termos de risco nutricional, uma vez que, em ambos os grupos, a maior parte da amostra era composta por indivíduos de alto risco nutricional.

Nesta coorte, para detectar a desnutrição na população, não foi realizada a frequência do retardo de crescimento extrauterino (RCEU) em acordo com a recente contestação de Fenton e colaboradores (2020). Os autores classificaram a denominação "retardo de crescimento extrauterino" como inadequada por não predizer de forma consistente os desfechos adversos no neurodesenvolvimento. Adicionalmente, os pacientes muito prematuros frequentemente nascem com escores z abaixo da média fetal para a mesma idade gestacional (Greenbury *et al.*, 2021).

Até que haja um consenso da literatura sobre os critérios uniformes que determinem o parâmetro de "Restrição de crescimento extra-uterino" (RCEU), seguimos a recomendação de Goldberg *et al* (2018) apoiados na abordagem longitudinal que define a RCEU, se a perda de peso for maior que um desvio padrão entre o nascimento e um dado *tempo t* em contrapartida a definição transversal (se o peso estiver abaixo do 10º percentil em um dado tempo *t*).

Nesta coorte, quando avaliada a prevalência de desnutrição ao longo do tratamento com a cafeína observou-se maior predominância de desnutrição leve e moderada nos dois grupos. Contudo no grupo 2 houve maior declínio dos indicadores nutricionais P/I e PC/I durante no período de tratamento com a cafeína. Considerando o indicador de P/I na alta comparado do P/I do nascimento observa-se pior desempenho para recuperação do P/I no grupo 2 (grupo2: 22,71% *versus* grupo 1: 40%) e maior frequência de manutenção do estado nutricional (grupo 2: 54,75% *versus* grupo 1: 50%) e maior frequência de piora (grupo 2: 22,71% *versus* grupo 1: 10%)

Até onde é conhecido, este é o primeiro estudo que avalia o impacto das doses diárias de manutenção do tratamento com o citrato de cafeína utilizando esta abordagem

mais ampla, dando enfoque na variação dos métodos utilizados para avaliar o crescimento desses recém-nascidos e seus desvios. Desta forma, destaca-se que, ao considerar todos os parâmetros do estado nutricional, o grupo 2 (em uso de maior dose) apresentou maior ocorrência de ECN, maior frequência de taquicardia, menor frequência e uso de NP (que apresenta mais riscos quando comparada a NE), menor tempo para alcançar suas necessidades nutricionais plenas, porém com maior consumo do LM e de nutrientes (energia, proteína, cálcio e fósforo). Ainda assim, este grupo apresentou piores indicadores nutricionais e maior frequência de desnutrição e pior desempenho de recuperação nutricional na alta durante o uso do citrato de cafeína.

Sendo assim, é essencial realizar o monitoramento nutricional desta população vulnerável desde o nascimento visando identificar precocemente os fatores de risco que podem potencialmente levar a agravos e desfechos nutricionais desfavoráveis. O acompanhamento contínuo destes parâmetros permite a implementação de intervenções oportunas no manejo nutricional a fim de potencializar o crescimento e propiciar desenvolvimento adequados, visando não apenas a sobrevivência inicial, mas também a qualidade de vida a longo prazo dos destes sobreviventes.

A principal limitação deste estudo foi o tamanho relativamente pequeno da amostra. Apesar da coleta de dados ter sido realizada ao longo de aproximadamente 17 meses, o número de recém-nascidos que receberam tratamento com cafeína na unidade foi limitado, o que comprometeu o poder de análise dos resultados. Outras limitações incluíram a ausência de protocolo instituído para a avaliação das concentrações séricas de cafeína. Ademais, este grupo populacional é bastante heterogêneo e a falta de uniformidade nas metodologias para avaliação da desnutrição neste grupo dificulta nossa capacidade de comparação sendo fator limitante adicional. Adicionalmente, a natureza observacional do estudo implicou outras limitações inerentes ao seu desenho como a impossibilidade de estabelecer relações de causalidade e o viés de seleção.

7 CONCLUSÃO

A exposição à dose mais alta de cafeína nesta coorte foi associada à ocorrência de enterocolite necrosante. Em relação aos parâmetros do estado nutricional avaliados, não foram identificadas diferenças significativas na maioria dos indicadores analisados. No entanto, os achados têm relevância clínica, pois neonatos expostos à

maior dose apresentaram uma tendência maior de declínio nos indicadores nutricionais Peso/Idade (P/I) e Perímetro Cefálico/Idade durante o tratamento com cafeína, além de um pior desempenho na recuperação do P/I até a alta.

Apesar da literatura atual ser bastante extensa e abordar diversos desfechos clínicos com diferentes esquemas de dose, duração e indicações de tratamento para o citrato de cafeína, o impacto dos efeitos indesejáveis na terapia nutricional e nos indicadores de crescimento ainda constitui uma lacuna no conhecimento.

Sugere-se a realização de mais estudos clínicos, randomizados e controlados, com amostras mais amplas e abordagens longitudinais, para rastrear a desnutrição e elucidar o impacto nutricional do uso prolongado de citrato de cafeína em populações com características semelhantes às desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

ABDEL WAHED, M. A. *et al.* Effect of caffeine on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm neonates. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 3, p. 357–361, 22 set. 2017.

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

AGOSTONI, C. *et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 50, n. 1, p. 85–91, 2010.

AHMED, S. *et al.* Predictors for poor daily weight gain in preterm neonates exposed to different dose regimens of caffeine in ICU- a retrospective cohort study. **BMC pediatrics**, v. 24, n. 1, p. 401, 20 jun. 2024.

AL-ALAIYAN, S. *et al.* Caffeine Metabolism in Premature Infants. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, n. 6, p. 620–627, jun. 2001.

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

ALI, E. *et al.* Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: a cohort study. **BMC Pediatrics**, v. 18, n. 1, 22 jan. 2018.

AMBREEN, G.; KUMAR, M.; ALI, A.; *et al.* Evaluation of pharmaceutically compounded oral caffeine on the impact of medication adherence and risk of readmission among preterm neonates: a single-center quasi-experimental study. **PLoS One**, v. 17, n. 11, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275655>. Acesso em: 7 jun. 2024.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Breastfeeding and the Use of Human Milk. **PEDIATRICS**, v. 129, n. 3, p. e827–e841, 27 fev. 2012.

ANWAR, M. *et al.* Effect of caffeine on pneumogram and apnoea of infancy. **Archives of disease in childhood**, v. 61, n. 9, p. 891–895, 1 set. 1986.

ARANDA, J. V. *et al.* Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. **The Journal of Pediatrics**, v. 90, n. 3, p. 467–472, 1 mar. 1977.

ARNAUD, M. J. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. In: *Methylxanthines*. Cham: **Springer**, 2011. p. 33-91.

ARNAUD, M. J. The pharmacology of caffeine. **Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches**

pharmaceutiques, v. 31, n. 12, p. 273–313, 1987.

ATIK, A. *et al.* Caffeine for apnea of prematurity: Effects on the developing brain. **NeuroToxicology**, v. 58, n. 58, p. 94–102, 1 jan. 2017.

BACCARAT DE GODOY MARTINS, C. *et al.* O crescimento e desenvolvimento frente à prematuridade e baixo peso ao nascer. **Avances en Enfermería**, v. 33, n. 3, p. 401–411, 27 jan. 2016.

BAILLAT, M. *et al.* Association of First-Week Nutrient Intake and Extrauterine Growth Restriction in Moderately Preterm Infants: A Regional Population-Based Study. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 227–227, 14 jan. 2021.

BAIRAM, A. *et al.* Theophylline versus caffeine: Comparative effects in treatment of idiopathic apnea in the preterm infant. **The Journal of Pediatrics**, v. 110, n. 4, p. 636–639, abr. 1987.

BAUER, J. *et al.* Effect of Caffeine on Oxygen Consumption and Metabolic Rate in Very Low Birth Weight Infants With Idiopathic Apnea. **Pediatrics**, v. 107, n. 4, p. 660–663, 1 abr. 2001.

BAUER, K. *et al.* Longitudinal study of energy expenditure in preterm neonates <30 weeks' gestation during the first three postnatal weeks. **The Journal of Pediatrics**, v. 142, n. 4, p. 390–396, abr. 2003.

BELL, M. J. *et al.* Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. **Annals of Surgery**, v. 187, p. 1-7, 1978.

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**, v. 26, n. 16, p. 1610–1615, 26 jul. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção humanizada ao recém-nascido: Método Canguru: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 3 ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em

serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / **Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. 76 p.

BRINKIS, R. *et al.* Nutrient Intake with Early Progressive Enteral Feeding and Growth of Very Low-Birth-Weight Newborns. **Nutrients**, v. 14, n. 6, p. 1181, 11 mar. 2022.

BROUARD, C. Comparative Efficacy of Theophylline and Caffeine in the Treatment of Idiopathic Apnea in Premature Infants. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 139, n. 7, p. 698, 1 jul. 1985.

CAPPELLETTI, S. *et al.* Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? **Current Neuropharmacology**, v. 13, n. 1, p. 71–88, 13 abr.2015.

CARE STUDY GROUP. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. **BMJ**, v. 337, n. nov03 2, p. a2332–a2332, 3 nov. 2008.

CHACHAM, S. *et al.* Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 12, n. 4, p. 332–339, 25 nov. 2020.

CHAVEZ, L.; BANCALARI, E. Caffeine: Some of the Evidence behind Its Use and Abuse in the Preterm Infant. **Neonatology**, v. 119, n. 4, p. 428–432, 2022.

CHAWANPAIBOON, S. *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. e37–e46, jan. 2019.

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.

CHEN, L.W. *et al.* Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 12, n. 1, 19 set. 2014.

CHEN, W. *et al.* Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. **Medicine**, v. 97, n. 42, p. e12861, out. 2018.

DAVIS, P. G. *et al.* Caffeine for Apnea of Prematurity Trial: Benefits May Vary in Subgroups. **The Journal of Pediatrics**, v. 156, n. 3, p. 382-387.e3, mar. 2010.

DOBSON, N. R. *et al.* Trends in Caffeine Use and Association between Clinical Outcomes and Timing of Therapy in Very-Low-Birth-Weight Infants. **The Journal of pediatrics**, v. 164, n. 5, p. 992-998.e3, 1 maio 2014.

DOYLE, L. W. *et al.* Reduction in Developmental Coordination Disorder with Neonatal Caffeine Therapy. **The Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 2, p. 356-359.e2, ago. 2014.

EICHENWALD, E. C. Apnea of Prematurity. **Pediatrics**, v. 137, n. 1, p. e20153757, 1 dez. 2015.

EICHENWALD, E. C. National and international guidelines for neonatal caffeine use: Are they evidenced-based? **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 25, n. 6, p. 101177, nov. 2020.

ELMOWAFI, M. *et al.* Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 35, n. 25, p. 1–9, 26 mar. 2021.

EMBLETON, N. D. *et al.* Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 76, n. 2, p. 248–268, fev. 2023.

ENGBERS A. G.J. *et al.* The Pharmacokinetics of Caffeine in Preterm Newborns: No Influence of Doxapram but Important Maturation with Age. **Neonatology**, v. 118, n. 1, p. 106–113, 1 jan. 2021.

ERENBERG, A. *et al.* Caffeine Citrate for the Treatment of Apnea of Prematurity: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Pharmacotherapy**, v. 20, n. 6, p. 644–652, jun. 2000.

ERICKSON, G.; DOBSON, N. R.; HUNT, C. E. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. **Journal of Perinatology**, v. 41, n. 9,

p. 2111–2123, 12 mar. 2021.

FAIENZA, M. F. *et al.* Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, n. 7, 12 abr. 2019.

FENTON, T. R. *et al.* “Extrauterine growth restriction” and “postnatal growth failure” are misnomers for preterm infants. **Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association**, v. 40, n. 5, p. 704–714, 1 maio 2020.

FENTON, T.; KIM, J. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatrics**, v. 13, p. 59, 2013.

FENTON T.R, CHAN H.T, MADHU A, *et al.* Preterm infant growth velocity calculations: A systematic review. *Pediatrics*. V. 3, n 139, p.1-10. mar 2017.

GAO, X. *et al.* Developmental population pharmacokinetics of caffeine in Chinese premature infants with apnoea of prematurity: A post - marketing study to support paediatric labelling in China. **British journal of clinical pharmacology**, v. 87, n. 3, p. 1155–1164, 27 jul. 2020.

GENTLE, S. J.; TRAVERS, C. P.; CARLO, W. A. Caffeine controversies. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 30, n. 2, p. 177–181, abr. 2018.

GLEASON, J. L. *et al.* Association Between Maternal Caffeine Consumption and Metabolism and Neonatal Anthropometry. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 3, p. e213238, 25 mar. 2021.

GOLDBERG, D. L. *et al.* Identifying Malnutrition in Preterm and Neonatal Populations: Recommended Indicators. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 118, n. 9, p. 1571–1582, set. 2018.

GOUNARIS, A. Theophylline and gastric emptying in very low birthweight neonates: a randomised controlled trial. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 89, n. 4, p. F297–F299, 1 jul. 2004.

GREENBURY, S. F. *et al.* Birthweight and patterns of postnatal weight gain in very and extremely preterm babies in England and Wales, 2008–19: a cohort study. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 5, n. 10, p. 719–728, 1 out. 2021.

GREER, F. R.; OLSEN, I. E. How Fast Should the Preterm Infant Grow? **Current Pediatrics Reports**, v. 1, n. 4, p. 240–246, 18 set. 2013.

GUO, A. *et al.* Population pharmacokinetic study of caffeine citrate in Chinese premature infants with apnea. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 45, n. 6, p. 1414–1421, ago. 2020.

HARTMAN, C. *et al.* Malnutrition screening tools for hospitalized children. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 15, n. 3, p. 303–309, maio 2012.

HIGASHI. Coffee and Endothelial Function: A Coffee Paradox? **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2104, 4 set. 2019.

HORTENSIUS, L. M. *et al.* Nutritional Intake, White Matter Integrity, and Neurodevelopment in Extremely Preterm Born Infants. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 3409, 27 set. 2021.

HUANG, X.; CHEN, Q.; PENG, W. [Clinical characteristics and risk factors for feeding intolerance in preterm infants]. **Journal of Central South University**, v. 43, n. 7, p. 797–804, 28 jul. 2018.

HUSSAIN, I. *et al.* Dose-Response Study of Caffeine on Postnatal Weight Gain in Premature Neonates-A Retrospective Cohort Study. **Dose-Response: A Publication of International Hormesis Society**, v. 22, n. 2, p. 15593258241247185, 2024.

HWANG, J. *et al.* Hemodynamic Effects on Systemic Blood Flow and Ductal Shunting Flow after Loading Dose of Intravenous Caffeine in Preterm Infants according to the Patency of Ductus Arteriosus. **J Korean Med Sci**, v. 33, n. 4, 1 jan. 2018.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC. **Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7681554/>>. Acesso em: maio. 18DC.

JI, D. *et al.* Wide variation in caffeine discontinuation timing in premature infants.

Journal of perinatology, v. 40, n. 2, p. 288–293, 22 nov. 2019.

JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary Dysplasia. **Pediatrics**, v. 163, p. 7, 2001.

JOHNSON, M. J. *et al.* Research priorities in pediatric parenteral nutrition: a consensus and perspective from ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN. **Pediatric Research**, v. 92, n. 1, 2 set. 2021.

KOLETZKO, B. *et al.* **Nutritional Care of Preterm Infants**. [s.l.] Karger Medical and Scientific Publishers, 2021.

KREUTZER, K.; BASSLER, D. Caffeine for Apnea of Prematurity: A Neonatal Success Story. **Neonatology**, v. 105, n. 4, p. 332–336, 2014.

KUMAR; LIPSHULTZ. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. **Children**, v. 6, n. 11, p. 118, 24 out. 2019.

LEAL, M. DO C. *et al.* Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. **Reproductive Health**, v. 13, n. S3, out. 2016.

LEE, J. *et al.* Bone Mineral Density According to Dual Energy X-ray Absorptiometry is Associated with Serial Serum Alkaline Phosphatase Level in Extremely Low Birth Weight Infants at Discharge. **Pediatrics & Neonatology**, v. 58, n. 3, p. 251–257, jun. 2017.

LEE, S. M. *et al.* Prediction of Postnatal Growth Failure among Very Low Birth Weight Infants. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 27 fev. 2018.

LEE, T. C. *et al.* Population pharmacokinetics of intravenous caffeine in neonates with apnea of prematurity*. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 61, n. 6, p. 628–640, jun. 1997.

LISTA, G. *et al.* The Real-World Routine Use of Caffeine Citrate in Preterm Infants: A European Postauthorization Safety Study. **Neonatology**, v. 109, n. 3, p. 21–227, 2016.

MARTINELLI, K. G., DIAS, B. A. S., LEAL, M. L., BELOTTI, L., GARCIA, É. M., & SANTOS NETO, E. T. DOS . Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do

Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Revista Brasileira De Estudos de População**, v.38, p.173, 2021.

MIAO, Y. *et al.* Comparative efficacy and safety of caffeine citrate and aminophylline in treating apnea of prematurity: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 17, n. 9, p. e0274882, 19 set. 2022.

MOLTU, S. J. *et al.* Nutritional Management of the Critically ill Neonate. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 2, n. 73, 16 fev. 2021.

MOSCHINO, L. *et al.* Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? **ERJ Open Research**, v. 6, n. 1, p. 00330-2019, jan. 2020.

MURAT, I. *et al.* The efficacy of caffeine in the treatment of recurrent idiopathic apnea in premature infants. **The journal of pediatrics**, v. 99, n. 6, p. 984–989, 1 dez. 1981.

NARE, R.; DNYANESHWAR, S. V.; SURVE, R. Profile of metabolic bone disease in extremely low birth weight (ELBW) and very low birth weight (VLBW) neonates. **Egypt Pediatric Association Gazette**, v. 72, n. 25, fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43054-024-00268-0>. Acesso em: 1 jul. 2024.

NATARAJAN, C. K. *et al.* Trial of Daily Vitamin D Supplementation in Preterm Infants. **Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. e628–e634, 1 mar. 2014.

NATARAJAN, G. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring for Caffeine in Preterm Neonates: An Unnecessary Exercise? **PEDIATRICS**, v. 119, n. 5, p. 936–940, 1 maio 2007.

NATARAJAN, G.; LULIC-BOTICA, M.; ARANDA, J. V. Pharmacology Review: Clinical Pharmacology of Caffeine in the Newborn. **NeoReviews**, v. 8, n. 5, p. e214–e221, 1 maio 2007.

NG, D. V. Y. *et al.* Neonatal Morbidity Count Is Associated With a Reduced Likelihood of Achieving Recommendations for Protein, Lipid, and Energy in Very Low Birth Weight Infants: A Prospective Cohort Study. **American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 42, n. 3, 24 maio 2017.

NYLANDER V. S. *et al.* Confounding biases in studies on early- versus late-caffeine

in preterm infants: a systematic review. **Pediatric Research**, v. 88, n. 3, 13 jan. 2020.

OLIPHANT, E. A. *et al.* Caffeine to prevent intermittent hypoxaemia in late preterm infants: randomised controlled dosage trial. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 2, n. 102, p. 106–113, 29 ago. 2022.

OSBORN, D. A. *et al.* Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. CD005949., n. 3, 5 mar. 2018.

OZKAN, H. *et al.* Effects of Different Onset Times of Early Caffeine Treatment on Mesenteric Tissue Oxygenation and Necrotizing Enterocolitis: A Prospective, Randomized Study. **American Journal of Perinatology**, v. 40, n. 01, 20 abr. 2021.

PARK, H. W. *et al.* Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 30, n. 12, p. 1828, 2015.

PATEL, R. M. *et al.* Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. **Journal of Perinatology**, v. 33, n. 2, p. 134–140, 26 abr. 2012.

PEREIRA-DA-SILVA, L.; VIRELLA, D.; FUSCH, C. Nutritional Assessment in Preterm Infants: A Practical Approach in the NICU. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 1999, 23 ago. 2019.

PERGOLIZZI, J. *et al.* Treating Apnea of Prematurity. **Cureus**, v. 1, n. 14, 31 jan. 2022.

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, set. 2018.

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, 1 ago. 2019.

RAUF, S. *et al.* Association of Caffeine Daily Dose With Respiratory Outcomes in Preterm Neonates: A Retrospective Cohort Study. **Inquiry: A Journal of Medical Care Organization, Provision and Financing**, v. 61, n. 61, p. 469580241248098,

2024.

RAYANNAVAR A.; CALABRIA A.C. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**; v. 25, n 1, 16 jan. 2020.

RHEE, J. *et al.* Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. **Public Library of Science one**, v. 10, n. 7, p. e0132334, 20 jul. 2015.

RODAK, K.; KOKOT, I.; KRATZ, E. M. Caffeine as a Factor Influencing the Functioning of the Human Body—Friend or Foe? **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3088, 2 set. 2021.

SACHSE, K. T. *et al.* Increases in Cerebrospinal Fluid Caffeine Concentration are Associated with Favorable Outcome after Severe Traumatic Brain injury in Humans. **Journal of cerebral blood flow & metabolism**, v. 28, n. 2, p. 395–401, 8 ago. 2007.

SAROHA, V.; PATEL, R. M. Caffeine for preterm infants: Fixed standard dose, adjustments for age or high dose? **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 25, n. 6, p. 101178, dez. 2020.

SBP.SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTIFICO, NEONATOLOGIA. **SEGUIMENTO AMBULATORIAL DO PREMATURO DE RISCO**. [s.l: s.n.]. Disponível em:
<https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/seguimento_prematuro_ok.pdf>

SCHMIDT, B. *et al.* Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 20, p. 2112–2121, 18 maio 2006.

SCHMIDT, B. *et al.* Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 19, p. 1893–1902, 8 nov. 2007.

SHANKARAN, S.; NATARAJAN, G. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. **American Journal of Perinatology**, v. 33, n. 03, p. 305–317, 20 jan. 2016.

SHIVAKUMAR M. *et al.* Acute hemodynamic effects of methylxanthine therapy in preterm neonates: Effect of variations in subgroups. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 65, n. 3, 30 jul. 2018.

SHRESTHA, B.; JAWA, G. Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology? **Pediatrics & Neonatology**, v. 58, n. 5, p. 391–397, 1 out. 2017.

SILVEIRA, M. F. *et al.* Nascimentos pré-termo no Brasil entre 1994 e 2005 conforme o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1267–1275, jun. 2009.

SILVINO, R. C. A. S.; TRIDA, V. C.; CASTRO, A. D. R. V.; NERI, L. C. L. Construction and validation of the neonatal nutritional risk screening tool. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, e2020026, 18 dez. 2020. DOI: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020026. PMID: 33331561; PMCID: PMC7747786.

STEER, P. *et al.* High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**, v. 89, n. 6, p. F499-503, 1 nov. 2004.

STOLTZ SJÖSTRÖM, E. *et al.* Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 101, n. 2, p. F108–F113, 12 fev. 2015.

SWEET, D. G. *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. **Neonatology**, v. 120, n. 1, p. 1–21, 15 fev. 2023.

VICTORA, J. D. *et al.* Prevalência, mortalidade e fatores de risco associados ao prematuro de muito baixo peso ao nascer: uma análise de 33 anos,. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 3, p. 327–332, 1 jun. 2020.

VILLAR J, GIULIANI F, BHUTTA ZA, BERTINO E, OHUMA EO, ISMAIL LC, BARROS FC, ALTMAN DG, VICTORA C, NOBLE JA, GRAVETT MG, PURWAR M, PANG R, LAMBERT A, PAPAGEORGHIU AT, OCHIENG R, JAFFER YA, KENNEDY SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. **Lancet Glob Health**. v. 3, n.11, 681-91. nov 2015.

VLIEGENTHART, R. *et al.* High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 103, n. 6, p. F523–F529, 1 nov. 2018.

WALANI, S. R. Global burden of preterm birth. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 150, n. 1, p. 31–33, 10 jun. 2020.

WAN, L.; HUANG, L.; CHEN, P. Caffeine citrate maintenance doses effect on extubation and apnea postventilation in preterm infants. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 10, 15 jul. 2020.

WEEKS, C. L.; MARINO, L. V.; JOHNSON, M. J. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in preterm infants. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 11, p. 5576–5586, nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), March of Dimes, PMNCH, Save the Children Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. **World Health Organization**. Geneva, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. **World Health Organization**. Geneva, 2015.

XU, J.-L.; WANG, R.-Q.; CHEN, D.-M. [Comparison of caffeine citrate and aminophylline for treating primary apnea in premature infants]. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 16, n. 11, p. 1129–1132, 1 nov. 2014.

YU, S. *et al.* Preterm Birth and Total Health Care Use and Costs in the First 5 Years of Life: A Population-based Study. **The Journal of pediatrics**, v. 23, n. 22, p. 113327–113327, 1 jan. 2023.

ZHAO, J.; GONZALEZ, F.; MU, D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. **European Journal of Pediatrics**, v. 170, n. 9, p. 1097–1105, 8 fev. 2011.

APÊNDICES

Apêndice A- FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DO INTERNAMENTO EM UTI NEONATAL

<p>Nº na coleta: _____</p> <p>Identificação: Nº registro: _____</p> <p>Data Nascimento: ___/___/_____ Idade gestacional ao nascer (semana/dias): _____</p> <p>Sexo: M () F () Data de admissão na UTIN: ___/___/_____</p> <p>Tempo de internamento na uti : _____ dias</p> <p>Diagnósticos de admissão: Desconforto respiratório precoce (); Taquipneia transitória da prematuridade (); Patologia que demanda intervenção cirúrgica () - Cardiopatia (); Defeito de fechamento de parede abdominal (); Atresia intestinal (); Atresia de esôfago (); Hérnia diafragmática (); Mal formações múltiplas (); Outras – _____NDN ()</p>
<p>PRÉ- NATAL E PÓS-NATAL IMEDIATO</p> <p>Tipo de parto: _____ Nº partos: _____ Intervalo: _____</p> <p>Intercorrências durante a gestação: DMG; DHEG, HELLP, pré-eclampsia, eclampsia; ITU etc): _____</p> <p>Intercorrências ou doenças maternas pré existentes (ex: DM, hipertensão...):</p> <p>TORCHES: _____</p> <p>Uso de medicamento durante gestação (S / N) – Qual? (ATB, hipoglicemiante, anti-hipertensivo, etc) - _____</p> <p>Alteração nos USGs? (S / N) – Se sim, registro de CIUR e grau: _____</p> <p>Demais fatores de risco para prematuridade: () parto prematuro prévio / () parto prematuro na família / () gemelaridade / () incompetência ístmocervical / () corioaminionite () outros _____</p>
<p>Hábitos de vida durante a gestação:</p> <p>Tabagismo (S / N)</p> <p>Álcool (S / N)</p> <p>Outras drogas (S / N) - _____</p> <p>Uso de suplementos nutricionais na gestação? (S / N) _____</p>
<p>Causa da prematuridade foi definida? (S / N) – se sim, qual?</p>
<p>Intercorrências na sala de parto (ex: circular de cordão, necessidade de reanimação, VPP): APGAR: 1º minuto _____/ 5º minuto: _____</p>

MEDIDAS E INDICADORES AO NASCER						
Medidas ao nascer	COMPRIMENTO (cm)		PESO (g)		Perímetro cefálico (cm)	
Classificação das medidas ao nascer	Intergrowth			Fenton		
	A/I	P/I	PC/I	A/I	P/I	PC/I
Z score						
Percentil						
Classificação						
TERAPIA NUTRICIONAL- INDICADORES GERAIS						
Usou solução de aminoácidos nas primeiras 24h de vida? (Sim / Não) / SE APLICA						
Fez colostroterapia: S / N Nº de doses: _____ / Frequência: _____ Período: _____ dias						
Nutrição parenteral: S / N → Data de início: ___/___/___; Data de fim: ___/___/___ Idade de início da NPT: _____ semanas Duração: _____ dias						
Nutrição enteral: S / N → Data de início: ___/___/___; Data de fim: ___/___/___ Idade de início da NE: _____ semanas Tipo de dieta inicial: Leite materno (2) Fórmula infantil (3) Mista Data em que atingiu NE plena (150ml/kg): ___/___/___ Idade que atingiu a NE plena: _____						
Data em que começou a oferta de dieta por via oral: ___/___/___						

Uso do citrato de cafeína- Indicadores Gerais	
Início de uso: ___/___/___ Final de uso: ___/___/___ duração: _____ dias	
Dose de ataque: _____ mg/Kg/dia	

ANTROPOMETRIA - INDICADORES NA ALTA						
Medidas na alta	COMPRIMENTO (cm)		PESO (g)		Perímetro cefálico (cm)	
Classificação das medidas ao nascer	Intergrowth			Fenton		
	A/I	P/I	PC/I	A/I	P/I	PC/I
Z score						
Delta (Z score de peso alta – z score peso ao nascer)						
DEFICIT DE PERDA PONDERAL INICIAL						
IDADE QUE RECUPEROU O PESO						
Tipo de dieta	(1) LME / (2) LM+ LA Pré / (3) LM+ LA 1 / (4) LA pre / (5) LA 1 / (6) Translactação					

AVALIAÇÃO SEMANAL PERÍODO DE : ___/___/___ A ___/___/___							
DADOS ANTROPOMETRICOS							
DIAS	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
PESO	_____g _g	_____g	_____g	_____g	_____g	_____g	_____g
AVALIAÇÃO (___/___/___)							
Ganho de peso semanal	média de pesos	velocidade de ganho	Altura (D7)	A/I (Z SCORE)	P/I (Z SCORE)	PC/I (Z SCORE)	
_____g/ semana	_____g	___g/Kg/d	_____cm				

	() 7x () 8x () 9x () 10x () 11x () 12x () _____	() 7x () 8x () 9x () 10x () 11x () 12x () _____	() 7x () 8x () 9x () 10x () 11x () 12x () _____	() 7x () 8x () 9x () 10x () 11x () 12x () _____	() 7x () 8x () 9x () 10x () 11x () 12x () _____	() 7x () 8x () 9x () 10x () 11x () 12x () _____	() 7x () 8x () 9x () 10x () 11x () 12x () _____
% LM	L. MATERNO () <25% () 26- 50% () 51- 75% () ≥76%	L. MATERNO () <25% () 26- 50% () 51- 75% () ≥76%	L. MATERNO () <25% () 26- 50% () 51- 75% () ≥76%	L. MATERNO () <25% () 26- 50% () 51- 75% () ≥76%	L. MATERNO () <25% () 26- 50% () 51- 75% () ≥76%	L. MATERNO () <25% () 26- 50% () 51- 75% () ≥76%	L. MATERNO () <25% () 26- 50% () 51- 75% () ≥76%

SINAIS DE INTOLERÂNCIA A DIETA

(A) Distensão abdominal/ (B) Regurgitação/ (C) presença espontânea de resíduo gástrico em circuito da sonda/ (D) RG bilioso/ (E) RG borráceo/ (F) alteração do padrão das dejeções - aumento do número e/ou diminuição da consistência/ (G) PAUSA DA DIETA

DIAS	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
	() SEM SINAIS	() SEM SINAIS	() SEM SINAIS	() SEM SINAIS	() SEM SINAIS	() SEM SINAIS	() SEM SINAIS

AValiação DA INGESTÃO TOTAL SEMANAL (EM RELAÇÃO A META CALÓRICA)

() 3 a 5 dias ≤ 75%

() 5 a 7 dias ≤ 75%

() > 7 dias ≤ 75%

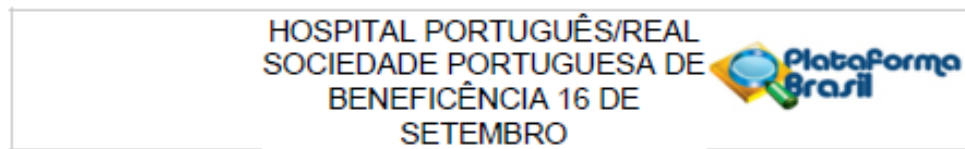
Uso percentual de LM semanal: _____%

MÉDIA DE INGESTÃO CALÓRICA: _____

MÉDIA DE INGESTÃO PROTEICA: _____

ANEXOS

Anexo A- Parecer do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DO CITRATO DE CAFEÍNA E ALTERAÇÃO DE PARÂMETROS DO ESTADO NUTRICIONAL DE PREMATUROS

Pesquisador: Carla Regina Lima Mendonça

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65251022.3.0000.5029

Instituição Proponente: REAL SOCIEDADE PORTUGUESA DE BENEF 16 DE SETEMBRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.838.300

Apresentação do Projeto:

O Estudo será realizado a partir de observação, com caráter descritivo, exploratório, do tipo coorte prospectiva. Será conduzido na unidade de terapia intensiva neonatal (UTI NEO) do Hospital Português no período de janeiro a dezembro de 2023.

A amostra será de conveniência, de modo não aleatória, na qual serão incluídos recém-nascidos prematuros, com idade gestacional inferior a 34 semanas, de ambos os sexos, admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal, elegíveis ao uso de citrato de cafeína através da indicação e prescrição médica pelo período mínimo de 21 dias de uso.

Critérios de não inclusão: foram definidos recém-nascidos com malformações congênitas, doenças neuromusculares, erros inatos do metabolismo, crianças com fraturas não osteopênicas e outras doenças ósseas. Configuram-se como critérios de exclusão: dados de acompanhamento incompletos (antropométricos, bioquímicos, dieta e dosagens de cafeína), óbito ou transferência para outro serviço de assistência.

Objetivo da Pesquisa:

1. Avaliar a associação entre o uso de citrato de cafeína e a alteração de parâmetros do estado nutricional de recém-nascidos prematuros menores de 34 semanas em uma UTI Neonatal

* Diagnosticar o estado nutricional dos recém-nascidos prematuros ao nascer e ao longo

Endereço: Avenida Princesa Isabel, 5º andar, nº 690, Barra Avenida
Bairro: Barra Avenida **CEP:** 40.144-900
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3203-5797 **Fax:** (71)3203-5797 **E-mail:** cep@hportugues.com.br

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE
SETEMBRO



Continuação do Parecer: 5.838.300

do internamento de acordo com as diferentes doses de citrato de cafeína;

* Caracterizar a velocidade de ganho de peso de acordo com a classificação de Adequação de Peso para idade gestacional e dosagem de cafeína;

* Analisar a relação entre o tipo de alimentação e a velocidade de ganho ponderal de acordo com as diferentes doses de citrato de cafeína;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo em questão não há riscos, mas benefícios.

* Científicos: A melhor compreensão sobre o impacto do uso da cafeína como fator de risco para o alteração do estado nutricional, possibilitará ampliação do conhecimento científico e desenvolvimento de estratégias preventivas a serem instituídas de forma precoce, concomitante com a terapia farmacológica. Desta forma contribuído com a produção de protocolos e diretrizes de manejo mais adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Se trata de um estudo que irá agregar melhorias no cuidado ao neonato prematuro que necessita fazer uso de alguns medicamentos, dentre eles a cafeína no manejo da apneia. Porém, há uma questão se o uso da cafeína esta associado ao comprometimento dos parâmetros do estado nutricional de neonatos durante seu uso, a qual será o principal objetivo da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e termos exigidos foram entregues e por se tratar de pesquisa em prontuário não necessita de TCLE

Recomendações:

Encaminhamento semestrais dos relatórios para Comissão de ética

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendência, aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Estudo discutido pelo colegiado que concordou inteiramente com o parecer apresentado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Avenida Princesa Isabel, 5º andar, nº 690, Barra Avenida
 Bairro: Barra Avenida CEP: 40.144-900
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3203-5797 Fax: (71)3203-5797 E-mail: cep@hportugues.com.br

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE
SETEMBRO



Continuação do Parecer: 5.838.300

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2040250.pdf	09/11/2022 20:22:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_cafeina_PPGFARMA.pdf	09/11/2022 20:20:07	Carla Regina Lima Mendonça	Aceito
Outros	TERMO_COMPROMISSO_COLETA_DADOS_ÁRQUIVOS.pdf	09/11/2022 20:19:01	Carla Regina Lima Mendonça	Aceito
Outros	TERMO_CONCESSAO.pdf	09/11/2022 20:18:29	Carla Regina Lima Mendonça	Aceito
Outros	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	09/11/2022 20:17:32	Carla Regina Lima Mendonça	Aceito
Declaração de concordância	TERMO_CONCORDANCIA_PROJETO_PESQUISA.pdf	09/11/2022 20:13:04	Carla Regina Lima Mendonça	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	TERMO_COMPROMISSO_PESQUISADOR.pdf	09/11/2022 20:11:28	Carla Regina Lima Mendonça	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_AUTORIZACAO_INSTITUICAO_PROPONENTE.pdf	09/11/2022 20:11:05	Carla Regina Lima Mendonça	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOCEP.pdf	08/11/2022 20:50:31	Carla Regina Lima Mendonça	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 26 de Dezembro de 2022

Assinado por:
Reinaldo Martinelli
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Princesa Isabel, 5º andar, nº 690, Barra Avenida
Bairro: Barra Avenida CEP: 40.144-900
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3203-5797 Fax: (71)3203-5797 E-mail: cep@hportugues.com.br

Anexo B- FARNeo- Ferramenta de Avaliação do Risco Nutricional Neonatal

FARNNeo - Ferramenta de Avaliação do Risco Nutricional Neonatal		
1) Idade gestacional de nascimento	<input type="checkbox"/> RNT (≥ 37 semanas). (0 ponto) <input type="checkbox"/> RNPT (≥ 28 até < 37 semanas). (1 ponto) <input type="checkbox"/> RNPTextremo (< 28 semanas). (2 pontos)	
2) Peso de nascimento	<input type="checkbox"/> PA (≥ 2500 g). (0 ponto) <input type="checkbox"/> BP (≥ 1500 até < 2500 g). (1 ponto) <input type="checkbox"/> MBP (≥ 1000 até < 1500 g). (2 pontos) <input type="checkbox"/> EBP (< 1000 g). (3 pontos)	
3) Doença e/ou condição clínica (com alto risco nutricional)	Anomalia congênita ou malformação que possa comprometer o trato gastrointestinal (exemplos: síndrome de Berdon, síndrome do intestino curto, atresia de esôfago, doença metabólica, enterocolite necrosante, fibrose cística, cardiopatia, hiperplasia/tumor, doença hepática, doença renal, hérnia diafragmática), cirurgia de grande porte, restrição de crescimento intrauterino, displasia broncopulmonar, condição que possa comprometer a alimentação e o estado nutricional, dificuldade de progressão da dieta (exemplos: distensão abdominal, resíduo gástrico, vômitos etc.), outra classificada pelo profissional. <input type="checkbox"/> Sim (2 pontos) <input type="checkbox"/> Não (0 ponto)	
4) Terapia nutricional	<input type="checkbox"/> Via oral exclusiva (0 ponto) <input type="checkbox"/> TNE exclusiva ou mista (1 ponto) <input type="checkbox"/> TNP exclusiva (2 pontos) <input type="checkbox"/> S/TN (3 pontos)	
Classificação	<input type="checkbox"/> Baixo risco nutricional (0 ponto) <input type="checkbox"/> Médio risco nutricional (1-3 pontos) <input type="checkbox"/> Alto risco nutricional (≥ 4 pontos)	
Legenda:		
Recém-nascido termo (RNT)	Peso adequado (PA)	Terapia nutricional enteral (TNE)
Recém-nascido pré-termo (RNPT)	Baixo peso (BP)	Terapia nutricional parenteral (TNP)
Recém-nascido pré-termo extremo (RNPTextremo)	Muito baixo peso (MBP)	Sem terapia nutricional (S/TN)
	Extremo baixo peso (EBP)	

Fonte: SILVINO R.C.A.S., TRIDA V.C., CASTRO A.D.R.V., NERI L.C.L. Construction and validation of the neonatal nutritional risk screening tool. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, n. 18. dec 2020.

Anexo C- Quadro com classificação do estado nutricional

Indicadores primários de Desnutrição neonatal				
Indicador	Desnutrição leve	Desnutrição moderada	Desnutrição severa	Uso do indicador
Indicador primário : requer 1 indicador				
Declínio escore Z peso/idade	Declínio de 0.8 -1 .2 DP	Declínio de > 1.2 - 2 DP	Declínio de >2 DP	Não apropriado para as primeiras 2 semanas de vida
Velocidade de ganho de peso	<75% do ganho de peso esperado para manter taxa de crescimento	<50% do ganho de peso esperado para manter taxa de crescimento	<25% do ganho de peso esperado para manter taxa de crescimento	Não apropriado para as primeiras 2 semanas de vida
Ingestão de nutrientes	≥3-5 dias consecutivos de ingestão de proteína/energia ≤75% das necessidades estimadas	≥5-7 dias consecutivos de ingestão de proteína/energia ≤75% das necessidades estimadas	>7 dias consecutivos de ingestão de proteína/energia ≤75% das necessidades estimadas	Indicador preferido durante as primeiras 2 semanas de vida

Indicador primário : requer 2 ou mais indicadores				
Dias para recuperar peso de nascimento	15-18	19-21	>21	Use em conjunto com a ingestão de nutrientes
Velocidade de crescimento linear	<75% do ganho de comprimento esperado para manter taxa de crescimento	<50% do ganho de comprimento esperado para manter taxa de crescimento	<25% do ganho de comprimento esperado para manter taxa de crescimento	Não apropriado para as primeiras 2 semanas de vida Deve ser adiado em crianças instáveis e gravemente doentes Usar em conjunto com outro indicador quando disponível medida confiável de comprimento
Declínio escore Z comprimento/idade	Declínio de 0.8-1.2 DP	Declínio de > 1.2-2 DP	Declínio de >2 DP	Não apropriado para as primeiras 2 semanas de vida Deve ser adiado em crianças instáveis e gravemente doentes Usar em conjunto com outro indicador quando disponível medida confiável de comprimento

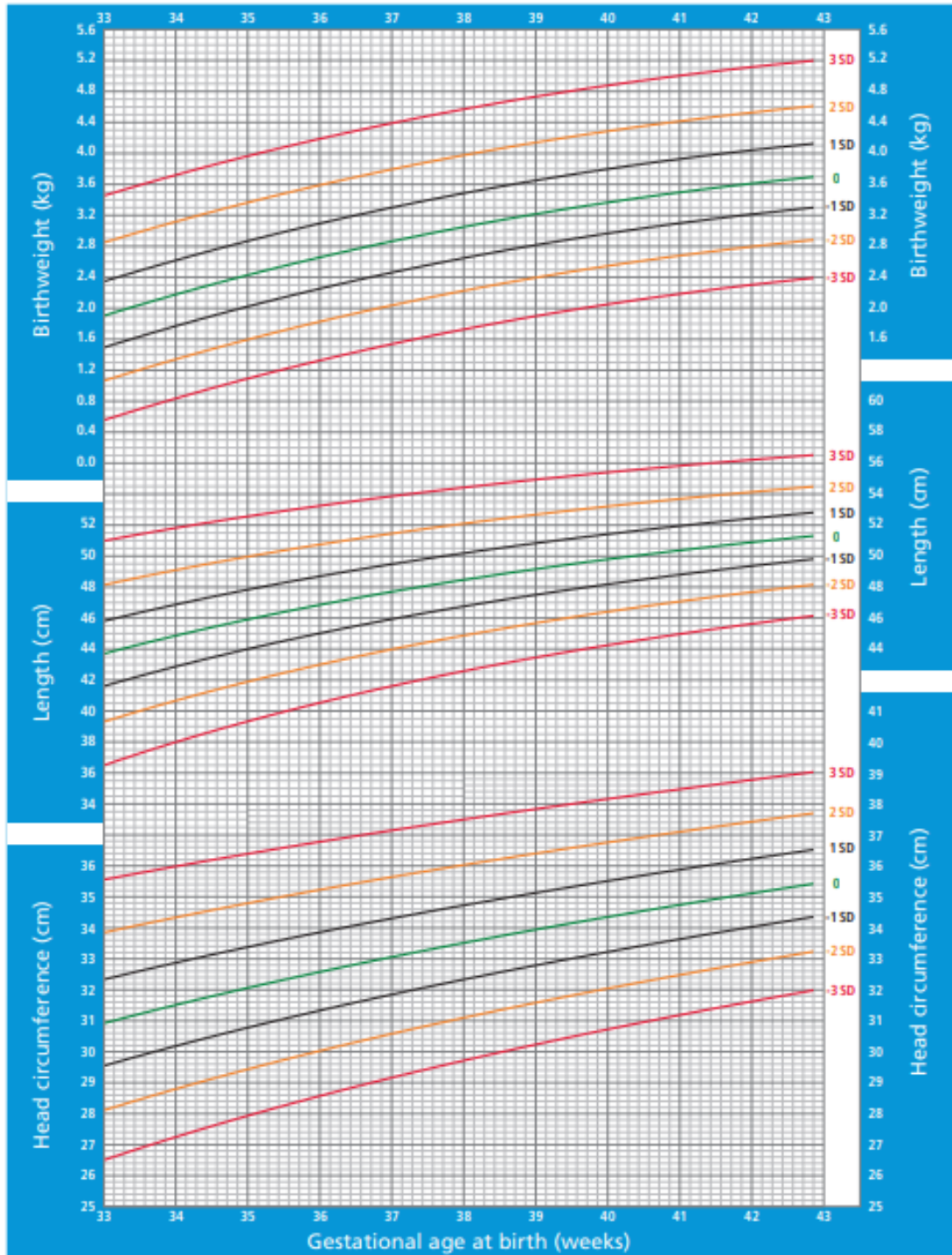
DP = Desvio padrão. Velocidade de ganho de peso esperada, velocidade de crescimento linear esperado e escore z podem ser determinados usando a calculadora eletrônica on line PediTools (www.peditools.org).

Fonte: GOLDBERG, D. L. *et al.* Identifying Malnutrition in Preterm and Neonatal Populations: Recommended Indicators. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, v. 118, n. 9, p. 1571–1582, set. 2018.

Anexo D- Curvas de crescimento Intergrowth - Meninos – Ao nascer



International Newborn Size Standards (Boys)

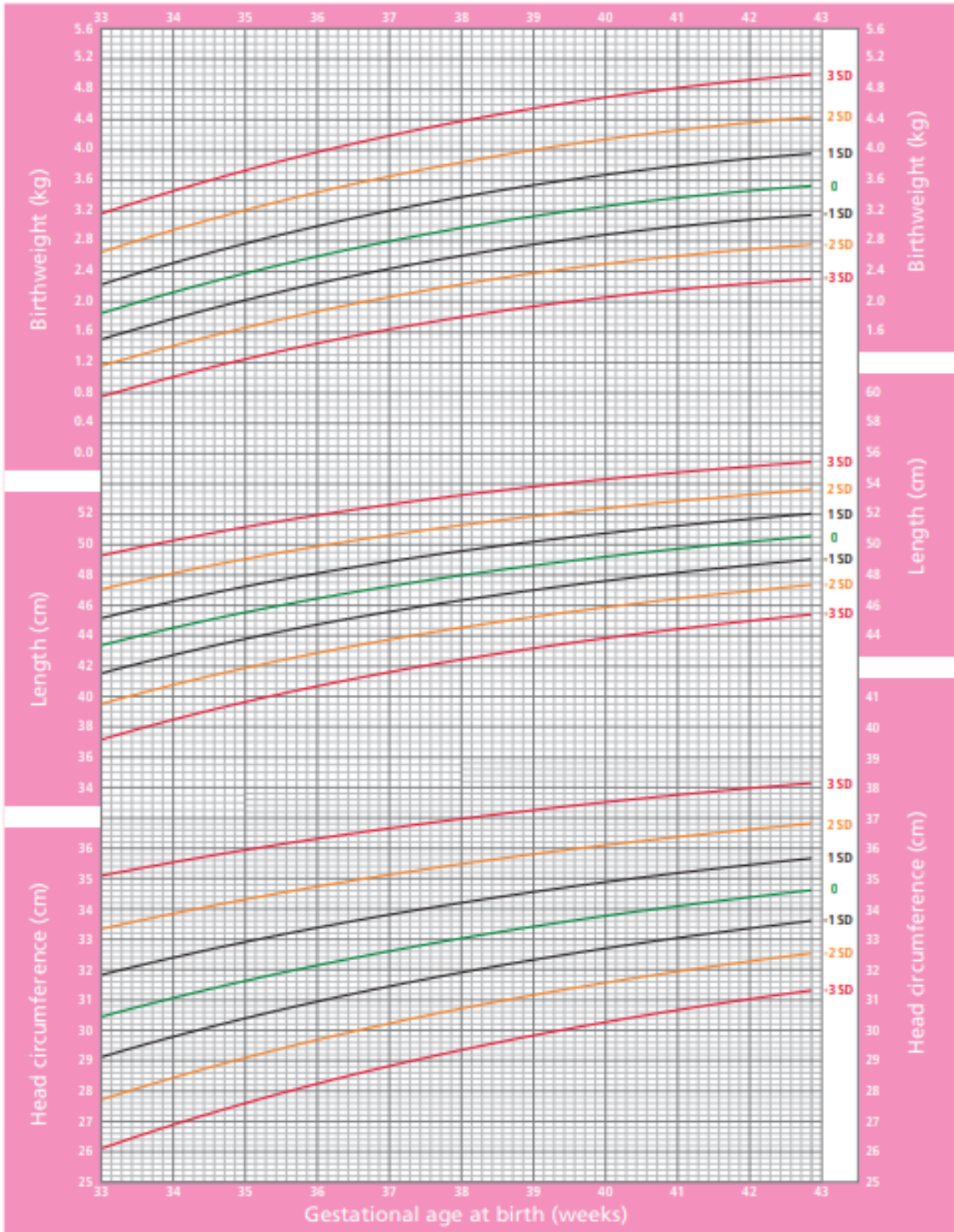


Fonte: VILLAR, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. **Lancet Glob Health**. v. 3, n.11, 681-91. nov 2015.

Anexo E- Curvas de crescimento Intergrowth - Meninas – Ao nascer



International Newborn Size Standards (Girls)

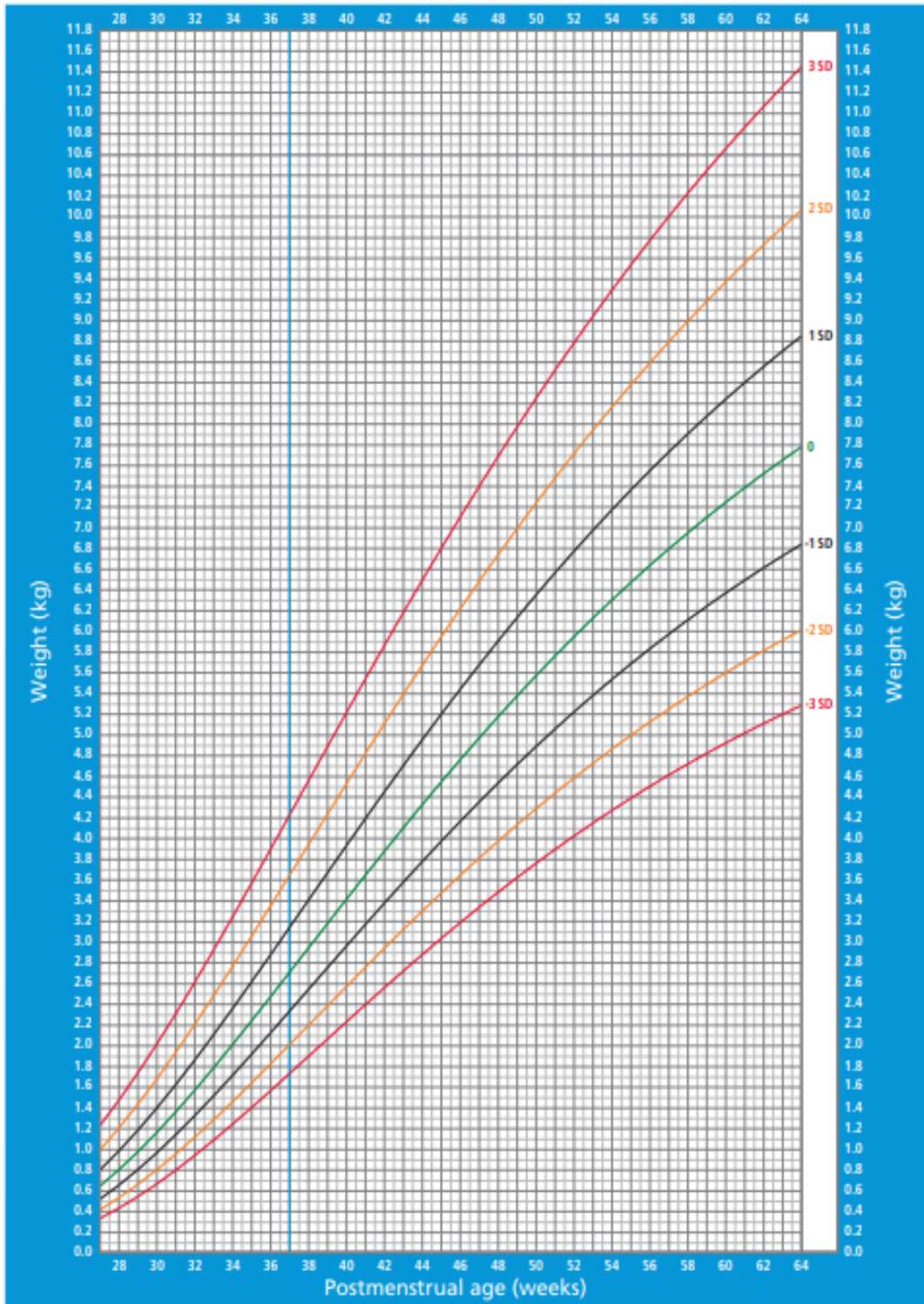


Fonte: VILLAR, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. **Lancet Glob Health**. v. 3, n.11, 681-91. nov 2015.

Anexo F- Curvas de crescimento Intergrowth - Meninos – Acompanhamento

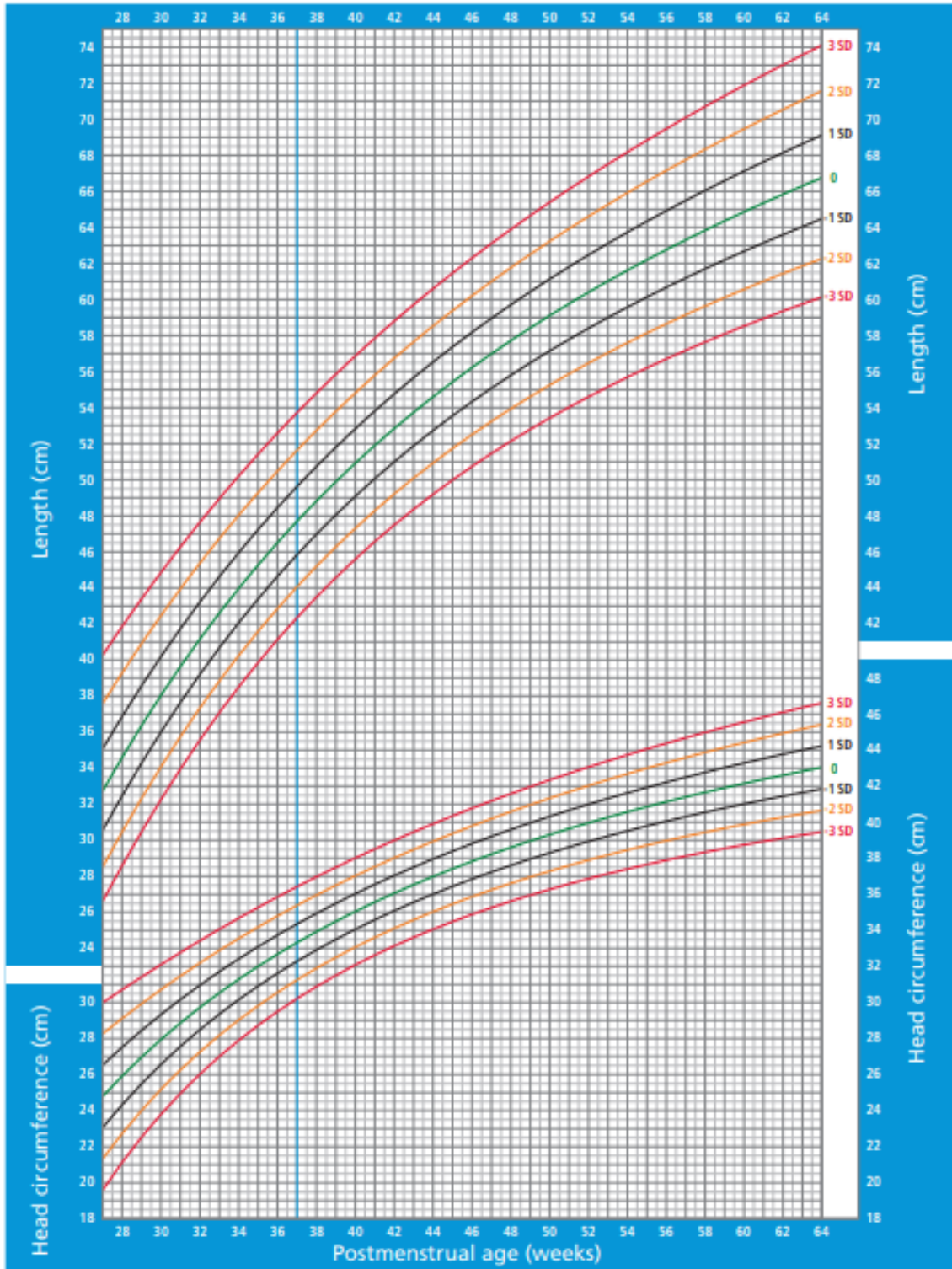


International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants (Boys)





International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants (Boys)

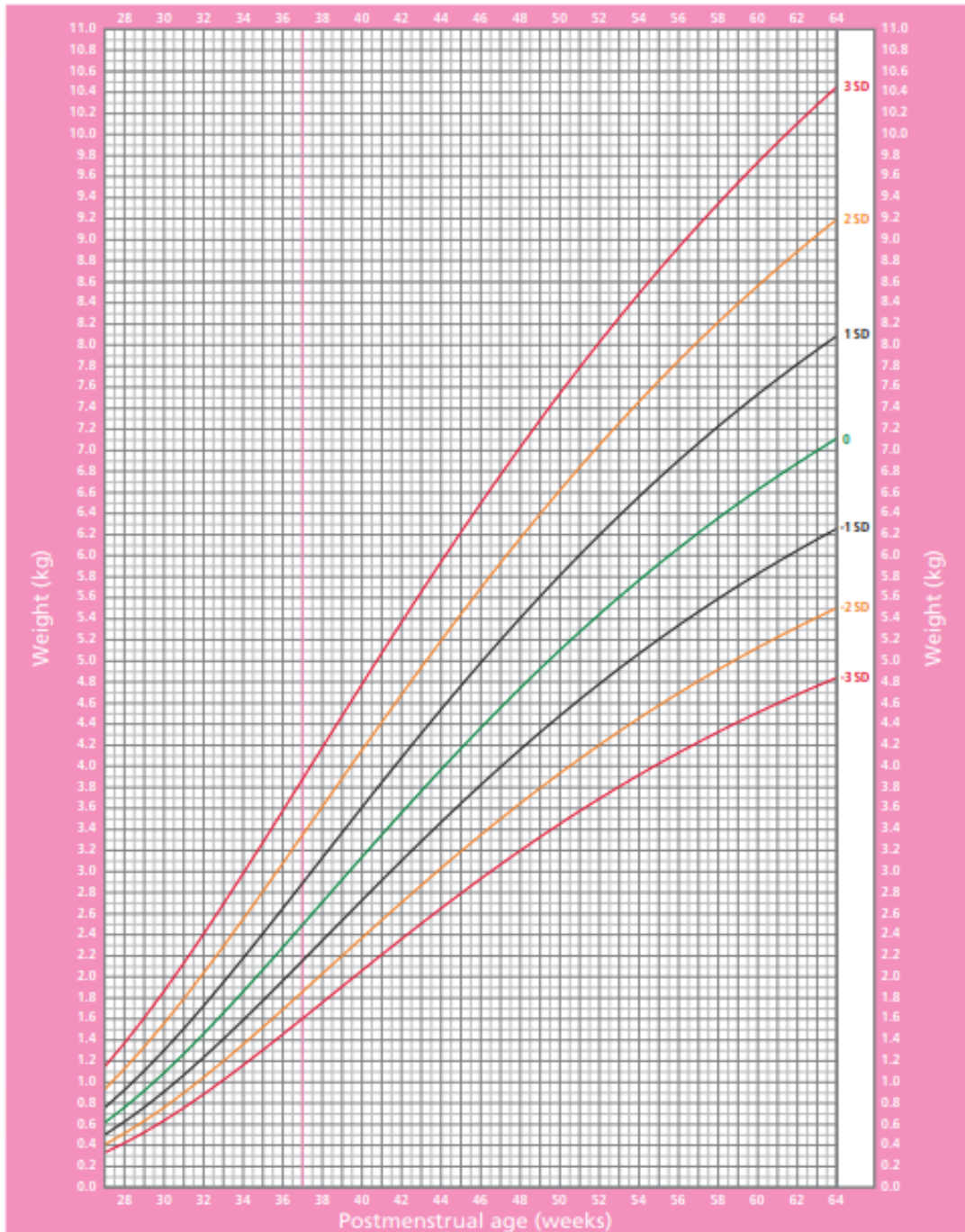


Fonte: VILLAR, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. **Lancet Glob Health**. v. 3, n.11, 681-91. nov 2015.

Anexo G- Curvas de crescimento Intergrowth - Meninas – Acompanhamento



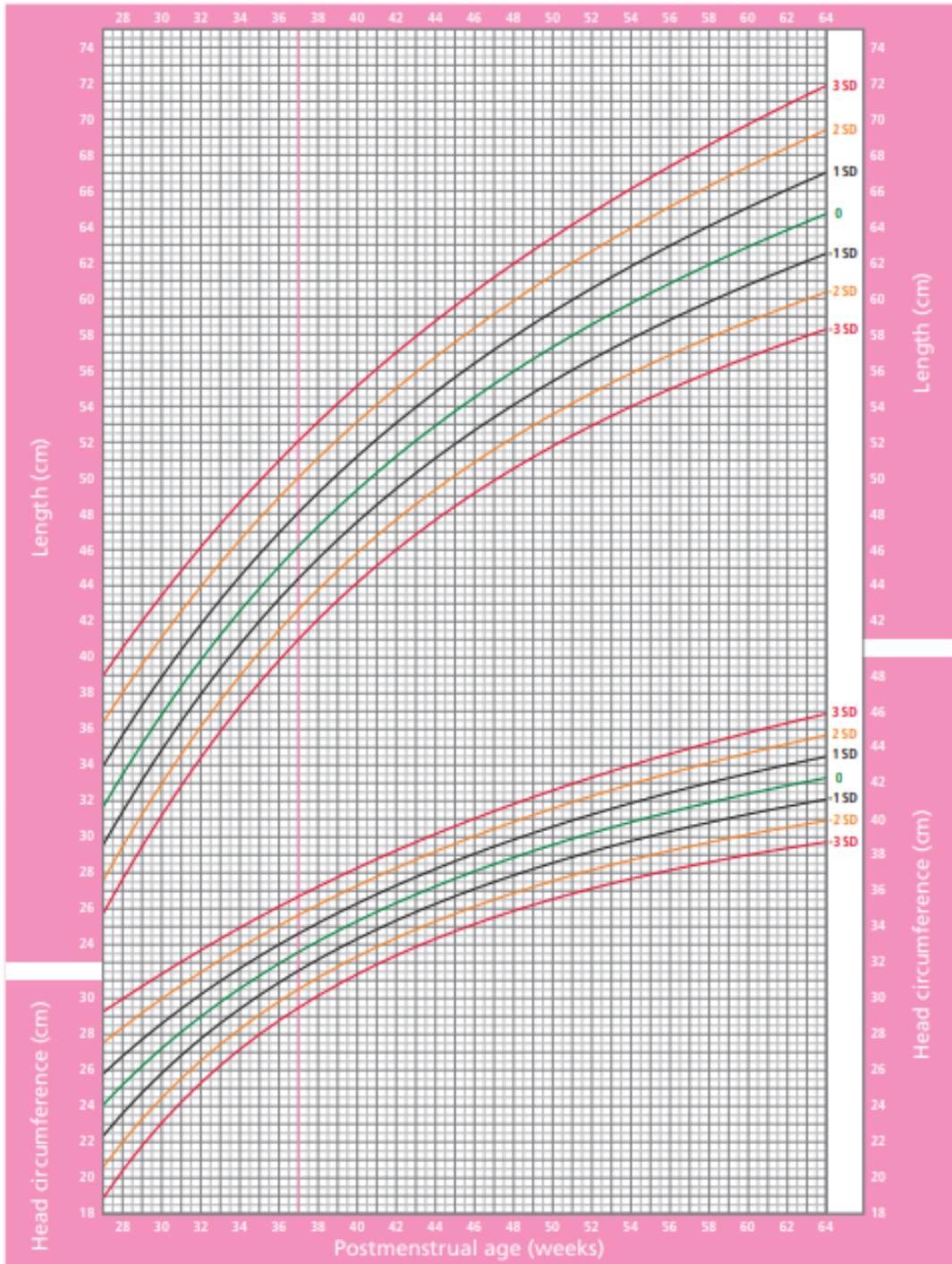
International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants (Girls)



Fonte: VILLAR, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. **Lancet Glob Health**. v. 3, n.11, 681-91. nov 2015.

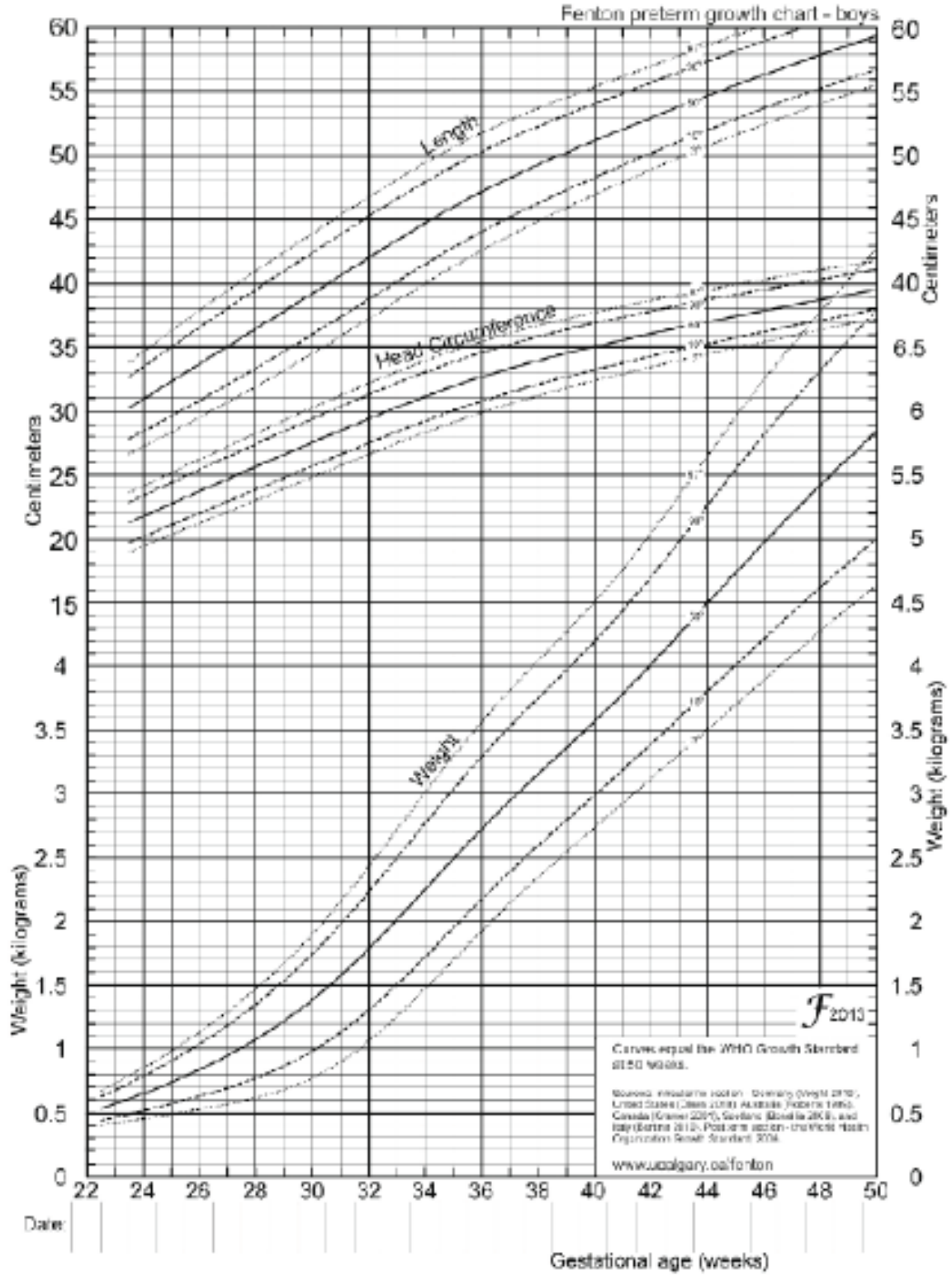


International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants (Girls)



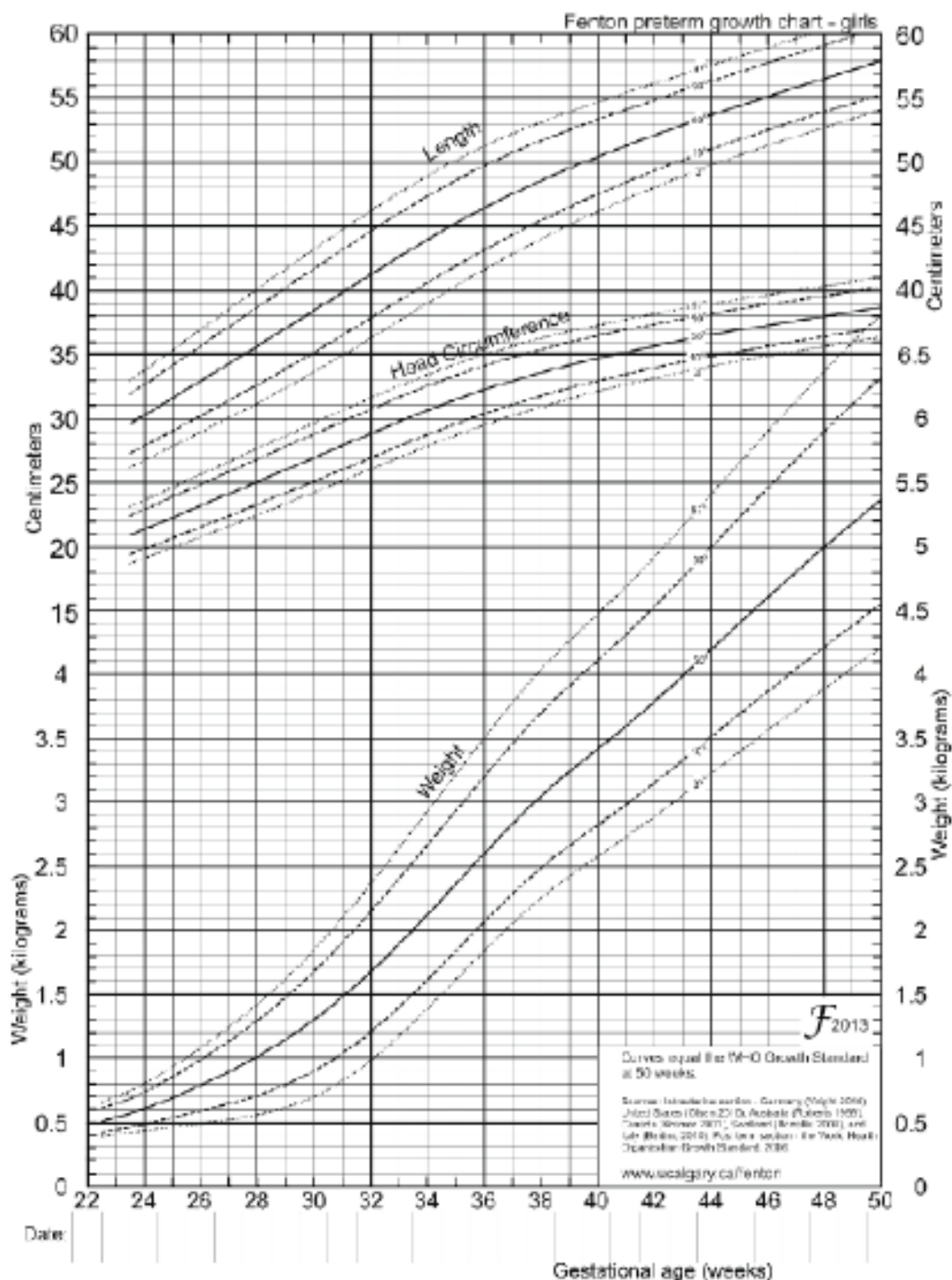
Fonte: VILLAR, *et al.* International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. **Lancet Glob Health**. v. 3, n.11, 681-91. nov 2015.

Anexo H- Curvas de crescimento Fenton- Meninos



Fonte: FENTON, T.; KIM, J. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatrics**, v. 13, p. 59, 2013.

Anexo J- Curvas de crescimento Fenton- Meninas



Fonte: FENTON, T.; KIM, J. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatrics**, v. 13, p. 59, 2013.

Anexo I- Comprovante de submissão do Artigo

Revista de Ciências Médicas Biológicas- The Journal of Medical and Biological Sciences – Qualis A4

[cmbio] Agradecimento pela submissão Caixa de entrada x



Roberto Paulo Correia de Araújo revistacmb@gmail.com [por ufba.br](http://www.ufba.br)

23:11 (há 4 minutos) ☆ 😊 ↩ ⋮

para mim ▾

Carla Regina Lima Mendonça:

Obrigado por submeter o manuscrito, "Associação da dose diária de citrato de cafeína com desfechos nutricionais em neonatos prematuros: um estudo de coorte retrospectiva" ao periódico Revista de Ciências Médicas e Biológicas. Com o sistema de gerenciamento de periódicos on-line que estamos usando, você poderá acompanhar seu progresso através do processo editorial efetuando login no site do periódico:

URL da Submissão: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/authorDashboard/submission/62659>

Usuário: [carlamendonca_2404](#)

Se você tiver alguma dúvida, entre em contato conosco. Agradecemos por considerar este periódico para publicar o seu trabalho.

Roberto Paulo Correia de Araújo

Revista de Ciências Médicas Biológicas The Journal of Medical and Biological Sciences [http://www.](http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br/)

[cienciasmedicasbiologicas.ufba.br/](http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br/)

↩ Responder

→ Encaminhar



Anexo L- Artigo

Associação da dose diária de citrato de cafeína com desfechos nutricionais em neonatos prematuros: um estudo de coorte retrospectiva

Association of Caffeine daily dose with nutritional Outcomes in Preterm Neonates: A retrospective Cohort Study

Carla Regina Lima Mendonça^{1*}, Alan da Cruz Assis da Silva², Lissandra Amorim Santos³, Hemerson Iury Ferreira Magalhães⁴

¹Nutricionista, mestranda em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Ciências da Vida- UNEB. ²Acadêmico de Nutrição, Departamento de Ciências da Vida- UNEB. ³ Nutricionista, Pós doutoranda, Universidade Federal da Bahia- UFBA, ⁴ Doutor em Farmacologia (UFC), Professor Adjunto III –UFPB.

*Carla Regina Lima Mendonça, Departamento de Ciências da Vida Universidade do Estado da Bahia- UNEB, End: Rua Silveira Martins, 2555- Cabula, Salvador, Brasil, email: nutricularlamendonca@gmail.com

Introdução: A cafeína tem sido o medicamento mais prescrito para o controle da apneia da prematuridade, contudo alguns estudos apontam como desvantagens seu efeito catabólico e osteopênico que poderiam influenciar no ganho de peso e crescimento de curto prazo, comprometendo o estado nutricional. **Objetivo:** Avaliar a associação entre o uso de cafeína e a alteração de parâmetros do estado nutricional de prematuros. **Materiais e Métodos:** Coorte retrospectiva de prematuros ≤ 34 semanas de idade gestacional que foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTINEO) em uso de citrato de cafeína. Estratificados em dois grupos de acordo com as doses de manutenção: grupo 1 (5mg/kg/dia) e grupo 2 ($\geq 5,1$ até 10mg/Kg/dia) e avaliados através das curvas de crescimento, cálculo da velocidade de ganho de peso (VGP), diferença de escore Z, dias para recuperação do peso, marcadores da dinâmica óssea e terapia nutricional. **Resultados:** Foram incluídas no estudo 52 crianças. A VGP apresentou tendência de menor ganho no grupo 2 ($p = 0,11$), tendência de maior declínio no escore Z de Peso/Idade (P/I) ($p = 0,12$) e Perímetro Cefálico/Idade (PC/I) ($p = 0,09$). A enterocolite necrosante (ECN) apresentou maior prevalência no grupo 2 (0% vs 18,2%, $p = 0,03$). **Conclusão:** Apesar da maior tendência de declínio dos indicadores nutricionais P/I e PC/I no período de tratamento com a cafeína e pior desempenho para recuperação do P/I na alta apresentados pelo grupo 2, essa diferença não apresentou significância estatística. Assim, ressalta-se a relevância clínica destes achados em razão da vulnerabilidade desta população.

Palavras-chaves: neonatos; citrato de cafeína; prematuridade; apneia da prematuridade; nutrição neonatal.

ABSTRACT

Introduction: Caffeine has been the most prescribed medication for controlling apnea of prematurity, however some studies point to its catabolic and osteopenic effects as benefits, which can affect weight gain and short-term growth, compromising nutritional status. **Objective:** The study aims to evaluate the association between the use of caffeine and changes

in the nutritional status of premature infants. **Materials and Methods:** Retrospective cohort of premature infants ≤ 34 weeks of gestational age who were admitted to the neonatal ICU using caffeine citrate. Stratified into two groups according to maintenance doses 5mg/kg and ≥ 5.1 mg/Kg up to 10mg/Kg and evaluated using growth curves, calculation of speed of weight gain, difference in z score, days to recovery weight, bone dynamics markers and nutritional therapy. **Results:** 52 children were included in the study. The speed of weight gain showed a tendency towards less gain in group 2 ($p = 0.11$), a tendency towards a greater decline in the Weight/Age Z score ($p = 0.12$) and Head Circumference/Age ($p = 0.09$). Necrotizing enterocolitis (NEC) was more prevalent in group 2 (0% vs 18.2%, $p = 0.03$). **Conclusion:** Despite the greater tendency of decline in nutritional indicators P/A and BW/A during the caffeine treatment period and worse performance for recovery of W/A at discharge shown by the higher dose group, this difference did not show statistical significance. However, we emphasize the clinical relevance of these findings due to the vulnerability of this population.

Keywords: neonates; caffeine citrate; prematurity; apnea of prematurity; neonatal nutrition.

1. INTRODUÇÃO

A apneia da prematuridade é uma condição complexa que envolve mecanismo de adaptação, além da disfunção relacionada a imaturidade da anatomia. Os neonatos prematuros podem não ter a sensibilidade quimiorreceptora, sistema de controle respiratório e conexões sinápticas adequadas para fazer os ajustes ventilatórios necessários com segurança e rapidez¹. A metilxantina de escolha para prevenção e manejo da apneia da prematuridade é o citrato de cafeína, e nos últimos anos, tem sido o medicamento não antibiótico mais comumente utilizado na unidade de terapia intensiva

O citrato de cafeína exerce sua ação farmacológica por meio de 3 principais mecanismos de ação. Ele age como um antagonista do receptor a adenosina, um inibidor da fosfodiesterase, e mobilizador ativo de cálcio intracelular². Por apresentar propriedades estimulantes do sistema nervoso central, seu uso em prematuros está relacionado a redução do número de episódios de apneia, redução do uso e tempo de ventilação mecânica (VM), menor chances de falha na extubação, estabilização sistêmica, com melhora da hemodinâmica cerebral e consequente neuroproteção³.

A cafeína é utilizada em neonatos preferencialmente a outras metilxantinas devido a sua janela terapêutica mais ampla e maior duração com menos efeitos adversos do que outras metilxantinas⁴. Apesar dos benefícios evidentes, diversos estudos apontam potenciais efeitos adversos associados ao uso do citrato de cafeína como sua influência no metabolismo, com

potencial resposta catabólica, a redução do tempo de esvaziamento gástrico, a intolerância alimentar, efeito diurético e hiperglicêmico⁵. Além disso, sugere-se impacto na osteogênese, comprometendo o crescimento ósseo em prematuros de baixo peso ao nascer ⁶.

Do mesmo modo, pesquisas anteriores têm suscitado discussões sobre a associação entre o uso materno de cafeína e aumento no risco de desfechos nutricionais desfavoráveis como: baixo peso ao nascer (BPN), condição de pequeno para a idade gestacional (PIG) e restrição do crescimento fetal⁷. Essas evidências motivam um debate contínuo sobre os efeitos do consumo de cafeína durante a gestação e a preocupação de seu impacto nos desfechos nutricionais perinatais e neonatais.

Ainda que os cuidados neonatais intensivos tenham melhorado a sobrevida de recém-nascidos extremamente prematuros, persistem desafios significativos relacionados ao manejo das complicações metabólicas e o alcance do crescimento ideal durante a infância ⁸. Apesar do uso amplo da cafeína em unidades neonatais, as evidências disponíveis ainda são inconclusivas, e há uma carência significativa de dados sobre os efeitos a longo prazo, especialmente no que se refere ao impacto do uso prolongado no estado nutricional, crescimento e desenvolvimento dos bebês prematuros.

Diante deste cenário crítico e vulnerável decorrente da própria prematuridade, é possível que haja desafios adicionais nos cuidados nutricionais para os prematuros que estão recebendo citrato de cafeína. Conseqüentemente este estudo tem por objetivo identificar a associação do uso de citrato de cafeína em doses de manutenção com as alterações nos parâmetros do estado nutricional e frequência de efeitos indesejáveis durante o tratamento.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal retrospectiva realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTINEO) da maternidade de um hospital filantrópico que atende pacientes das redes pública e privada na cidade de Salvador, Bahia. A coleta ocorreu entre janeiro de 2023 e maio de 2024, com amostra de conveniência, de recém-nascidos (RN) com idade gestacional inferior a 34 semanas, admitidos na UTINEO. Foram incluídos pacientes em uso de cafeína venosa ou oral, conforme indicação e prescrição médica, por um período mínimo de 7 dias e excluídos os recém-nascidos com malformações congênitas, doenças

neuromusculares, erros inatos do metabolismo, fraturas não osteopênicas e outras doenças ósseas e que apresentavam dados de acompanhamento incompletos.

A coleta de dados foi realizada a partir dados secundários, obtidos por meio do prontuário eletrônico, de planilhas de registros do acompanhamento antropométrico e formulário de balanço hídrico diário utilizado pela equipe assistencial na UTINEO para avaliação clínica do recém-nascido durante o período de internamento. Tais dados foram coletados do nascimento até a alta, através de um formulário estruturado desenvolvido especificamente para esta coleta.

Os dados avaliados incluíram as características sociodemográficas e perinatais dos RN, como sexo (feminino ou masculino), idade gestacional (IG, em semanas e dias), APGAR (1º e 5º minuto de vida), além das medidas ao nascer, como peso (PN), comprimento (CN) e perímetro cefálico (PCN). Adicionalmente, características pré-natais como as complicações maternas na gestação, como a ocorrência de doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) – incluindo a hipertensão, pré-eclâmpsia e eclâmpsia -, diabetes mellitus gestacional (DMG), corioamionite, entre outras. Complicações fetais como trabalho de parto prematuro (TPP) e necessidade de ventilação com pressão positiva (VPP).

Em relação às variáveis clínicas foram obtidas: tempo de uso (em dias) de assistência respiratória invasiva (VM) e não invasiva (pressão positiva contínua de vias aéreas, CPAP); episódios de taquicardia associados aos uso de cafeína (definida como frequência cardíaca em repouso de 182 batimentos por minuto, excluída outras causas e sugerido em prontuário como efeito da cafeína); número de episódios de distúrbios gastrointestinais compreendidas como sinais de intolerância alimentar (regurgitação, resíduo gástrico lácteo, resíduo gástrico borráceo, resíduo gástrico bilioso ou presença de resíduo gástrico em circuito); presença de comorbidades: como Enterocolite Necrosante (com perfuração intestinal, segundo classificação de Bell⁹, Displasia Broncopulmonar (definida como a necessidade de oxigênio com 36 semanas de IG corrigida, forma moderada/grave¹⁰; e Retinopatia da Prematuridade (ROP) - em qualquer grau, confirmada pelo exame do oftalmologista; tempo de internamento (em dias), idade na alta.

Para a triagem de Doença Metabólica Óssea da Prematuridade (DMOP), foi seguido o protocolo institucional que preconiza o rastreamento através do acompanhamento de cálcio iônico, fósforo sérico e fosfatase alcalina (FAL) dosadas às quatro semanas de idade. Foram considerados sugestivos de DMOP os parâmetros de rastreamento: níveis séricos de fósforo

inferiores a 4 mg/dL, níveis séricos de FAL superiores a 500 UI com tendência de aumento, e cálcio normal ou baixo¹¹.

No tocante ao uso do citrato de cafeína foram avaliados: a dosagem de uso médio (mg/kg/dia), o tempo de início de uso (precoce, \leq 48 horas de vida ou tardio, $>$ de 48 horas de vida) e a duração de uso (dias). No presente estudo, a avaliação concentrou-se na dose prescrita conforme a indicação médica, uma vez que a dosagem cumulativa dos níveis séricos de cafeína não estava incluída no protocolo da instituição. Todas as crianças que receberam indicação para o uso de cafeína receberam uma “dose de ataque” de 20 mg/kg no primeiro dia, iniciando a dose de manutenção após 24 horas da administração da dose de ataque, e com duração até que houvesse a ausência de episódios de apneia por pelo menos 8 dias.

Quando avaliadas dosagens de manutenção, foram identificadas três dosagens diferentes prescritas: 5mg/kg/dia, 8mg/kg/dia ou 10mg/kg/dia. Desta forma, foram estratificados dois grupos para comparação: grupo 1, incluindo aqueles RN que fizeram uso de citrato de cafeína em dose igual a 5mg/kg/dia; e grupo 2, incluindo os RN que receberam dosagem \geq 5,1 mg/Kg até 10mg/Kg/dia, administrados por via intravenosa ou oral, em dose única ao dia. Durante todo o período de estudo, foi usada a mesma marca farmacêutica de cafeína para administração intravenosa e dosagens orais para todos os participantes.

As variáveis consideradas na avaliação do crescimento foram: peso, comprimento e perímetro cefálico. Estas medidas são realizadas por equipe de enfermagem treinada seguindo os protocolos de aferição de medidas antropométricas conforme padrões vigentes. O peso foi avaliado em diversos marcos temporais: PN, peso no início do uso do citrato de cafeína, peso a cada 7 dias de internamento, peso no último dia de uso da cafeína, peso na alta, peso no dia em que houve a recuperação do peso ao nascer. Quanto ao comprimento e perímetro cefálico, além das medidas ao nascer (CN e PCN, respectivamente), foi realizado o acompanhamento semanal das medidas.

A caracterização do estado nutricional do momento do nascimento foi realizada a partir do cálculo dos índices antropométricos em escore Z de peso, perímetro cefálico e comprimento de acordo com sexo e IG. Considerando as crianças nascidas a partir de 27 semanas, os índices foram calculados a partir das curvas de referência do Consórcio Intergrowth-21st¹² por meio do software Intergrowth-21st, versão 1.0.5830.27827 de 2014 calculados eletronicamente usando o gerador: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt/ManualEntry>. Quando os nascidos foram menores de 26 semanas e 6 dias, os índices antropométricos foram calculados a partir das curvas

de referência de Fenton 2013, eletronicamente usando o gerador: <https://www.ucalgary.ca/resource/preterm-growth-chart/calculators>.

Durante a etapa de acompanhamento, as medidas do peso, comprimento e perímetro cefálico foram avaliadas através das curvas de referência de crescimento de Fenton¹³ até que todos atingissem a IG de 27 semanas; posteriormente, todos seguiram em única avaliação através da curva de referência do Consórcio Intergrowth-21st¹².

A classificação do estado nutricional neonatal foi realizada através de adaptação dos indicadores sugeridos por Goldberg e colaboradores¹⁴. Em metodologia semelhante à utilizada pela Academia de Nutrição e Dietética e pela Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral, Goldberg e colaboradores¹⁴ estabeleceram critérios para identificação da desnutrição na população pediátrica. Recomendaram a utilização de índices antropométricos divididos entre indicadores primários que requerem apenas um tipo de indicador e indicadores primários que requerem mais de 1 indicador para realizar o diagnóstico de desnutrição. Para os indicadores primários que requerem apenas 1 indicador e podem ser utilizados de forma isolada definiram: Declínio do Escore Z de peso para idade (P/I), velocidade de ganho de peso (VGP) e Ingestão de nutrientes; e para indicadores primários que requerem mais de um indicador associado para realizar o diagnóstico de desnutrição selecionaram: Dias para recuperação do peso ao nascer, declínio do escore Z de comprimento/ idade (C/I), velocidade de crescimento linear¹⁴.

De forma adaptada, utilizamos neste estudo os indicadores primários: Declínio do escore Z de peso para idade (P/I), Ingestão de nutrientes e velocidade de ganho de peso (VGP, em g/kg/dia), Dias para recuperação do PN e declínio do escore Z de comprimento/ idade (C/I). Para as medidas de peso, houve a avaliação da diferença do escore Z em dois momentos: a) escore Z de P/I no período de tratamento com cafeína (realizando a diferença entre o escore Z de peso no último dia de tratamento com cafeína e o Z escore do peso inicial do tratamento com a cafeína); e b) avaliação do escore Z de P/I na alta (realizando a diferença entre o escore Z de peso na alta e o Z escore do PN). Também foram calculadas as diferenças do escore Z para o indicador comprimento para idade (C/I) e perímetro cefálico para idade (PC/I), realizando a diferença entre as medidas de comprimento e perímetro cefálico no final do tratamento com a cafeína e ao nascimento.

A velocidade de crescimento dos prematuros foi calculada através da equação recomenda para o cálculo da velocidade de ganho de peso (VGP) média. Foi considerado o período de 5 a 7 dias no mínimo e foi expressa em gramas por quilograma de peso corporal por

dia (g/kg/dia)¹⁴. O registro da VGP a partir da data de recuperação do PN foi utilizado uma vez que, até este período, cerca de 14% da perda média de peso corporal fisiológico é relatada em neonatos prematuros na primeira semana de vida e então começa a se recuperar durante a segunda semana de vida¹⁴. Neste estudo não calculamos a velocidade de crescimento linear pois utilizamos as curvas do Consórcio Intergrowth-21st¹² para o acompanhamento.

O tipo de suporte nutricional implementado foi obtido da prescrição médica e registro de ingestão alimentar presente em balanço hídrico e controle de sinais vitais (indicando tipo e volume de dieta infundida / ingerida) realizado nas 24 horas do internamento. No prontuário eletrônico foram coletadas informações complementares: via de alimentação: nutrição parenteral (NP), nutrição enteral (NE) ou ambas, tempo de NP exclusiva (em dias), número de dias para atingir a taxa calórica plena, tipo de dieta (Leite materno exclusivo, fórmula artificial exclusiva, aleitamento misto). A via de dieta, tipo e volume seguiam a prescrição médica.

O hospital seguia como protocolo o início de alimentação tão logo possível, considerando as condições clínicas após o nascimento. Após o início da NP com o objetivo de atender as demandas nutricionais elevadas, gradualmente foi realizado a transição para a NE. Essa transição foi interrompida quando a ingestão enteral atingiu 120ml/kg/dia. A alimentação enteral preferencial sempre foi o LM da própria mãe (cru), visto que o hospital não possui banco de leite humano. Quando o volume de NE atingiu o volume em torno de 80 a 100 ml/kg/dia, o leite materno foi aditivado com Human Milk Fortifier® (Nestlé Belgilux SA, Bruxelas, Bélgica), conforme diluição do fabricante e na ausência de leite materno foi utilizado a fórmula infantil específica desenvolvida para prematuros.

A avaliação de energia, proteína, cálcio (Ca), fósforo (P) e volume infundidos e prescritos foi realizada através do cálculo da dieta recebida diariamente (somando-se valores de nutrição parenteral e dieta enteral quando utilizada as duas vias) seguido de média durante todo o período de internamento.

Os dados foram analisados utilizando o STATA versão 16.1. Estatísticas descritivas foram calculadas para variáveis categóricas e apresentadas como frequências absolutas e porcentagens. Para comparar as proporções entre os grupos de estudo, foi realizado o teste Qui-quadrado, ou o teste Exato de Fisher quando as premissas para o primeiro não eram atingidas. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo de confiança (IC). O teste T de Student foi realizado para comparação de médias de dois grupos, enquanto o teste de Mann-Whitney foi realizado para testes com variáveis não paramétricas. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Para determinar a associação entre os fatores dependentes (ou desfechos) (variação de escore Z dos índices antropométricos - P/I, C/I e PC/I) e a dose de cafeína (variável independente ou preditora), foi aplicada a análise de regressão linear para cada um dos índices antropométricos avaliados. As variáveis de ajuste incluídas nos modelos foram determinadas pela literatura¹⁵, a saber: PN, IG ao nascer, tempo de VM em dias, uso da cafeína em dias, número de dias para atingir TNE plena e número de dias em TNP. A análise de regressão linear multivariada foi então realizada para investigar como as variáveis escolhidas em conjunto afetaram a variável dependente.

Em concordância com a Resolução n. ° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP), do Hospital Português da Bahia, sob o número 5.838.300 em dezembro de 2022.

RESULTADOS

Entre os RN prematuros que cursaram com apneia e receberam indicação de tratamento com cafeína (por via venosa ou oral), foram inicialmente incluídas no estudo 59 crianças. Durante o período de acompanhamento, no entanto, cinco crianças foram excluídas devido ao óbito antes de completarem o período mínimo de 7 dias de tratamento; um paciente precisou passar por procedimento cirúrgico de urgência; e outro foi transferido para outra unidade de internamento. Dessa forma, 52 crianças satisfizeram os critérios estabelecidos para a participação completa no estudo.

Com relação ao uso da dose de manutenção do citrato de cafeína, observou-se a seguinte distribuição: 30 crianças utilizaram a dosagem de 5 mg/kg/dia, representando o grupo 1; e 22 crianças utilizaram a dosagem de 8 ou 10 mg/kg/dia, representando o grupo 2. Cabe destacar que, no grupo 2, apenas uma criança utilizou a dosagem de 10 mg/kg/dia.

As características clínicas e demográficas de recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com cafeína foram apresentadas na tabela 1.

Quanto ao sexo, 51,9% da amostra era composta por RN do sexo feminino, sendo 46,67% dos RN no grupo 1 e 50% dos RN no grupo 2 ($p = 0,81$). A mediana da IG ao nascimento foi similar entre os grupos de cafeína, em que os RN do grupo 1, nasceram com mediana de 31,14 semanas gestacionais (SG) e o grupo 2 com 31,29 SG ($p = 0,75$).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.

Características	Grupos cafeína		p valor
	Grupo 1 (n =30)	Grupo 2 (n =22)	
Sexo			0,81
feminino	14 (46,67%)	11 (50%)	
masculino	16 (53,33%)	11 (50%)	
IG ao nascer (semanas)	31,14 (29,57-32,41)	31,29 (28,86-32,87)	0,75
Classificação da prematuridade (semanas)			0,43
Tardio (IG 34-36 semanas)	4 (13,33%)	0 (0%)	
Moderado (IG 33-32 semanas)	10 (33,33%)	9 (40,91%)	
Muito pré-termo (IG 31-28 semanas)	10 (33,33%)	8 (36,36%)	
Extremo (IG <28 semanas)	6 (20%)	5 (22,73%)	
Peso ao nascer (Kg)	1,434 (± 0,496)	1,444 (± 0,519)	0,94
Classificação do peso ao nascer (g)			0,60
Adequado (>2500g)	0 (0%)	1 (4,55%)	
Baixo peso (1500g a 2500g)	15 (50%)	8 (36,36%)	
Muito baixo peso (1000g a 1500g)	7 (23,33%)	7 (31,82%)	
Extremo baixo peso (<1000g)	8 (26,67%)	6 (27,27%)	
Tipo de parto			1,00
vaginal	4 (13,33%)	2 (9,09%)	
cesáreo	26 (86,67%)	20 (90,91%)	
Complicações maternas			
Corioamnionite	2 (6,7%)	1 (4,5%)	1,00
DHEG (HAS/Pré eclâmpsia/Eclâmpsia)	7 (23,3%)	7 (31,58%)	0,50
DMG	3 (10%)	4 (18,2%)	0,44
Complicações fetais			
Ventilação mecânica (VPP, VM)	18 (60%)	13 (59,03%)	0,95
TPP	14 (28,28%)	15 (68,18%)	0,16
Oligodramnia	8 (26,67%)	4 (18,18%)	0,53
APGAR			
1º minuto	6,03 (± 2,35)	6,7 (± 2,04)	0,25
5º minuto	7,86 (± 1,59)	8,31 (± 1,24)	0,27
Uso antenatal de corticoide	8 (28,57%)	7 (36,36%)	0,56
Ventilação mecânica no 1º dia de vida	8 (80%)	7 (100%)	0,48
Tempo de VM (dias)	9,5 (1,3 - 56,0)	3,5 (1 - 60)	0,55
Tempo de CPAP (dias)	5,5 (3- 16,3)	7 (1,3- 11,2)	0,68
Tempo de início de cafeína			0,72
precoce (<48horas)	19 (63,33%)	15 (68,18%)	
tardio (> 48horas)	11 (36,67%)	7 (31,82%)	
Tempo de uso de cafeína (dias)	17,5 (14 -23,87)	20 (15,8 -35,55)	0,66
Tempo de internamento (dias)	35,5 (25- 49,61)	38,5 (24,93-66,13)	0,34

Fonte: elaborada pelos autores

DHEG: Doença hipertensiva específica da gravidez, DMG: Diabetes mellitus gestacional, VPP: Ventilação por pressão positiva, VM ventilação mecânica invasiva, TPP: trabalho de parto prematuro.

Grupo 1: dose 5mg/Kg/dia e Grupo 2 dose: > 5 a 10mg/Kg/dia .Dados expressos em média ± DP, mediana (intervalo de confiança) ou frequência (percentual)

Quanto a classificação da prematuridade, o grupo 1 era composto pela mesma proporção de RN de prematuridade moderada (33,33%) e muito prematuro (33,33%); enquanto no grupo 2, 40,91% dos RN eram classificados como prematuros moderados, compreendendo a faixa de 32 a 33 SG em ambos os grupos (p = 0,43).

A média do peso ao nascer também foi semelhante entre os grupos (1,434 kg para o grupo 1 e 1,444 kg para o grupo 2, $p = 0,94$). Com relação a classificação do peso ao nascer, observa-se que, em ambos os grupos, os RN nasceram com baixo peso (PN entre 1500g e 2500g), sendo que esta categoria representou metade das crianças do grupo 1 e 36,36% do grupo 2. Os escores de APGAR no 1º e 5º minuto foram ligeiramente maiores no grupo 2, mas sem diferença significativa ($p = 0,25$ e $p = 0,27$, respectivamente).

Tabela 2. Comparativo dos desfechos e efeitos indesejáveis apresentados pelos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.

Características	Grupos cafeína		p valor
	Grupo 1 (n =30)	Grupo 2 (n =22)	
ROP	3 (10%)	5 (22,73%)	0,26
ECN	0	4 (18,2%)	0,03*
DBP	4 (13,33%)	2 (9,09%)	1
Episódios de Taquicardia	0	3 (13,64%)	0,07
Desordens Gastrointestinais			
Regurgitação	19 (63,33%)	14 (63,64%)	0,98
Resíduo gástrico (Borráceo, lácteo e bilioso)	10 (33,33%)	4 (18,18%)	0,34
Distensão abdominal	10 (33,33%)	3 (13,64%)	0,19
Alteração do padrão de dejeções	4 (13,33%)	4 (18,18%)	0,71
Bioquímicos			
Cálcio iônico	1,38 (1,34-1,43)	1,35 (1,30-1,40)	0,33
Fósforo sérico	7 (6,26-7,77)	7,06 (6,20-7,45)	0,61
Fosfatase alcalina	240,86 (\pm 118,96)	273,8 (\pm 76,8)	0,29

Fonte: Elaborado pelos autores. ROP: Retinopatia da prematuridade, ECN: Enterocolite necrosante, DBP:

Displasia broncopulmonar

Grupo 1: dose 5mg/Kg/dia e Grupo 2: dose > 5 a 10mg/Kg/dia. Dados expressos em média \pm DP, mediana (intervalo de confiança) ou frequência (percentual)

* significância estatística

Quanto ao tipo de parto, em ambos os grupos, a maioria dos prematuros nasceu via cesariana (86,67% do grupo 1 vs. 90,91% do grupo 2, $p = 1,0$). A DHEG foi a complicação materna mais prevalente em ambos os grupos, atingindo 23,3% do grupo 1 e 31,58% do grupo 2 ($p=0,50$). Enquanto 60% dos RN do grupo 1 apresentaram VPP como complicação fetal, o grupo 2 teve a TPP como complicação mais prevalente (68,18%).

Com relação as características clínicas, houve maior tendência a um tempo menor de uso de VM no grupo 2 (3,5 dias no grupo 2 vs. 9,5 dias no grupo de 1), e maior tempo de internamento no grupo 2 (38,5 dias no grupo 2 vs. 35,5 dias para o grupo 1, $p=0,55$). O uso antenatal de corticoide foi ligeiramente maior no grupo 2 (36,36%) em comparação com o grupo 1 (28,57%), embora essa diferença não seja estatisticamente significativa ($p = 0,56$).

Ao analisar os desfechos e efeitos indesejáveis apresentados pelos RN prematuros expostos ao tratamento com a cafeína, verificou-se que a prevalência de ROP (13,33% vs. 9,09%, $p = 1$) e DBP (10% vs 22,73%, $p = 0,26$) foi similar entre os grupos. A incidência de ECN foi significativamente maior no grupo 2 (18,2%) em comparação ao grupo 1 (0%) ($p=0,03$). Além disso, o grupo 2 apresentou uma maior prevalência de ROP (22,73% vs. 10%) e episódios de taquicardia (13,64% vs. 0%), ainda que essas diferenças não tenham atingido significância estatística ($p = 0,26$ e $p = 0,07$, respectivamente) (Tabela 2). As desordens gastrointestinais foram similares para ambos os grupos, porém o grupo 1 apresentou maiores prevalências em comparação ao grupo 2. A regurgitação ocorreu com 19 casos (63,33%) no Grupo 1 e 14 casos (63,64%) no Grupo 2 ($p = 0,98$). O resíduo gástrico foi registrado em 10 casos (33,33%) no Grupo 1, e em 4 casos (18,18%) no Grupo 2 ($p = 0,34$). A distensão abdominal foi observada em 10 casos (33,33%) no Grupo 1 e em 3 casos (13,64%) no Grupo 2 ($p = 0,19$). Com relação aos parâmetros bioquímicos, a FAL apresentou médias de 240,86 ($\pm 118,96$) no Grupo 1, enquanto no grupo 2 a média foi 273,8 ($\pm 76,8$) ($p = 0,29$), enquanto os demais parâmetros não diferiram entre os grupos (Tabela 2).

A Tabela 3 descreve as características da terapia nutricional no período de tratamento com a cafeína. Observa-se uma distribuição similar entre os grupos 1 e 2 de cafeína, com a maioria dos prematuros sendo classificados como alto risco nutricional ($p = 0,61$). Com relação à nutrição parenteral (NPP/NPT), o grupo 1 (menor dose de cafeína) apresentou uma frequência de utilização de 60%, enquanto no grupo 2 esse percentual foi de 50% ($p = 0,47$). O tempo médio de uso de NPT e a prevalência de uso de aminoácidos nas primeiras 24 horas de vida foi similar entre os grupos ($p = 0,97$). O uso exclusivo de NE foi menor no grupo 1, com mediana de 7 dias, enquanto o grupo 2 apresentou mediana de 11,5 dias ($p = 0,63$). O tempo para atingir TNE plena foi semelhante entre os grupos ($p = 0,94$), com mediana de 12 dias para o grupo 1 (5mg/kg/dia) e 11 dias para o grupo 2 (dose 5 a 10mg/kg/dia) ($p=0,94$).

No grupo 2, observa-se maior adesão as metas de volume de dieta planejada. Quando comparado volume infundido e prescrito, observa-se taxa de 98% no período ao longo do internamento, em relação ao grupo 1, com proporção de 92,88% ($p=0,82$).

Ao longo do internamento foi possível observar menor frequência de uso de LM exclusivo entre as crianças de ambos os grupos, contudo o grupo 1 apresentou proporção 3x menor que o grupo 2 (6,67% vs 22,73%) ($p=0,33$).

Tabela 3. Características da terapia nutricional instituída nos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.

Características	Grupos cafeína		p valor
	Grupo 1 (n =30)	Grupo 2 (n =22)	
Uso de NPP/NPT	18 (60%)	11(50%)	0,47
Tempo de uso de NPP/NPT (dias)	3,5 (0-6)	2,5 (0-8)	0,97
Uso de Aminoácidos nas primeiras 24horas	10 (33,33%)	9 (40,91%)	0,58
Uso de NE exclusiva (dias)	7 (3,12-14)	11,5 (2,79-20,69)	0,63
Tempo para atingir NE plena (dias)	12 (9,69-14,3)	11 (8-16,06)	0,94
Tipo de Alimentação (%)			0,33
Leite materno exclusivo (cru, fortificado)	2 (6,67%)	5 (22,73%)	
Leite artificial exclusivo	3 (10%)	1 (4,55%)	
Aleitamento Misto	24 (80%)	16 (72,73%)	
Volume Infundido X prescrito	92,88% (84,39-101,95%)	98% (97,95-100%)	0,82
Leite materno (cru, fortificado) *	63,96% (27,46 - 82,77%)	70,38% (54,35 - 89,33%)	0,81
Leite artificial *	30,99% (13,08%- 67,03%)	29,62% (10,67%- 45,65%)	0,19
Consumo			
Taxa calórica (Kcal/kg/dia)	105,17 (95,90- 114,88)	110,23 (93,03-119,85)	0,42
Taxa proteica (g/kg/dia)	3,83 (3,55-4,12)	3,98 (3,22-4,31)	0,84
Cálcio infundido (mg/kg/dia)	129,48 (116,05-149,87)	138,79 (125,61-144,92)	0,87
Fósforo infundido (mg/kg/dia)	81,51 (70,85- 87,21)	82,22 (75-84-88,68)	0,84

Fonte: dados de pesquisa

Grupo 1: dose 5mg/Kg/dia e Grupo 2: dose: > 5 a 10mg/Kg/dia.

Dados expressos em média ± DP, mediana (intervalo de confiança) ou frequência (percentual)

P/I= peso para idade, C/I= comprimento para idade e PC/I= perímetro cefálico para idade.

* Valores percentuais de distribuição de tipo de aleitamento ao longo do internamento.

O consumo mediano de LM ao longo do internamento foi de 70,38% no grupo 2, vs 63,96% no grupo 1 (p = 0,82). No grupo 2, observa-se que as crianças que receberam a menor quantidade de LM apresentaram, no mínimo, 54,35% do volume total de LM consumido. Na análise de consumo de nutrientes, observou-se que a taxa calórica média do grupo 1 foi menor do que a média do grupo 2 (105,17 Kcal/kg/dia vs. 110,23 Kcal/kg/dia (p = 0,42). Quanto à taxa proteica, os valores médios foram de 3,83 g/kg/dia no grupo 1 e 3,98 g/kg/dia no grupo 2 (p = 0,84). No que diz respeito aos micronutrientes, a média de cálcio infundido foi de 129,48 mg/kg/dia (IC: 116,05-149,87) no grupo 1 e 138,79 mg/kg/dia (IC: 125,61-144,92) no grupo de 2 (p=0,87). Já para o fósforo infundido, os valores médios foram de 81,51 mg/kg/dia (IC: 70,85-87,21) e 82,22 mg/kg/dia (IC:75,0-88,68), respectivamente (p = 0,84).

A Tabela 4 apresenta os indicadores do estado nutricional, conforme adaptados da metodologia de Goldberg et al.¹⁴. Considerando os indicadores que podem ser avaliados de forma isolada, o grupo 2 apresentou tendência de maior declínio no escore Z tanto para o Peso/Idade (P/I) no curso do tratamento com a cafeína (p = 0,12) quanto para o escore Z de P/I entre a alta e o peso ao nascer (p = 0,09).

Tabela 4. Classificação dos Indicadores do estado nutricional dos recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal

	Grupos cafeína		p valor
	Grupo 1 (n =30)	Grupo 2 (n =22)	
INDICADORES ISOLADOS			
Diferença de Escore Z Peso/Idade (CAF) **	-0,81 (± 0,63)	-1,02 (± 0,65)	0,12
<i>Classificação da Desnutrição (CAF) ****</i>			0,81
Adequação/déficit tolerável	15 (50%)	9 (40,9%)	
Desnutrição leve	2 (6,7%)	3 (13,6%)	
Desnutrição moderada	12 (40%)	8 (36,4%)	
Desnutrição grave	1 (3,3%)	2 (9,1%)	
Diferença de Z score P/I (Alta)***	-0,62 (-0,72 a -0,41)	-0,89 (-1,16 a -0,52)	0,09
<i>Transição do Indicador de P/I na alta****</i>			0,27
Recuperação do indicador	12 (40%)	5 (22,71%)	
Manutenção do indicador	15 (50%)	12 (54,57%)	
Piora do indicador	3 (10%)	5 (22,71%)	
VGP (g/Kg/dia)	16,01 (± 5,26)	14,15 (± 5,79)	0,11
INDICADORES ASSOCIADOS			
Dias para recuperar peso ao nascer	13,16 (± 4,08)	12,45 (± 4,91)	0,28
Diferença de Z score de C/I	-0,41 (± 1,11)	-0,57 (± 0,78)	0,27
Diferença de Z score de PC/I	-1,21 (-1,42 a -0,68)	-1,41 (-2,07 a -1,18)	0,09

Fonte: dados de pesquisa

Grupo 1: dose 5mg/Kg/dia e Grupo 2: dose: > 5 a 10mg/Kg/dia.

Dados expressos em média ± DP, mediana (intervalo de confiança) ou frequência (percentual)

P/I= peso para idade, C/I= comprimento para idade e PC/I= perímetro cefálico para idade. CAF= uso de cafeína

Considerado declínio de P/I ao longo do internamento no tratamento com cafeína. *Declínio de P/I entre alta e peso ao nascer. **** Testes de comparação***** Desnutrição no período de uso da cafeína. ***** Transição do indicador na alta.

Quanto à caracterização da desnutrição no período de tratamento com a cafeína, observamos que, quando somadas as prevalências de todos os tipos de desnutrição (leve, moderada e grave), o grupo 2 apresentou maior percentual de crianças desnutridas em comparação com o grupo 1 (59,1% vs 50% p = 0,81). Na análise de velocidade de ganho de peso (VGP) observou-se uma tendência de menor ganho no grupo 2 (p = 0,11).

Considerando os indicadores que só devem ser utilizados de forma associada na avaliação, observamos que os dias necessários para recuperar peso ao nascer foram similares entre os grupos, sendo ligeiramente maior no grupo 1 (13,16 ± 4,08) do que no grupo 2 (12,45 ± 4,91) (p=0,28). A diferença de escore Z para Comprimento/Idade não diferiu entre os grupos (p > 0,05), contudo no indicador perímetro cefálico/idade houve tendência de maior diferença no grupo 2 (p=0,09)

A tabela 5 apresenta a análise de regressão linear para determinar a associação entre os fatores independentes e a variável dependente relevante. Os resultados apresentados indicam que, para os parâmetros analisados, a exposição à cafeína não demonstrou uma relação significativa com as diferenças nos escores Z para peso/idade, comprimento/idade, e perímetro cefálico/idade em recém-nascidos prematuros.

Esses achados permanecem consistentes tanto para os coeficientes brutos quanto ajustados, após o controle das variáveis de confusão como sexo, peso ao nascer, idade gestacional ao nascer, tempo de uso de ventilação mecânica, tempo de uso de cafeína, número

Tabela 5. Coeficientes de regressão linear para recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com a cafeína em unidade de terapia intensiva neonatal.

Características	Bruto		Ajustado	
	Coeficiente β (95% IC)	p valor	Coeficiente β (95% IC)	p valor
Diferença de Z escore de Peso/Idade**	-0,21 (-0,57 - 0,15)	0,25	-0,34 (-1,66 - 0,98)	0,56
Diferença de Z score de C/I	-0,17 (-0,73 - 0,39)	0,54	0,68 (-0,45 - 1,81)	0,21
Diferença de Z score de PC/I	-0,47 (-1,10 - 0,15)	0,14	0,21 (-0,94 - 1,35)	0,6
Diferença de Z score P/I (PN até alta)***	-0,20 (-0,69 - 0,29)	0,41	-0,21 (-0,85 - 0,41)	0,45

Fonte: dados de pesquisa

Modelo ajustado por: sexo, Peso ao nascer, IG ao nascer, Dias de uso de VM, Dias de uso de cafeína, Dias para TNE plena e Dias de TNP.

de dias para alcançar a nutrição enteral plena e tempo de uso de nutrição parenteral total.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostram que, os prematuros do grupo 2, que receberam doses mais altas de cafeína, apresentaram uma incidência significativamente maior de enterocolite necrosante (ECN). Além disso, o grupo 2 também mostrou maior prevalência de ROP e episódios de taquicardia, maior consumo calórico e proteico, e maior consumo proporcional de LM, em comparação ao grupo 1. O grupo 1, por sua vez, apresentou maior prevalência de distúrbios gastrointestinais (regurgitação, resíduo gástrico, distensão abdominal e alteração do padrão de dejeções). Embora essas diferenças não sejam estatisticamente significativas, destaca-se a relevância clínica desses dados.

No tocante aos desfechos respiratórios, nesta coorte houve maior tendência a menor tempo de uso de ventilação mecânica no grupo de maior dose (com doses de ataque de 10–80 vs 10–30 mg/kg e dosagens de manutenção de 5–30 vs 2,5–10 mg/kg/dia). A metanálise

conduzida por Vliegenthart¹⁶ corrobora os dados da coorte ao identificar uma diminuição significativa na incidência falha de extubação (Risco relativo típico, RRT: 0,5, IC 95%: 0,37 a 0,70, $P = 0,0001$), com menor tempo de intubação nos lactentes que receberam doses mais elevadas de cafeína, menor tempo de oxigenoterapia (14,5 dias no grupo de maior dose vs 20 dias no grupo de menor dose $p=0,04$) e redução da DBP (RR 0,72, IC de 95% 0,54–0,97).

Está consolidado na literatura que o citrato de cafeína reduz os episódios de apneia por meio de sua atuação no sistema respiratório de prematuros ao estimular o centro respiratório medular. Este efeito é mediado pelo bloqueio dos receptores de adenosina, que resulta em uma maior sensibilidade ao CO₂ pelos quimiorreceptores e um aumento na força do diafragma e promove a liberação de catecolaminas, o que eleva o débito cardíaco e melhora a oxigenação¹⁷.

Em nossa coorte destaca-se que, em ambos os grupos, o tratamento foi realizado majoritariamente de forma precoce, ou seja, instituído com menos de 48 horas de vida. Este fato pode ter colaborado para não haver diferenças entre os grupos na prevalência de DBP, uma vez que a literatura afirma que o tratamento precoce também esteve associado a melhores resultados no cuidado respiratório, resultando em menor necessidade de suporte respiratório, subsequentemente menos DBP e o acompanhamento de longo prazo também mostrou melhores resultados de neurodesenvolvimento¹⁸.

A ECN apresentou maior prevalência no grupo de maior dose e todos iniciaram o tratamento com citrato de cafeína de forma precoce com menos de 24 horas de vida (dados não demonstrados em tabela). O estudo de Abdel e colaboradores¹⁷ identificaram que o fluxo sanguíneo na artéria mesentérica superior foi significativamente reduzido após a infusão do citrato de cafeína em dose de ataque de 20 mg/kg/dia, com duração por pelo menos 2 horas. Ozkan e colaboradores¹⁹ também evidenciaram que a prevalência de ECN no grupo de início precoce foi maior em comparação ao grupo de início tardio. Os autores concluíram que o tempo de início do tratamento precoce com cafeína pode afetar a saturação de oxigênio do tecido mesentérico e o tratamento com cafeína que começa nas primeiras 24 horas pode estar associado ao desenvolvimento de ECN¹⁹.

Quando avaliada a ocorrência de efeitos indesejáveis, a taquicardia apresentou uma tendência de maior frequência no grupo 2 (0% vs 13,64%, $p = 0,07$). Outros autores corroboram esses resultados, mostrando uma maior prevalência de taquicardia com o uso de doses mais elevadas de cafeína^{20,21}. No estudo de Chen e colaboradores²⁰, o grupo que recebeu alta dose (variação de 10–20 mg/kg/dia), cuja dosagem de 10 mg/kg/dia é equivalente à do nosso estudo,

apresentou uma maior incidência de taquicardia (RR 2,02, IC de 95% 1,30–3,12). Já o estudo de Rauf e colaboradores²¹, que incluiu doses de manutenção de 5 mg/kg/dia vs >5-10 mg/kg/dia, observou que apenas 7% da amostra recebeu a dose de 10 mg/kg/dia. No entanto, este estudo ainda apresentou uma taxa significativamente mais alta de efeitos adversos, incluindo uma maior frequência de taquicardia no grupo de alta dose >5-10 mg/kg/dia (dose equivalente no nosso estudo) em comparação ao grupo de baixa dose (25% vs 16%, p=0,013).

A maior ocorrência de taquicardia, pode ser justificada por sua ação antagonista dos receptores acoplados à proteína G da adenosina³ que inibe competitivamente a enzima AMPc-fosfodiesterase, (enzima que converte o AMP cíclico, AMPc, em sua forma não cíclica), permitindo assim que o AMPc se acumule no nível celular. O AMPc, por sua vez, ativa a proteína quinase-A para iniciar a fosforilação da glicose sintetizando certas enzimas. Assim, a cafeína estende e intensifica os efeitos da adrenalina e medicamentos semelhantes à adrenalina, bloqueando sua remoção^{3,22}. Consequentemente, a ingestão de cafeína resulta em aumento da frequência cardíaca, consumo de oxigênio e taxa metabólica.

Observou-se que o grupo 1, aquele que recebeu a menor dose, apresentou uma frequência aumentada de episódios de resíduo gástrico e distensão abdominal, o que pode ter impactado no volume de dieta infundido. Na literatura existe uma heterogeneidade quanto aos sinais e sintomas associados à intolerância alimentar. Rauf e colaboradores (2024)²¹ identificaram uma frequência significativamente maior de intolerância alimentar, hiponatremia e um tempo prolongado para recuperação do peso ao nascer, associados ao grupo que recebeu dose mais elevada de citrato de cafeína >5 - 10 mg/kg/dia.

Em uma coorte semelhante à nossa, Hussain e colaboradores²³ conduziram um estudo com 284 neonatos nascidos com IG \leq 36 semanas, os quais foram tratados com citrato de cafeína e distribuídos em grupos de acordo com diferentes doses de manutenção (grupo 1: dose padrão 5 mg/kg/dia, grupo 2 >5 a 7 mg/kg/dia e grupo 3 >7 mg/kg/dia). Observou-se que um número significativamente maior de neonatos no grupo de maior dose apresentou maior frequência de taquicardia (grupo 3: 35,7% vs grupo 1: 18% $P = 0,043$), taquipneia (grupo 3: 28,6% vs grupo 1: 9,98% $p = 0,005$), hiponatremia (grupo 3: 60,7% vs grupo 1: 16,9% $p = 0,011$), poliúria (grupo 3: 21,4% vs grupo 1: 6,6% $p=0,009$) e intolerância alimentar (grupo 3: 42,9% vs grupo 1: 6,6% $p < 0,001$). Estes efeitos podem influenciar adversamente a progressão da dieta enteral e a transição da dieta parenteral para a enteral.

No presente estudo, observou-se que o Grupo 1 apresentou prevalência aumentada de episódios de resíduo gástrico e distensão abdominal, além de maior necessidade e duração de uso de NP, resultando em menor tempo de uso de NE exclusiva e maior tempo para alcançar a TNE plena. Embora não tenha sido possível estabelecer uma relação causal - devido à natureza do estudo -, levanta-se a hipótese de que a prolongada utilização de NP possa estar associada às dificuldades na transição para a dieta enteral, possivelmente influenciadas por sintomas de intolerância alimentar. Esses sintomas podem ser atribuídos ao uso de cafeína ou ao maior volume e frequência no consumo de fórmulas infantis em detrimento do LM, ou a uma combinação desses fatores.

Neste estudo avaliou-se também o impacto das doses diárias de manutenção do tratamento com o citrato de cafeína nos parâmetros nutricionais, utilizando uma abordagem mais ampla e inovadora na identificação de desnutrição na população neonatal. Tal abordagem propôs a combinação entre a avaliação da ingestão nutricional, a diferença nos escores Z de peso e comprimento, velocidade de ganho de peso e dias necessários para recuperar o peso ao nascer, conforme proposto por Goldberg e colaboradores (2018)¹⁴. Esta abordagem tem enfoque na variedade dos métodos utilizados através de uma avaliação longitudinal.

Na avaliação qualitativa, destaca-se que o Grupo 2, além de apresentar uma maior frequência de crianças que foram alimentadas exclusivamente com LM, também consumiu proporcionalmente maior quantidade de LM, quando analisado o aleitamento misto. No Grupo 2, as crianças que consumiram menores quantidades de LM ainda estiveram expostas a, no mínimo, 54,35% do volume diário de sua dieta na forma de LM, podendo chegar até 89,33%.

Quando realizada avaliação da ingestão segundo metodologia adaptada de Goldberg et al (2018)¹⁴, foi observado que em ambos os grupos não houve diferença quanto aos dias consecutivos de ingestão de proteína/energia $\leq 75\%$ das necessidades estimadas, então realizamos a avaliação de ingestão confrontando com as recomendações mais atuais. A recomendação de energia atendeu de 83,39% a 100% das recomendações de energia e a proteína 100% das recomendações em todo o período do estudo. No entanto, observou-se que, em ambos os grupos, o valor energético esteve ligeiramente abaixo das recomendações da ESPGHAN que recomenda para energia de 115-140Kcal/Kg/dia²⁴. Ainda assim, o grupo 2 apresentou valores maiores de taxa calórica estando mais próximo das recomendações, do que o grupo 1. Quanto a ingestão de proteínas, ambos os grupos apresentaram boa adesão as recomendações preconizadas pela ESPGHAN, cuja recomendação é 3,5 a 4g/Kg/dia até 4,5 g/Kg/dia ^{24,25}.

Estudos observacionais corroboram nossos achados ao indicar que a ingestão frequentemente não atinge os níveis recomendados de nutrição parenteral em neonatos prematuros e a termo gravemente enfermos sendo um desafio persistente na prática clínica²⁵. A falha em atender essas necessidades nutricionais essenciais resulta em déficits cumulativos de energia e aminoácidos, associados a consequências adversas como ganho de peso inadequado, desenvolvimento neuronal comprometido e retinopatia da prematuridade^{26,27,28,29}. O avanço na alimentação enteral precocemente ainda é alvo de discussões na prática clínica em razão da incerteza quanto a tolerância a alimentação e pela preocupação com o desenvolvimento potencial da ECN. No entanto, estudos não tem mostrado um risco aumentado de ECN com o avanço mais rápido da alimentação²⁴.

Considerando os micronutrientes com papel importante para a mineralização óssea, observou-se que em ambos os grupos as ingestões de cálcio e fósforo estiveram alinhadas a recomendação mais atual. O aporte de cálcio atendeu cerca de 92,30% a 98,93% em média a recomendação da ESPGHAN²⁴, enquanto a ingestão de fósforo atendeu a 100% desta recomendação. A recomendação mais atual é que a ingestão de cálcio esteja na faixa de 3,5 a 5,0 mmol/Kg/dia, o que corresponde a 140,28 a 200,4 mg/kg/dia; e 2,2 a 3,7 mmol/Kg/dia de fósforo, correspondendo a faixa de 68,13 a 114,31 mg/kg/dia²⁴. O atendimento de mais de 90% desta recomendação para estes micronutrientes, tanto pela via parenteral quanto por via enteral, também pode explicar o fato de não encontrarmos nenhum caso de DMOP neste estudo. Todos os exames bioquímicos da triagem de DMOP se encontravam dentro dos parâmetros da normalidade.

No que diz respeito a avaliação de crescimento do RN pré-termo, reconhecemos que a ampla variabilidade metodológica nos estudos nutricionais e de crescimento apresenta um grande desafio para a determinação do padrão ideal de crescimento pós-natal para bebês prematuros extremos³⁰. Considerando que a perda de peso pós-natal é um fenômeno imediato após o parto, mesmo após a recuperação do peso ao nascer e o subsequente crescimento em paralelo à curva de crescimento, bebês prematuros extremos tendem a permanecer abaixo do percentil de peso ao nascer, o que pode resultar na classificação de alguns deles como apresentando restrição de crescimento. Portanto, recomenda-se que o monitoramento do crescimento imediato após o nascimento seja adotado para seguir a trajetória de desenvolvimento³².

Nesta coorte, os grupos são semelhantes quando se avalia o número de dias necessários para recuperar o peso ao nascer. De acordo com a metodologia adaptada de Goldberg et al.¹⁴ para caracterização de desnutrição leve, o tempo mínimo para que essa recuperação ocorra indicando um déficit leve, é de 15 dias. A variação máxima dos valores médios permite classificar os pacientes tanto no intervalo entre adequação quanto desnutrição leve em ambos os grupos. Segundo Goldberg et al.¹⁴, este indicador é um suporte importante na avaliação do estado nutricional, mas não é recomendado seu uso isolado para a definição do diagnóstico nutricional.

Os resultados obtidos neste estudo são consistentes com os achados de uma pesquisa recente que avaliou a eficácia e a segurança do citrato de cafeína para a prevenção da hipoxemia intermitente em bebês pré-termo tardios. O ensaio clínico randomizado, que envolveu 132 bebês divididos em cinco grupos, administrou diferentes doses de citrato de cafeína ou placebo até a idade corrigida para termo. Neste estudo, Oliphant e colaboradores (2023)³³ não observaram diferenças significativas entre os grupos de cafeína e placebo quanto à proporção de bebês que não recuperaram o peso ao nascer em 2 semanas ou na velocidade de ganho de peso.

Quando realizada a avaliação pelo parâmetro de VGP, observa-se tendência de menor VGP no grupo que recebeu doses maiores de citrato de cafeína (Grupo 2, $p = 0,11$), dado semelhante aos achados da coorte de Ahmed e colaboradores¹⁵. Os autores investigaram, por meio de uma coorte retrospectiva composta por 314 neonatos com idade gestacional ≤ 36 semanas, o impacto do citrato de cafeína na VGP diária de prematuros expostos a três regimes distintos. Os resultados indicaram que a exposição a doses diárias e cumulativas mais altas de cafeína (>5 a 7 mg/kg/dia e >7 mg/kg/dia) está associada a um menor ganho de peso médio pós-natal em comparação com a dose padrão de 5 mg/kg/dia. Os pesquisadores atribuíram tal achado aos efeitos catabólicos e às potencialidades do citrato de cafeína¹⁵.

Em outro recente estudo Hussain e colaboradores²³ ao avaliar a influência potencial da dose-resposta do citrato de cafeína no ganho de peso médio de neonatos prematuros também constatou que a exposição a doses diárias e cumulativas mais altas de cafeína está associada a menor ganho de peso pós-natal em neonatos prematuros do que as doses diárias padrão, corroborando nossos achados.

Cabe destacar, entretanto, que a avaliação da VGP apresenta algumas limitações. Diversos estudos têm definido que a taxa de crescimento neonatal adequada é comparável ao crescimento fetal e sugere taxa de 15 a 16 g/kg/dia, ou 25 a 35 g por dia quando o peso atinge 2.000g³¹. Contudo, alguns autores relatam que na prática, essa taxa pode subestimar o crescimento neonatal, pois não considera a mudança na velocidade de crescimento com o aumento da idade gestacional ao nascer e da idade pós-natal. Estudos demonstraram que um ganho de peso de 15 a 20 g/kg/dia foi insuficiente para prevenir o atraso no crescimento pós-natal, enquanto uma velocidade de crescimento de 20 a 30 g/kg/dia tem sido associada a melhores resultados do neurodesenvolvimento, redução da restrição de crescimento extrauterino e manutenção ou melhoria do escore z ao nascimento em recém-nascidos prematuros¹⁴. É neste contexto que Goldberg et al.¹⁴ propõem o uso de diversos parâmetros para compor a avaliação nutricional dos neonatos e rastrear a desnutrição nesta população.

Destacamos que no levantamento de estudos que investigaram o impacto do uso do citrato de cafeína nos parâmetros nutricionais, observamos que em geral, as medidas de peso, altura e perímetro cefálico são avaliadas de forma isoladas em detrimento da reunião de diversos parâmetros que podem compor o diagnóstico nutricional do neonato, bem como rastrear de forma mais assertiva a desnutrição nesta população. Sendo assim, avaliamos a diferença do indicador de P/I em dois momentos, no curso do tratamento com citrato de cafeína e na evolução no momento de alta. Evidenciamos que o grupo 2, apresentou a tendência de maior declínio de P/I, nos dois momentos e menor taxa de recuperação do diagnóstico nutricional inicial ($p > 0,05$). Tais achados são de grande relevância pois em nossa coorte 53,84% crianças correspondem ao perfil de risco, composta por crianças de muito baixo peso (<1500 g).

Considerando a avaliação do perímetro cefálico, Goldberg et al (2018)¹⁴ não recomendou esta medida como um indicador primário e independente de desnutrição. Contudo, ele destaca que a desaceleração no crescimento do perímetro cefálico (PC) pode indicar desnutrição moderada a severa, mas deve ser investigada além da ingestão inadequada de nutrientes, pois pode refletir condições relacionadas à imaturidade e ao tamanho reduzido ao nascer¹⁴. Para prematuros, o crescimento da cabeça após a alta pode ser um melhor preditor dos resultados cognitivos do que o crescimento durante a hospitalização¹⁴.

Desta forma, o PC foi incluído como indicador de suporte, para avaliação comparativa entre as medidas do nascimento e alta. Foi observada menor velocidade de aumento do PC no

grupo de 2, evidenciado pelo maior declínio no indicador de PC/I. O estudo de Oliphant e colaboradores³³ não encontrou diferenças significativas entre as doses de cafeína, mas identificou que a velocidade de ganho de perímetro cefálico foi significativamente menor no grupo de 5 mg/kg/dia em comparação com o placebo. Em relação ao comprimento, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na nossa amostra. Em contraste, o estudo de Oliphant et al.³³ revelou que bebês no grupo de 20 mg/kg/dia apresentaram escores z de comprimento significativamente menores em comparação ao placebo após 2 semanas.

Em nossa coorte, para detectar a desnutrição seguimos a recomendação de Goldberg e colaboradores¹⁴ apoiados na abordagem longitudinal que define o retardo de crescimento extrauterino (RCEU), quando a perda de peso for maior que um desvio padrão entre o nascimento e um dado *tempo t* em contrapartida a definição transversal que vinha sendo utilizada (se o peso estiver abaixo do 10º percentil em um dado tempo *t*).

Ao avaliar a prevalência de desnutrição ao longo do tratamento com a cafeína, observou-se maior predominância de desnutrição leve e moderada nos dois grupos. Contudo no grupo 2 houve maior declínio dos indicadores nutricionais P/I e PC/I durante no período de tratamento com a cafeína. Considerando o indicador de P/I na alta comparado do P/I do nascimento observa-se pior desempenho para recuperação do P/I no grupo 2 (grupo2: 22,71% vs grupo 1: 40%) e maior frequência de manutenção do estado nutricional (grupo 2: 54,75% vs grupo 1: 50%) e maior frequência de piora (grupo 2: 22,71% vs grupo 1: 10%). Desta forma, destacamos que, ao considerar todos os parâmetros do estado nutricional, o grupo 2 (em uso de maior dose) mesmo apresentando maior ocorrência de ECN e de taquicardia, menor frequência e uso de NP (que apresenta mais riscos quando comparada a NE), menor tempo para alcançar suas necessidades nutricionais plenas, ao mesmo tempo em que consumiu maior quantidade de LM e nutrientes (energia, proteína, cálcio e fósforo), este grupo apresentou piores indicadores nutricionais e maior frequência de desnutrição durante o uso do citrato de cafeína e pior desempenho de recuperação nutricional na alta.

Sendo assim, é essencial realizar o monitoramento nutricional desta população vulnerável desde o nascimento visando identificar precocemente os fatores de risco que podem potencialmente levar a agravos e desfechos nutricionais desfavoráveis. O acompanhamento contínuo destes parâmetros permite a implementação de intervenções oportunas no manejo nutricional a fim de potencializar o crescimento e propiciar desenvolvimento adequados,

visando não apenas a sobrevivência inicial, mas também a qualidade de vida a longo prazo dos destes sobreviventes.

A principal limitação deste estudo foi o tamanho relativamente pequeno da amostra. Apesar da coleta de dados ter sido realizada ao longo de aproximadamente 17 meses, o número de recém-nascidos que receberam tratamento com cafeína na unidade foi limitado, o que comprometeu o poder de análise dos resultados. Outras limitações incluíram a ausência de protocolo instituído para a avaliação das concentrações séricas de cafeína. Ademais, este grupo populacional é bastante heterogêneo e a falta de uniformidade nas metodologias para avaliação da desnutrição neste grupo dificulta nossa capacidade de comparação sendo fator limitante adicional. Adicionalmente, a natureza observacional do estudo implicou outras limitações inerentes ao seu desenho como a impossibilidade de estabelecer relações de causalidade e o viés de seleção.

CONCLUSÃO

A exposição à dose mais alta de cafeína nesta coorte esteve associada à ocorrência de enterocolite necrosante. Em relação aos parâmetros do estado nutricional avaliados, não foram identificadas diferenças significativas na maioria dos indicadores nutricionais analisados. No entanto, os achados têm relevância clínica, pois neonatos expostos à maior dose apresentaram uma tendência maior de declínio nos indicadores nutricionais Peso/Idade (P/I) e Perímetro Cefálico/Idade durante o tratamento com cafeína, além do pior desempenho na recuperação do P/I até a alta.

Embora a literatura atual sobre o uso de citrato de cafeína seja bastante extensa, cobrindo diversos desfechos clínicos o impacto potencial dos efeitos indesejáveis na terapia nutricional e nos indicadores nutricionais de crescimento ainda constitui uma lacuna no conhecimento. Sugerimos a realização de mais estudos clínicos, randomizados e controlados com amostras maiores e abordagens longitudinais para rastreamento da desnutrição em pacientes em uso prolongado de citrato de cafeína.

REFERÊNCIAS

- 1 Philip RK, et al. Caffeine treatment for apnea of prematurity and the influence on dose-dependent postnatal weight gain observed over 15 years. *J Caffeine Adenosine Res.* 2018;13(3):99–106.

- 2 Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(5):391–7.
- 3 Kumar L, Lipshultz SE. Caffeine and clinical outcomes in premature neonates. *Children*. 2019;6(11):118.
- 4 Puia-Dumitrescu M, et al. Dosing and safety of off-label use of caffeine citrate in premature infants. *J Pediatr*. 2019; 211:27-32.
- 5 Xu JL, Wang RQ, Chen DM. Comparison of caffeine citrate and aminophylline for treating primary apnea in premature infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chin J Contemp Pediatr*. 2014;16(11):1129–32.
- 6 Gounaris A. Theophylline and gastric emptying in very low birthweight neonates: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(4)
- 7 Gleason JL, et al. Association between maternal caffeine consumption and metabolism and neonatal anthropometry. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3)
- 8 Chacham S, et al. Metabolic bone disease in premature neonates: an unmet challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(4):332–9.
- 9 Bell MJ, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1–7.
- 10 Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2001;163:7.
- 11 Rayannavar A, Calabria AC. Screening for metabolic bone disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(1):16–22.
- 12 Villar J, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):681–91.
- 13 Fenton TR, Kim J. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
- 14 Goldberg DL, et al. Identifying malnutrition in preterm and neonatal populations: recommended indicators. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(9):1571–82.
- 15 Ahmed S, et al. Predictors for poor daily weight gain in preterm neonates exposed to different dose regimens of caffeine in ICU: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):401.
- 16 Vliegthart R, et al. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(6)
- 17 Abdel Wahed MA, et al. Effect of caffeine on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;32(3):357–61.
- 18 Sweet DG, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):1–21.

- 19 Ozkan H, et al. Effects of different onset times of early caffeine treatment on mesenteric tissue oxygenation and necrotizing enterocolitis: a prospective, randomized study. *Am J Perinatol.* 2021;40(01):20–9.
 - 20 Chen W, et al. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine.* 2018;97(42).
 - 21 Rauf S, et al. Association of caffeine daily dose with respiratory outcomes in preterm neonates: a retrospective cohort study. *Inquiry.* 2024;61(61):469580241248098.
 - 22 Rodak K, Kokot I, Kratz EM. Caffeine as a factor influencing the functioning of the human body—friend or foe? *Nutrients.* 2021;13(9):3088.
 - 23 Hussain I, et al. Dose-response study of caffeine on postnatal weight gain in premature neonates: a retrospective cohort study. *Dose-Response.* 2024;22(2):15593258241247185.
 - 24 Embleton ND, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): a position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):248–68.
 - 25 Moltu SJ, et al. Nutritional management of the critically ill neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;2(73):16–22.
 - 26 Lee SM, et al. Prediction of postnatal growth failure among very low birth weight infants. *Sci Rep.* 2018;8(1):4367.
 - 27 Baillat M, et al. Association of first-week nutrient intake and extrauterine growth restriction in moderately preterm infants: a regional population-based study. *Nutrients.* 2021;13(1):227.
 - 28 Hortensius LM, et al. Nutritional intake, white matter integrity, and neurodevelopment in extremely preterm born infants. *Nutrients.* 2021;13(10):3409.
 - 29 Osborn DA, et al. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(3).
 - 30 Brinkis R, et al. Nutrient intake with early progressive enteral feeding and growth of very low-birth-weight newborns. *Nutrients.* 2022;14(6):1181.
 - 31 Fenton TR, Chan HT, Madhu A, et al. Preterm infant growth velocity calculations: a systematic review. *Pediatrics.* 2017;139(3)
 - 32 Villar J, et al. The satisfactory growth and development at 2 years of age of the INTERGROWTH-21st Fetal Growth Standards cohort support its appropriateness for constructing international standards. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):841-54.
- Oliphant EA, et al. Caffeine to prevent intermittent hypoxaemia in late preterm infants: randomised controlled dosage trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107(2):106–13.