

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

GABRIELA SCHOLER TRINDADE

**MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DA CAFEÍNA EM RECÉM-NASCIDOS
PREMATUROS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Porto Alegre

2024

GABRIELA SCHOLER TRINDADE

**MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DA CAFEÍNA EM RECÉM-NASCIDOS
PREMATUROS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dra. Rita de Cássia dos Santos Silveira

Co-orientador: Prof. Dr. Renato Soibelman Procianny

Porto Alegre

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Trindade, Gabriela Scholer
MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DA CAFEÍNA EM
RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE / Gabriela Scholer Trindade. -- 2024.
78 f.
Orientadora: Rita de Cássia dos Santos Silveira.

Coorientador: Renato Soibermann Procianoy.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Prematuro. 2. Cafeína. 3. Revisão Sistemática.
I. Silveira, Rita de Cássia dos Santos, orient. II.
Procianoy, Renato Soibermann, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

GABRIELA SCHOLER TRINDADE

**MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DA CAFEÍNA EM RECÉM-NASCIDOS
PREMATUROS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Profa. Rita de Cássia dos Santos Silveira

Coorientador: Prof. Renato Soibelman Procianoy

Porto Alegre, 25 de Janeiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Professora Dra. Clarissa Gutierrez Carvalho
Departamento de Pediatria / PPGSCA / Universidade Federal do Rio grande do Sul

Professora Dr. Fabrizia Rennó Soderó
Departamento de Pediatria / Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor Dr. Maurício Obal Colvero
Departamento de Pediatria / Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

A meu querido Beto (*in memoriam*), que sempre me apoiou e acreditou no meu potencial. Foi meu incentivador e o principal responsável pelo início dessa jornada.

A minha orientadora Profa. Rita de Cássia Silveira, quem tenho como inspiração de dedicação e perseverança. Obrigada pela confiança, compreensão, oportunidades proporcionadas e sobretudo, pela parceria no dia a dia de pesquisadora e na UTI neonatal.

Agradeço a meu coorientador Prof. Renato Procianoy por debater comigo em inúmeras reuniões ao longo desse ano. Agradeço por todo conhecimento que me transmitiu durante a minha formação como pediatra, neonatologista e pesquisadora.

Agradeço à Profa. e amiga Alícia Dornelles, quem me mostrou a possibilidade de me lançar com próprias asas no desafio que é uma metanálise e esteve presente dando suporte durante todo o processo.

A minha avó, que me apoiou de perto durante todos os meus desafios, sempre pronta para me escutar. A meus pais, por serem meu porto seguro e minha torcida em todos os momentos da vida.

A meu noivo, Luis por ser a melhor companhia em todas as situações, meu parceiro na vida e apoiador constante. A caminhada não seria fácil sem teu apoio e amor.

A meus pais, por serem meu porto seguro e minha torcida em todos os momentos da vida. A meus pais, por serem meu porto seguro e minha torcida em todos os momentos da vida.

Agradeço aos colegas e amigos da UTI neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial às parceiras de plantão pelas noites em claro, incentivo e parceria no trabalho e na pesquisa.

RESUMO

Introdução: A cafeína é usada na neonatologia há cerca de 50 anos para tratamento da apneia do prematuro. Vários estudos comprovaram o seu efeito positivo na ventilação e na redução de comorbidades associadas à prematuridade. A sua administração tem sido antecipada após a identificação de maiores benefícios quando usada precocemente. Contudo, a definição do melhor momento de administração ainda não é um consenso. **Objetivo:** Avaliar o momento ideal para a administração da cafeína em recém-nascidos pré-termo, identificando os seus efeitos e a sua segurança. **Métodos:** Revisão sistemática e metanálise para avaliar o melhor momento da administração da cafeína com buscas realizadas no PubMed, Embase, *Cochrane Library* (CENTRAL) e Clinical Trials. A pesquisa foi limitada até 07 de agosto de 2023. Dois pesquisadores independentes avaliaram os estudos quanto aos critérios de elegibilidade. Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelo animal. A revisão sistemática foi conduzida segundo a Colaboração Cochrane, e a metanálise conforme as diretrizes PRISMA. **Resultados:** Foram identificados um total de 452 artigos, sendo removidas 100 duplicatas. Foram removidos na triagem inicial 309 artigos, resultando em 49 artigos revisados detalhadamente conforme critérios previamente estabelecidos. Um total de 18 estudos, somando 76.998 pacientes, preencheram os critérios de elegibilidade. Os estudos foram divididos por subgrupos conforme momento de administração. Na administração da cafeína em termos de comparações gerais houve redução da retinopatia da prematuridade 0.71 [0.54, 0.93]), da necessidade de tratamento de persistência de canal arterial (OR 0.71 [0.55, 0.92]), de displasia broncopulmonar (OR 0.69 [0.59, 0.81]), do desfecho composto de displasia broncopulmonar ou óbito (OR 0.76 [0.66, 0.88]) e do tempo de ventilação mecânica invasiva (MD -4.95 [-6.89, -3.02]). Para o desfecho lesão cerebral grave foi encontrada diferença com administração de cafeína com 72 horas de vida (hv) (OR 0.67 [0.62, 0.74]) e 48hv (0.86 [0.79, 0.94]). **Conclusão:** O uso da cafeína tão precoce quanto 24 hv parece trazer inúmeros benefícios na redução da incidência de várias morbidades associadas aos pacientes prematuros. Nas comparações gerais, houve impacto na retinopatia da prematuridade, persistência de canal arterial, displasia broncopulmonar, displasia broncopulmonar ou óbito e tempo de ventilação mecânica invasiva, sendo que a maioria dos estudos iniciou cafeína tão precoce quanto mediana de 1 dia de vida.

Palavras-chave: Recém-Nascido Prematuro; Cafeína; Revisão Sistemática; Metanálise.

ABSTRACT

Introduction: Caffeine has been used in neonatology for around 50 years to treat apnea in premature infants. Several studies have proven its positive effect on ventilation and the reduction of comorbidities associated with prematurity. Its administration has been brought forward following the identification of greater benefits when used earlier. However, there is still no consensus on the best time to administer it. **Objective:** To assess the ideal time for caffeine administration in preterm newborns, identifying its effects and safety. **Methods:** Systematic review and meta-analysis on the best time to administer caffeine with searches carried out in PubMed, Embase, Cochrane Library (CENTRAL) and Clinical Trials. The search was limited to 07 August 2023. Two independent reviewers assessed the studies for eligibility criteria. In vitro or on animal model studies were excluded. The systematic review was conducted accordingly to the Cochrane Collaboration Group, and the meta-analysis accordingly to the PRISMA guidelines. **Results:** A total of 452 articles were identified and 100 duplicates were removed. 309 articles were selected, resulting in 49 articles analyzed in detail accordingly to the previously established criteria. A total of 18 studies, totaling 76.998 patients, met the eligibility criteria. The studies were divided into subgroups accordingly to administration time. In the overall comparisons regarding caffeine administration there were a reduction in retinopathy of prematurity (OR 0.71 [0.54, 0.93]), need for treatment of patent ductus arteriosus (OR 0.71 [0.55, 0.92]), bronchopulmonary dysplasia (OR 0.69 [0.59, 0.81]), composite outcome of bronchopulmonary dysplasia or death (OR 0.76 [0.66, 0.88]) and invasive mechanical ventilation time (MD -4.95 [-6.89, -3.02]). For the severe brain injury outcome, a difference was found with caffeine administration at 72 hours (h) of life (OR 0.67 [0.62, 0.74]) and 48h of life (0.86 [0.79, 0.94]). **Conclusions:** The use of caffeine from 24 hours of life seems to have numerous benefits in reducing the incidence of various morbidities associated with premature patients. In general comparisons, there was an impact on retinopathy of prematurity, patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia or death and invasive mechanical ventilation time, with most studies starting caffeine as earlier as a median of 1 day after birth.

Keywords: Premature Newborn; Caffeine; Systematic Review; Meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA com resultados da pesquisa.	32
Figura 2 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Retinopatia da Prematuridade.....	35
Figura 3 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce nas primeiras 24 horas de vida <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Retinopatia da Prematuridade.	36
Figura 4 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Persistência do Canal Arterial.	37
Figura 5 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Enterocolite Necrosante.	38
Figura 6 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Displasia Broncopulmonar.....	39
Figura 7 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce nas primeiras 24 horas de vida <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Displasia Broncopulmonar.	40
Figura 8 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Displasia Broncopulmonar ou Óbito.....	41
Figura 9 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Óbito.....	42
Figura 10 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Injúria Cerebral Grave.	43
Figura 11 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Necessidade de Ventilação Mecânica.	44
Figura 12 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Tempo da Ventilação Mecânica.....	45
Figura 13 – Resultados da Comparação Cafeína Precoce <i>versus</i> Cafeína Tardia. Desfecho: Tempo de Ventilação Mecânica não invasiva.	46

Figura 14 – Risco de Viés dos estudos incluídos avaliado pelo *ROBINS-I tool*. 48

Figura 15 – Risco de Viés dos estudos incluídos avaliado pelo *ROB2 tool*..... 48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pergunta estruturada para elaboração da revisão sistemática.....	28
Tabela 2 – Termos de busca nas bases de dados	29
Tabela 3 – Desfechos de Interesse e Número de Estudos com Critério de Exclusão	33
Tabela 4 – Principais características dos estudos incluídos.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

CAP	Caffeine for Apnea of Prematurity
DBP	Displasia Broncopulmonar
dv	Dias de vida
ECN	Enterocolite Necrosante
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
GABA	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>
hv	Horas de vida
HPIV	Hemorragia peri-intraventricular
IC	Intervalo de Confiança
IG	Idade Gestacional
IHPIV	Infarto Hemorrágico peri-intraventricular
LPV	Leucomalácia periventricular
MD	<i>Mean Difference</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
RN	Recém-nascido
ROP	Retinopatia da Prematuridade
RR	Risco relativo
PCA	Persistência do Canal Arterial
PMT	Prematuro
PN	Peso de Nascimento

PRISMA *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

UTIn Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

VM Ventilação Mecânica

VMNI Ventilação Mecânica não invasiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	PREMATURIDADE E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES	14
2.2	HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR E LEUCOMALÁCIA	15
2.3	DISPLASIA BRONCOPULMONAR	16
2.4	RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	18
2.5	ENTEROCOLITE NECROSANTE	19
2.6	PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL	20
2.7	APNEIA DA PREMATURIDADE	21
2.8	CAFEÍNA	21
2.9	MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DA CAFEÍNA	23
3	JUSTIFICATIVA	26
4	OBJETIVOS	27
4.1	OBJETIVO GERAL	27
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
5	METODOLOGIA	28
5.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	28
5.2	ESTRATÉGIAS DE BUSCA	29
5.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	29
5.4	EXTRAÇÃO DE DADOS	30
5.5	ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	30
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
6	RESULTADOS	32
6.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E CARACTERÍSTICAS	32
6.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	33
6.3	EFEITOS DAS INTERVENÇÕES	35
6.3.1	Retinopatia da Prematuridade	35
6.3.2	Canal Arterial Patente	36
6.3.3	Enterocolite Necrosante	38

6.3.4	Displasia Broncopulmonar.....	39
6.3.5	Displasia Broncopulmonar e/ou Óbito.....	41
6.3.6	Óbito	42
6.3.7	Injúria Cerebral Grave.....	43
6.3.8	Necessidade de Ventilação Mecânica	44
6.3.9	Tempo de Ventilação Mecânica	45
6.3.10	Tempo de Suporte Respiratório não Invasivo.....	46
6.4	ANÁLISE DE VIÉS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.	47
6.5	TABELAS A SEREM INCLUÍDAS COMO MATERIAL SUPLEMENTAR NO ARTIGO FINAL.	48
7	DISCUSSÃO	60
8	CONCLUSÃO	65
8.1	OBJETIVO ESPECÍFICO 1: DEFINIR QUAIS OS EFEITOS DE CADA MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DA CAFEÍNA.	65
8.2	OBJETIVO ESPECÍFICO 2: IDENTIFICAR QUAIS POTENCIAIS RISCOS DE CADA MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DA CAFEÍNA	65
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
	REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A cafeína é usada na neonatologia desde 1970, quando foi introduzida para o tratamento da apneia da prematuridade (ARANDA; TURMEN, 1979). Dentre as xantinas, a cafeína é a mais indicada por sua segurança, tendo menores efeitos colaterais, uma maior meia vida e janela terapêutica, sem necessidade de controle sérico (HENDERSON-SMART E STEER, 2009; HENDERSON-SMART, DE PAOLI E HAUGHTON, 2010; HENDERSON-SMART, STEER E HAUGHTON, 2010).

Desde então, inúmeros estudos comprovaram o seu efeito positivo na ventilação e na redução de comorbidades associadas à prematuridade. O seu uso se expandiu na prática clínica das Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIn), sendo usada também para redução da falha de ventilação não invasiva e para sucesso da extubação (HENDERSON-SMART, 2010; AMARO *et al.*, 2018).

O momento para o início da administração da cafeína foi mudando ao longo dos anos. Inicialmente, era administrada com cerca de 7 a 10 dias de vida, sendo direcionada para tratamento da apneia da prematuridade (DOBSON *et al.*, 2014). Conforme os efeitos positivos da administração precoce da cafeína foram sendo identificados, o momento de início foi sendo antecipado, sendo usada tão precoce quanto na primeira hora de vida em alguns protocolos e estudos (AGUAR *et al.*, 2014; KRIBS & HUMMLER, 2016). Poucos estudos mostram uma associação do uso da cafeína com o aumento de outras comorbidades neonatais, trazendo incertezas quanto ao benefício do seu uso precoce (MCPHERSON *et al.*, 2015).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PREMATURIDADE E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

Prematuridade é definida como todo nascimento ocorrido antes de 37 semanas completas de gestação. Prematuros apresentam maior risco de morbimortalidade, especialmente os recém-nascidos (RN) pré-termo. A prematuridade apresenta duas classificações: por idade gestacional (IG) e por peso de nascimento.

A classificação por PN apresenta as seguintes categorias: baixo peso de nascimento (PN<2500g), muito baixo peso de nascimento (PN<1500g), extremo baixo peso de nascimento (PN <1000g). A classificação por IG inclui: prematuro tardio (IG entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias), prematuro moderado (IG entre 32 semanas e 33 semanas e 6 dias), muito prematuro (IG < 32 semanas) e extremamente prematuro (IG<28 semanas).

O parto prematuro pode ocorrer de forma espontânea ou induzida por indicações obstétricas. Entre as causas do parto prematuro espontâneo estão infecção, descolamento de placenta, distensão uterina (múltiplas gestações) e ativação do parto por estresse fetal/materno. Partos prematuros prévios, idade materna e comorbidades maternas são os principais fatores de risco (ESPLIN *et al.*, 2008; GOLDENBERG *et al.*, 2008).

A incidência do parto prematuro é estimada em aproximadamente 10% no mundo. Em alguns locais como Europa fica em torno de 5%, enquanto em partes da África varia até 18%. Desses partos, 10% ocorrem entre 32 e 28 semanas e 5% com menos de 28 semanas.(WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2012) No Brasil, houve uma tendência de aumento de nascimentos prematuros a qual ficou em torno de 11% no período de 2005 a 2011 sendo considerada elevada quando comparada à dos países europeus, que registraram 8,7% de prematuridade (MATIJASEVICH *et al.*, 2013; CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019).

As taxas de mortalidade entre os prematuros são inversamente proporcionais ao PN e IG. Os extremamente prematuros têm a maior mortalidade com aproximadamente 25% de óbitos e os nascidos com $IG \leq 25$ semanas podem apresentar taxas de mortalidade de até 50% (TYSON *et al.*, 2008; BELL *et al.*, 2022). A maioria dos óbitos ocorre nos primeiros 28 dias de vida, com aproximadamente 50% ocorrendo nos primeiros 3 dias de vida nos prematuros de muito baixo peso. Para os

extremamente prematuros o risco de óbito é mais precoce, ocorrendo nas primeiras 24 horas de vida (hv), variando entre 40 e 50% (MOHAMED; NADA; ALY, 2010; PATEL *et al.*, 2015).

Além do maior risco de óbito, a imaturidade pode levar à disfunção em qualquer órgão ou sistema corporal, fazendo com que o prematuro possa sofrer de complicações a curto e longo prazo. Entre as principais complicações a curto prazo com maior morbidade estão as complicações cerebrais como hemorragia peri-intraventricular (HPIV); complicações respiratórias como apneia da prematuridade e displasia broncopulmonar (DBP); complicações cardiovasculares como persistência de canal arterial (PCA); retinopatia da prematuridade (ROP), enterocolite necrosante (ECN) (COSTELOE *et al.*, 2012; ANCEL *et al.*, 2015).

2.2 HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR E LEUCOMALÁCIA

A HPIV é uma causa importante de lesão cerebral nos prematuros. A incidência é inversamente proporcional à IG e é um problema importante com o aumento da sobrevivência dos pacientes extremamente prematuros ao longo dos anos. Mais pacientes extremamente prematuros tem sobrevivido com esta condução que impacta diretamente no neurodesenvolvimento (OWENS, 2005; KENET *et al.*, 2011; LAW *et al.*, 2021). A incidência de HPIV em prematuros com IG de 32 semanas é em torno de 15 a 25%, sendo a HPIV leve (grau I e II) a mais frequente. Em prematuros extremos a incidência de HPIV grave (grau III ou maior) pode chegar a 25% (BELTEMPO *et al.*, 2019; YEO *et al.*, 2020).

A HPIV ocorre na matriz germinativa, localizada entre núcleo caudado e o tálamo no nível no forame de Monro. A matriz germinativa é uma região altamente vascularizada e com alta celularidade de onde se originam neurônios e células da glia durante o desenvolvimento fetal. O sangramento é originado dessa rede capilar que tem uma permeabilidade aumentada quando sujeita a instabilidade hemodinâmica e outras condições que impactam a autorregulação cerebral, como hipoxemia, hipercarbica, hiperóxia e hipocarbia. A evolução do sangramento ocorre com rompimento da linha endimária se estendendo para o ventrículo lateral (INDER; PERLMAN; VOLPE, 2018).

O infarto hemorrágico peri-intraventricular (IHPIV) ocorre devido ao infarto causado pela drenagem venosa prejudicada da matriz branca após HPIV. Essa lesão mudou de denominação, sendo descrita previamente como HPIV grau IV e ainda

encontrada com esta denominação em muitas publicações (BASSAN, 2009). O IHPIV ocorre com maior frequência bilateralmente, envolvendo a área parietal e frontal do cérebro. Pode provocar, dependendo de sua localização, paralisia cerebral com déficits motores (por exemplo, hemiparesia espástica) e intelectuais (HAMRICK *et al.*, 2004; INDER; PERLMAN; VOLPE, 2018; CIZMECI *et al.*, 2020).

O diagnóstico dessas lesões é feito por ecografia transfontanelar que deve ser realizada rotineiramente em pacientes prematuros. A gravidade é baseada na extensão e localização da hemorragia e na presença de dilatação ventricular: grau I, sangramento confinado à matriz germinativa ou ocupando < 10% do ventrículo lateral; grau II, hemorragia ocupando 10 a 50 % do ventrículo lateral; grau III, ocupando mais de 50% do ventrículo lateral e é associada a dilatação ventricular; IHPIV (previamente chamado de HPIV grau IV), infarto hemorrágico da periventricular da substância branca ipsilateral a um grande sangramento (INDER; PERLMAN; VOLPE, 2018; BELTEMPO *et al.*, 2019). A ressonância magnética (RM) é um exame mais sensível que pode identificar outras lesões, porém não é a modalidade preferencial para diagnóstico inicial (PARODI *et al.*, 2015).

Pacientes com HPIV também tem risco de apresentar lesões de substância branca, que é diagnosticada na ecografia com aumento de ecogenicidade da substância branca periventricular, mas é mais comumente diagnosticada na RM. A leucomalácia periventricular (LPV) cística é a principal manifestação e mais frequentemente encontrada nos prematuros com IG < 28 semanas (HAMRICK *et al.*, 2004).

A dilatação ventricular e a LPV são as principais complicações a curto prazo da HPIV grave. A longo prazo, o déficit de neurodesenvolvimento é a principal sequela desses pacientes, podendo ocorrer em até 25% dos pacientes extremamente prematuros. As sequelas podem ocorrer com déficits cognitivos, motores, visuais ou auditivos com vários níveis de gravidade. O déficit de neurodesenvolvimento afeta a qualidade de vida de pacientes a longo prazo podendo limitar drasticamente a sua vida adulta. (LINSELL *et al.*, 2016; LAW *et al.*, 2021; REES *et al.*, 2022)

2.3 DISPLASIA BRONCOPULMONAR

A DBP é uma complicação respiratória mais tardia sendo definida como necessidade de oxigênio ou suporte ventilatório com IG corrigida (IGc) 36 semanas. Jensen e colaboradores em 2019 determinaram uma classificação por gravidade que

se mostrou melhor preditora de desfechos a longo prazo. A classificação é descrita da seguinte forma: DBP leve, necessidade de cânula de baixo fluxo nasal (<2L/minuto); DBP moderada, necessidade de suporte não invasivo ou cânula nasal com fluxo \geq 2l/minuto; DBP grave, necessidade de ventilação invasiva (JENSEN *et al.*, 2019).

A incidência da DBP é mais frequente quanto mais prematuro o paciente, chegando a cerca de 50 % nos pacientes com IG de 25 semanas (STOLL *et al.*, 2010). Uma coorte a partir dos dados da Vermont Oxford Network, usando a classificação de 2019, mostrou uma incidência de 37% de DBP leve a moderada e 4% de DBP grave (JENSEN *et al.*, 2021).

Assim, a prematuridade é o principal fator de risco. O pulmão imaturo apresenta árvore brônquica subdesenvolvida, com deficiência de surfactante, baixa complacência tornando-se é suscetível a lesão (BARALDI; FILIPPONE, 2007). A lesão pulmonar é induzida principalmente pela ventilação mecânica (VM), sendo causada, sobretudo, por volutrauma e barotrauma. A alta concentração de oxigênio também provoca lesão pulmonar através da produção de metabólitos citotóxicos levando a inflamação e injúria pulmonar (ALVIRA; MORTY, 2017).

A patogênese da DBP é multifatorial. A lesão pulmonar é provocada por inflamação, deficiência tardia do surfactante e angiogênese prejudicada (JENSEN; SCHMIDT, 2014). Os achados patológicos da DBP são associados à interrupção da fase canalicular ou sacular do desenvolvimento pulmonar levando redução do número de alvéolos, espessamento do septo interalveolar, desarranjo de tecido elástico e fibroso, dilatação de ductos e hiperdistensão alveolar, além de redução do calibre e hipertrofia do músculo liso das vias aéreas, atelectasias e espessamento capilar (BARALDI; FILIPPONE, 2007; MOURANI; ABMAN, 2013; ALVIRA; MORTY, 2017; THIBEAULT *et al.*, 2000).

A maioria dos pacientes melhora gradualmente em cerca de 4 meses após o diagnóstico da DBP. A função pulmonar se desenvolve com o crescimento permitindo a retirada do suporte ventilatório. Contudo, pacientes com DBP grave, que em sua maioria foram mais graves durante as primeiras semanas de vida com instabilidade clínica e grandes variações na saturação de oxigênio e episódios com necessidade de aumento de suporte ventilatório, podem ser dependentes de suporte ventilatório prolongado (MARTIN *et al.*, 2015). Pacientes com DBP grave apresentam com maior frequência outras comorbidade associadas, como HPIV, ECN e podem evoluir para quadros de hipertensão pulmonar e outras complicações crônicas pulmonares e da

via aérea (SCHMIDT *et al.*, 2015) . Dessa forma, a DBP grave pode impactar no desenvolvimento neurológico e motor do paciente (BAUER *et al.*, 2020; JENSEN *et al.*, 2021).

2.4 RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

A ROP é uma desordem do vascular proliferativa que ocorre nos prematuros com vascularização incompleta da retina. A incidência e gravidade são associadas a menor IG e PN. A maioria dos prematuros desenvolve ROP leve não necessitando de tratamento e cerca de 20% evoluem com ROP grave (grau ≥ 3) (BERROCAL *et al.*, 2022). É classificada de acordo com a Classificação Internacional para Retinopatia de Prematuridade, sendo descrita da seguinte forma: os estágios descrevem a gravidade da doença, a zona descreve a localização no olho e a doença plus descreve a aparência dos vasos retinianos (CHIANG *et al.*, 2021).

O curso da ROP é correlacionado com a IGc, iniciando em torno das 34 semanas, evoluindo em estágios ao longo das próximas semanas. Cerca de dois terços dos pacientes desenvolvem algum grau de ROP e a maioria dos casos se resolve espontaneamente (PALMER *et al.*, 1991).

A patogênese ocorre em duas etapas: uma lesão inicial, seguida de neovascularização. A lesão inicial, causada por fatores como hipotensão, hipóxia ou hiperóxia, danifica vasos em desenvolvimento, interrompendo a angiogênese normal. Após essa etapa, neovasos podem se desenvolver anormalmente pela retina. A neovascularização pode resultar em edema de retina e hemorragia que, por sua vez, pode resultar em tecido fibrovascular anormal ao longo dos neovasos, provocando retração da retina evoluindo com distorção e descolamento (YOUNG *et al.*, 1997).

A triagem é realizada periodicamente em todos paciente com PN ≤ 1500 g ou IG ≤ 30 semanas (FIERSON *et al.*, 2018). A periodicidade é determinada conforme evolução da doença e possível indicação de tratamento. Os pacientes com indicação de tratamento são os que desenvolvem qualquer estágio de ROP na zona 1 com doença plus, ROP estágio 3 na zona 1 sem doença plus e ROP estágio 2 ou 3 na Zona 2 com doença plus (CHIANG *et al.*, 2021).

O déficit visual acontece em até 15% dos pacientes com ROP moderado a grave. Crianças com ROP tratado tem maior risco de miopia, astigmatismo e estrabismo e mesmo pacientes com ROP leve podem evoluir com complicações

tardias na retina (HOLMSTRÖM G, 2008; HAMAD et al., 2020). A ROP grave também é preditora de outras disfunções, como perda auditiva, déficit cognitivo e motor, levando a complicações a longo prazo (GLASS *et al.*, 2017) .

2.5 ENTEROCOLITE NECROSANTE

A ECN é uma emergência gastrointestinal comum do recém-nascido e ocorre em torno de 10% dos prematuros com IG < 32 semanas, aumentando a sua mortalidade (HAN *et al.*, 2020). A patogênese é multifatorial, estando relacionada a eventos gatilhos e fatores ambientais que provocam uma lesão intestinal em um paciente suscetível. O paciente apresenta uma resposta hiperinflamatória que não é controlada adequadamente devido ao seu sistema imune imaturo. Evidências robustas reportam que a disbiose microbiana e a ingestão de leite não humano são fatores importantes de risco (NIÑO; SODHI; HACKAM, 2016; SAMUELS *et al.*, 2017).

A ECN é caracterizada por necrose isquêmica da mucosa intestinal, associada a inflamação grave e invasão de gás, com dissecação gasosa das alças intestinais e do sistema porta, podendo evoluir com perfuração (BALLANCE *et al.*, 1990). O quadro clínico se apresenta com sinais abdominais e sistêmicos não específicos, podendo evoluir com choque séptico nos casos mais graves. Cerca de 20% dos pacientes apresentam bacteremia associada, o que pode contribuir com essa evolução (KLIEGMAN; FANAROFF, 1984).

Para melhores desfechos clínicos, o diagnóstico precoce com tratamento imediato é importante. O diagnóstico é realizado com base nos sintomas e achados em exames de imagem com presença de pneumatose, pneumoperitônio ou alças sentinela (KLIEGMAN; FANAROFF, 1984). A ECN é classificada por gravidade conforme os critérios modificados de Bell: o estágio I apresenta um quadro clínico suspeito, enquanto os estágios II e III apresentam-se com pacientes mais doentes (NEU, 1996).

O manejo é realizado clinicamente, com alguns casos requerendo intervenção cirúrgica. Os pacientes são mantidos em jejum com suporte clínico necessário e iniciada antibioticoterapia. Devem fazer exames laboratoriais e de imagem seriados. Os casos cirúrgicos ocorrem em pacientes com estágio de Bell III e alguns casos de estágio de Bell II que não respondem ao manejo clínico. A laparotomia usualmente envolve ressecção de área afetada com necessidade de ostomia e fistula mucosa distal (ROBINSON *et al.*, 2017).

Prematuros que sobrevivem ao quadro de ECN apresentam sequelas relacionadas à doença e ao tratamento. Complicações gastrointestinais como estenoses e aderências, são frequentes, assim como disfunções gastrointestinais, como a constipação. Nos casos cirúrgicos graves, a síndrome do intestino curto é prevalente. Os pacientes também sofrem impacto no crescimento e podem desenvolver déficits do neurodesenvolvimento (HAU *et al.*, 2019; HAN *et al.*, 2020).

2.6 PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL

O canal arterial é uma estrutura importante para o feto, conectando a artéria pulmonar principal e a aorta desviando o fluxo sanguíneo para a aorta, desviando os pulmões. A PCA ocorre quando o seu fechamento completo falha após o nascimento, sendo influenciada por 2 fatores principais: vasodilatadores endógenos, como prostaglandinas e óxido nítrico, e baixo conteúdo arterial de oxigênio (HAMRICK *et al.*, 2020).

Prematuros com menor IG e PN apresentam maior risco de PCA, podendo atingir incidência de 30% em pacientes com muito baixo peso. A disfunção respiratória precoce, a ausência de corticoide antenatal, a evidência de acidose metabólica e a exposição à corioamnionite também são fatores de risco associados (LEMONS *et al.*, 2001; GREEN *et al.*, 2021).

O diagnóstico é feito por ecocardiograma com doppler. É importante distinguir um pequeno canal da PCA hemodinamicamente significativa, que necessita tratamento. A avaliação de PCA hemodinamicamente significativo é feita através de medidas ecocardiográficas e sintomas clínicos. Os sintomas são dependentes da magnitude do shunt, com a presença de sinais de hiperfluxo pulmonar, sobrecarga de ventrículo esquerdo e hipotensão diastólica (GILIBERTI *et al.*, 2009; KINDLER *et al.*, 2017).

A PCA leva a consequências hemodinâmicas e pulmonares. Os pacientes apresentam quadros relacionados ao hiperfluxo pulmonar, com risco de edema pulmonar, hemorragia pulmonar, hipertensão pulmonar e DBP. Os efeitos hemodinâmicos são relacionados ao hipofluxo sistêmico, com quadros de hipotensão com necessidade de drogas vasoativas, lesão renal aguda, HPIV e ECN (KORT, 2016; GUILLET *et al.*, 2021; PARK *et al.*, 2021).

O tratamento do PCA apresenta várias abordagens: expectante, fechamento farmacológico, fechamento cirúrgico ou por cateter via percutânea. O objetivo é reduzir as morbidades relacionadas ao shunt esquerda-direita, identificando o momento certo para intervenção, sem agregar mais risco ao paciente, o que se torna um desafio na prática clínica. Os prematuros com PCA clinicamente significativo tem maior morbimortalidade, com os piores desfechos associados aos pacientes que necessitaram intervenção cirúrgica. (HAMRICK *et al.*, 2020)

2.7 APNEIA DA PREMATURIDADE

A instabilidade respiratória e da oxigenação nos RN pré-termo são problemas reconhecidos na neonatologia. Os prematuros apresentam quadros relacionados a imaturidade respiratória que são acompanhados de diminuição na taxa de oxigênio no sangue, levando à dessaturação da oxihemoglobina relacionada a múltiplas causas (EICHENWALD, 2016).

A apneia da prematuridade é uma das intercorrências mais comuns nas UTIs. Acomete a maioria dos nascidos com IG < 34 semanas e ainda é mais prevalente em RNs com IG < 32 semanas, ocorrendo em até 25% dos casos. Já em prematuros com IG < 30 semanas a prevalência chega a 85%. A apneia pode ser definida como a suspensão do fluxo de ar nas vias respiratórias por um período igual ou superior a 20 segundos ou por tempo inferior se associada a quadro de bradicardia e/ou hipoxemia (MARTIN *et. al*, 2011). Esses episódios podem levar o prematuro à necessidade de um suporte ventilatório invasivo ou não (EICHENWALD, 2016).

2.8 CAFEÍNA

A cafeína é uma das medicações mais utilizadas na UTIn. Há mais de 50 anos, seu uso foi introduzido para tratamento da apneia da prematuridade e expandido ao longo das décadas (HSIEH *et al.*, 2014). A cafeína age como inibidor não específico de dois dos quatro receptores da adenosina, A1 e A2a. A adenosina é um nucleosídeo sintetizado da degradação de aminoácidos produzido no organismo humano, desempenhando um papel importante na bioquímica. O equilíbrio de síntese e quebra da adenosina é afetado por hipoxemia e isquemia (DUNWIDDIE; MASINO, 2001).

A adenosina atua tanto no cérebro, quanto no sistema respiratório e cardiovascular, provocando a excitação do centro respiratório através do bloqueio dos receptores A1

inibitórios de adenosina, sendo esse seu mecanismo de ação primário. Outro mecanismo alternativo se faz pelo bloqueio dos receptores A₂ excitatórios de adenosina em neurônios *Gamma-AminoButyric Acid* (GABA), levando a redução da produção de GABA, que estimula vias respiratórias. Existem inúmeros efeitos multissistêmicos da cafeína como os seguintes: aumento do volume minuto e do volume corrente, ação broncodilatadora, melhor função de coordenação dos músculos envolvidos na respiração, efeito diurético, efeito neuroprotetor (ABDEL-HADY, 2015; MOSCHINO *et al.*, 2020).

O *Caffeine for Apnea of Prematurity trial* (CAP *trial*), publicado em 2006 por Barbara Schmidt e colaboradores, foi um estudo randomizado, multicêntrico, com prematuros com PN <1250g que reportou a segurança e efetividade da cafeína (SCHMIDT *et al.*, 2006). O CAP *trial* trouxe dados confiáveis e de alta qualidade que mostraram os efeitos positivos da cafeína no tratamento da apneia da prematuridade, revelando melhores desfechos a curto e longo prazo. Além de reduzir a apneia da prematuridade, os dados do estudo registraram redução significativa da incidência de DBP, com 36% de casos no grupo cafeína *versus* 46,9% no grupo placebo. O seguimento do CAP *trial* reportou também benefício da administração da cafeína no neurodesenvolvimento desses pacientes. Aos 18 a 21 meses de idade corrigida, o tratamento com cafeína comparado com placebo em prematuros reduziu a incidência de paralisia cerebral e déficit cognitivo (SCHMIDT *et al.*, 2006, 2007).

No estudo CAP *trial* foi utilizada uma dose de ataque de 20 mg/kg de citrato de cafeína, seguido por uma dose de manutenção de 5mg/kg/dia. Em alguns prematuros essa dose foi aumentada até 10 mg/kg, conforme a persistência dos sintomas. A medicação foi descontinuada a critério do médico assistente, porém era recomendado que a descontinuação acontecesse quando o prematuro estivesse sem suporte de pressão positiva há pelo menos 5 dias (SCHMIDT *et al.*, 2006).

Inúmeros estudos reportaram outros benefícios da administração da cafeína comparada com placebo. Foram identificadas a diminuição das taxas de falha de extubação, a redução da necessidade intubações e da necessidade de suporte com pressão positiva nos pacientes que receberam cafeína (STEER *et al.*, 2004; HENDERSON-SMART; DAVIS, 2009).

Efeitos positivos da cafeína também foram observados no sistema cardiovascular. Houve melhora da contratilidade, com aumento do débito cardíaco do ventrículo esquerdo e com efeito na pressão arterial. Esses efeitos, provavelmente,

influenciaram na redução da necessidade de uso de vasopressores e da necessidade de tratamento de PCA (DOBSON *et al.*, 2014; KATHERIA *et al.*, 2015; SCHMIDT *et al.*, 2006; SOLOVEYCHIK *et al.*, 2009).

O uso prolongado da cafeína em prematuros também apresenta um efeito positivo na redução da gravidade e frequência dos episódios de hipoxemia, os quais são associados a piores desfechos neurológicos. A liberação de adenosina ocorre rapidamente pelos neurônios durante a hipoxemia e inflamação, provocando lesão da substância branca periventricular, durante o período neonatal. Assim, a cafeína possivelmente atua nos insultos hipóxico-isquêmicos com um papel neuroprotetor (BACK *et al.*, 2006).

Efeitos negativos na perfusão intestinal foram sugeridos por alguns estudos com resposta vasoconstritora e redução do fluxo mesentérico após a administração da cafeína. Entretanto, apesar desse efeito, não foi identificada diferença significativa na incidência de ECN (PICONE; BEDETTA; PAOLILLO, 2012; MOSCHINO *et al.*, 2020).

2.9 MOMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DA CAFEÍNA

O estudo pós-hoc do CAP *trial*, publicado em 2010, foi o primeiro estudo a relatar os benefícios da administração precoce da cafeína. Davis e colaboradores sugeriram melhores desfechos pulmonares com redução da intubação orotraqueal e da ventilação com pressão positiva em pacientes que iniciaram o uso da cafeína nos primeiros 3 dias de vida. Sobretudo, foi reportada redução da DBP, da necessidade de fechamento cirúrgico de canal arterial e melhores desfechos neurológicos. A pesquisa conduzida por Davis e seus colaboradores foi o ponto de partida para a maior investigação sobre a administração precoce de cafeína (DAVIS *et al.*, 2010). Há uma grande variedade de estudos publicados, porém a maioria apresenta dados observacionais e poucos ensaios clínicos (DOBSON *et al.*, 2014; TAHA *et al.*, 2014; LODHA *et al.*, 2015; GUPTE *et al.*, 2016; HAND *et al.*, 2016; BORSZEWSKA-KORNACKA *et al.*, 2017; DEKKER *et al.*, 2017; PATEL *et al.*, 2017; ELMOWAFI *et al.*, 2022; OZKAN *et al.*, 2023; SZATKOWSKI *et al.*, 2023).

Uma revisão da Cochrane sobre o uso profilático de metilxantinas mostrou associação da cafeína com melhores taxas de extubação com sucesso. Na revisão foram incluídos 6 estudos, mostrando uma redução de 27% de falha de extubação

nos pacientes que iniciaram cafeína precocemente. Contudo, os protocolos de cada estudo eram diferentes e dois compararam cafeína com placebo (HENDERSON-SMART *et al.*, 2010).

A literatura em sua maioria determina o grupo cafeína precoce como administração da medicação nos primeiros 3 dias de vida *versus* cafeína tardia como administração após 3 dias de vida. Entre os resultados dos estudos, estão a redução do desfecho composto DBP ou óbito, de DBP, do tempo de VM, de falha de extubação, de necessidade de tratamento da PCA nos grupos com cafeína precoce em comparação com cafeína tardia; entretanto foi identificado um possível aumento da mortalidade e casos de ECN em alguns estudos (DOBSON *et al.*, 2014; PATEL *et al.*, 2013, 2017; TAHA *et al.*, 2014).

A administração da cafeína nas primeiras 24 horas tem sido uma tendência nos últimos anos com alguns protocolos iniciando a cafeína nas primeiras horas de vida (AGUAR *et al.*, 2014; SWEET *et al.*, 2023). O uso tão precoce já foi associado a redução significativa da necessidade de ventilação invasiva, da duração do tempo de ventilação mecânica (VM), além de menores taxas de HPIV e redução da necessidade de tratamento de PCA. Os benefícios cardiovasculares podem ser resultado da melhora do débito do ventricular e do fluxo sistêmico, com estabilidade da pressão arterial como demonstrado em Katheria e colaboradores. Assim como no sistema respiratório, foi evidenciado benefício na função pulmonar, com melhora do volume-minuto e do volume corrente em 7-9 minutos nos pacientes que receberam cafeína na sala de parto (KATHERIA *et al.*, 2015; BORSZEWSKA-KORNACKA *et al.*, 2017; DEKKER *et al.*, 2017).

A despeito dos importantes efeitos positivos, alguns estudos sugerem uma possível associação com desfechos negativos. Em Taha e colaboradores, pacientes que receberam cafeína precocemente apresentaram maior incidência de casos de ECN, apesar do grupo precoce ser menos prematuro e com maior PN. Já em um ensaio clínico randomizado (ECR), foi identificada redução da saturação mesentérica no grupo com administração precoce, porém sem diferença na incidência de ECN (TAHA *et al.*, 2014; OZKAN *et al.*, 2023).

Outro desfecho negativo relevante é o aumento do risco de óbito. Esse aumento da mortalidade foi provavelmente influenciado pelo viés de sobrevivência, principalmente nesse grupo populacional extremamente pré-termo (DOBSON *et al.*, 2014; AMARO *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, foram publicadas algumas revisões sistemáticas e metanálises que compararam a administração da cafeína precoce com a tardia. A primeira de 2015, incluiu 5 estudos comparando cafeína administrada com 0-2 dias de vida *versus* administrada com 3 ou mais dias de vida, concluindo que a cafeína precoce é associada a redução da mortalidade, DBP e morte ou DBP, sem mostrar diferença na duração da VM (PARK *et al.*, 2015). Já em outro estudo houve redução das taxas de DBP, PCA, necessidade de tratamento cirúrgico de PCA, lesão cerebral e duração de VM (KUA; LEE, 2017). Uma análise de 5 estudos observacionais demonstrou uma redução de risco da DBP com o início mais precoce da cafeína nos primeiros 3 dias de vida (PAKVASA; SAROHA; PATEL, 2018).

A revisão sistemática publicada mais recentemente por Vizentin e colaboradores avaliou a administração da cafeína nas primeiras 48 hv *versus* após 48hv, mostrando benefícios na redução de DBP, ROP, PCA. Entretanto, houve problemas na inclusão dos estudos e extração de dados. Foram incluídos estudos que usaram as 72 hv como ponto de corte e avaliados em conjunto com artigos com pontos de corte diferentes. A extração de dados dos desfechos foi também realizada sem nenhum critério de definição. Dessa forma, a revisão apresenta alta heterogeneidade entre os estudos nos desfechos avaliados, além dos problemas metodológicos na inclusão e extração, que limitam suas conclusões (KARLINSKI VIZENTIN *et al.*, 2023).

Os benefícios da cafeína nos primeiros dias de vida na redução da DBP e outros desfechos importantes no prematuro parecem ser comprovados e podem estar associados à redução da necessidade de intubação e tempo de VM. (PATEL *et al.*, 2013; DOBSON *et al.*, 2014; TAHA *et al.*, 2014). Entretanto alguns estudos sugerem que a administração mais precoce pode estar associada a maior incidência de ECN (TAHA *et al.*, 2014; OZKAN *et al.*, 2023). O aumento de mortalidade reportado em alguns estudos parece ser influenciado pelo viés de sobrevivência, não podendo ser valorizado (DOBSON *et al.*, 2014; AMARO *et al.*, 2018; SZATKOWSKI *et al.*, 2023). Apesar das diferenças nos desfechos negativos não sejam significativas, elas levantam dúvidas quanto à segurança da cafeína precoce. Dessa forma, não há um consenso quanto ao momento ideal para iniciar a cafeína nos prematuros e qual o verdadeiro impacto e segurança associados ao início precoce.

3 JUSTIFICATIVA

Existe a tendência ao longo dos anos da administração cada vez mais precoce da cafeína. A idade de administração da cafeína passou de uma média de 10 dias de vida, em 1997 para média de 4 dias de vida em 2010, sendo cada vez mais frequente a administração no primeiro dia de vida (DOBSON *et al.*, 2014). Os benefícios da cafeína precoce na redução da DBP são comprovados e podem estar associados à redução da necessidade de intubação e tempo de VM.

A VM e a oxigenioterapia são fatores de risco para pior neurodesenvolvimento, para DBP, e para outras comorbidades, sobretudo nos primeiros dias de vida (ARMANIAN *et al.*, 2016; KRIBS & HUMMLER, 2016). A justificativa para a administração mais precoce da cafeína é a prevenção da necessidade de VM. Portanto, determinar se o uso da cafeína precocemente traz benefícios na prevenção da intubação e redução do tempo de VM sem trazer prejuízos é importante, podendo melhorar assim a qualidade assistencial ao recém-nascido.

A variedade metodológica dos estudos publicados previamente, com diferentes critérios de inclusão e definições do momento da administração precoce da cafeína geram inúmeros questionamentos sobre o melhor momento para iniciar cafeína para prematuros. Assim, avaliar as evidências de forma qualitativa e quantitativa auxiliará a determinar de qual o melhor momento da administração da cafeína e a sua segurança em relação ao uso precoce nessa população de prematuros.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estabelecer o momento ideal para a administração da cafeína em recém-nascidos pré-termo, identificando seus efeitos e avaliando sua segurança.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 Definir quais os efeitos de cada momento de administração da cafeína.
- 2 Identificar quais potenciais riscos de cada momento de administração da cafeína.

5 METODOLOGIA

O estudo foi submetido ao Internacional Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO), um banco de registro de revisões sistemáticas sob o número CRD42023449851. A revisão sistemática seguiu os padrões do método proposto pela Cochrane Collaboration (HIGGINS E GREEN, 2011) e atendeu aos *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA.

5.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos com o objetivo de responder à pergunta estruturada (PICO) descrita na Tabela 1.

Tabela 1 – Pergunta estruturada para elaboração da revisão sistemática

Elemento PICO	Resposta
População	Prematuros com idade gestacional igual ou inferior a 32 semanas ou Peso de nascimento inferior a 1500 gramas
Intervenção	Cafeína Precoce
Comparação	Cafeína Tardia
Desfechos	Necessidade de ventilação mecânica invasiva, tempo de suporte ventilatório invasivo e não invasivo, injúria cerebral grave (hemorragia intracraniana, leucomalácia, necessidade de tratamento de persistência de canal arterial, retinopatia da prematuridade e retinopatia da prematuridade, enterocolite, displasia broncopulmonar e mortalidade.

A variável cafeína precoce foi definida para análise inicial como administração da cafeína nas primeiras 72 hv. Foi realizada análise nos seguintes subgrupos com administração da cafeína precoce: administração com menos de 24 hv (subgrupo 1); administração com menos de 48 hv (subgrupo 2); administração com menos de 72 hv (subgrupo 3).

Os desfechos são definidos da seguinte forma: necessidade de VM invasiva como VM em qualquer momento da internação; tempo de suporte ventilatório invasivo e não invasivo, como duração em dias do suporte até primeira extubação com sucesso (pelo menos 24 horas); injúria cerebral grave, como HPIV grau ≥ 3 ou leucomalácia no primeiro mês de vida; necessidade de tratamento de PCA, como tratamento medicamentoso ou cirúrgico de PCA; ROP grave, como necessidade de tratamento ou ROP grau 3 ou mais; ECN, como ECN classificada com critérios de Bell estágio 2

ou mais; DBP, como necessidade de O2 ou suporte ventilatório com IGc 36 semanas; mortalidade, como mortalidade por todas as causas durante internação.

5.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase e base de estudos controlados da Colaboração Cochrane (CENTRAL). Além disso, a pesquisa foi suplementada com pesquisa na plataforma ClinicalTrials.gov para identificação de possíveis estudos previamente registrados.

A estratégia de busca foi construída para cada base de dados. Os termos de busca estão descritos no quadro 1.

Tabela 2 – Termos de busca nas bases de dados

Base de Dados	Termos de Busca
Pubmed/Medline	("Infant, Premature") AND ("Caffeine/administration and dosage" OR "Caffeine/adverse effects" OR "Caffeine/metabolism" OR "Caffeine/pharmacology" OR "Caffeine/therapeutic use" OR "Caffeine/toxicity" [MeSH Terms]).
Embase	('prematurity/exp) AND ('early caffeine').
ClinicalTrials.gov	("Preterm Birth" OR "Preterm, Infant") AND Caffeine
CENTRAL	[Infant, Premature] explode all trees AND [Caffeine]

5.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a pesquisa utilizando a estratégia de busca, a lista de estudos com título e resumo foi incluída na Plataforma Rayyan. A Rayyan permite identificar duplicatas e gerar um fluxo de exclusão e inclusões de estudos, fornecendo justificativas (OUZZANI *et al.*, 2016).

Antecipando o pequeno número de estudos, menos de 5 ECR, seriam incluídos estudos observacionais na análise. Foram incluídos estudos sem restrição de idioma limitados até o dia 10 de agosto de 2023 quando foram finalizadas as buscas. Foram excluídas opiniões de especialistas, revisões sistemáticas e não sistemáticas, estudos *in vitro* ou em modelo animal. Estudos que não avaliavam nenhum dos desfechos definidos também foram excluídos.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois investigadores (G.S.T. e V.B.S.), que avaliaram inicialmente os títulos e resumos, selecionando os artigos de relevância conforme os critérios de elegibilidade para

leitura de suas versões completas. A seleção de artigos foi comparada e as divergências resolvidas em consenso com terceiro avaliador (R.S.P.).

5.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Foram extraídos dados de todos os estudos: desenho do estudo, dose e via de cafeína, momento de administração, duração total do estudo, número de pacientes alocados em cada braço, número de perdas no acompanhamento, dados dos participantes da linha de base (IG, PN, sexo, uso de corticóide pré-natal, Apgar), país e data do início do estudo, além dos dados relevantes aos desfechos investigados. Foi enviada correspondência eletrônica para os pesquisadores solicitando dados faltantes necessários. Dois dos pesquisadores cederam dados conforme solicitação dos investigadores do presente estudo (DAVIS *et al.*, 2010; ELMOWAFI *et al.*, 2022). Os estudos foram divididos por subgrupos quanto ao momento de administração de cafeína.

5.5 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A análise do risco de viés para ECR foi realizada através da ferramenta da Cochrane Collaboration, ROB 2.0 tool (Risk of Bias). Para os estudos observacionais, foi usado o ROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions) (STERNE *et al.*, 2019). O ROBINS-I avalia o risco de viés da estimativa de efetividade e segurança da intervenção em estudos não randomizados e foi optado pelos pesquisadores por ser a ferramenta recomendada pela Cochrane Collaboration (Cochrane Scientific Committee Recommendation Statement/report, 2017) (STERNE *et al.*, 2016). A qualidade da evidência foi avaliada usando o sistema GRADE PRO (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que avalia o nível de confiança e atribui força de recomendação para cada desfecho. A heterogeneidade foi classificada como: $I^2 < 30$, baixa; I^2 entre 30 e < 60 , moderada; I^2 entre 60 e < 75 , substancial; I^2 igual ou maior que 75, alta heterogeneidade (BALSHEM *et al.*, 2011).

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A metanálise foi realizada tanto pelo modelo de efeitos fixos, quanto pelo modelo de efeitos aleatórios. Para dados dicotômicos, foram calculados *odds ratio*

(OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC). Para dados contínuos, foram calculados a diferença média (MD) e o IC 95%.

Na análise de dados categóricos, na ausência de dados para um dos estudos, foi realizado cálculo de eventos estimados com base no OR obtido do artigo, usando aproximação pelos demais dados do grupo de comparação. Na análise de dados contínuos, na ausência da média e desvio padrão foi realizado cálculo estimado a partir da mediana e intervalo interquartil obtidos nos estudos. Para o cálculo, foi usado o método proposto por Wan e colaboradores (WAN *et al.*, 2014), que é sugerido pela Cochrane Collaboration.

A existência de heterogeneidade foi avaliada através dos testes Q de Cochran e pela estatística I^2 de Higgins e Thompson. Todas as análises estatísticas foram realizadas no Review Manager Software 5.4 (RevMan 5.4), em todos os testes a significância estatística foi definida como $p < 0,05$ (bicaudal).

REFERÊNCIAS

ABDEL WAHED, Mohamed A. *et al.* Effect of caffeine on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm neonates. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 357–361, 2019.

ABDEL-HADY, Hesham. Caffeine therapy in preterm infants. **World Journal of Clinical Pediatrics**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 81, 2015.

AGUAR, Marta *et al.* Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [s. l.], v. 103, n. 6, 2014.

ALVIRA, Cristina M; MORTY, Rory E. Can We Understand the Pathobiology of Bronchopulmonary Dysplasia?. **The Journal of pediatrics**, [s. l.], v. 190, p. 27–37, 2017.

AMARO, Cynthia M. *et al.* Early Caffeine and Weaning from Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 196, p. 52–57, 2018.

ANCEL, Pierre-Yves *et al.* Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011. **JAMA Pediatrics**, [s. l.], v. 169, n. 3, p. 230, 2015.

ARANDA, J. V.; TURMEN, T. Methylxanthines in Apnea of Prematurity. **Clinics in Perinatology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 87–108, 1979. Disponível em: Acesso em: 22 dez. 2023.

BACK, Stephen A. *et al.* Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 60, n. 6, p. 696–705, 2006.

BALLANCE, W A *et al.* Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. **The Journal of pediatrics**, [s. l.], v. 117, n. 1 Pt 2, p. S6-13, 1990.

BALSHEM, Howard *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 401–406, 2011.

BARALDI, Eugenio; FILIPPONE, Marco. Chronic Lung Disease after Premature Birth. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 357, n. 19, p. 1946–1955, 2007.

BASSAN, Haim. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. **Clinics in perinatology**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 737–62, v, 2009.

BAUER, Sarah E. *et al.* Factors Associated with Neurodevelopmental Impairment in Bronchopulmonary Dysplasia. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 218, p. 22-27.e2, 2020.

BELL, Edward F. *et al.* Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. **JAMA**, [s. l.], v. 327, n. 3, p. 248, 2022.

BELTEMPO, Marc *et al.* Predictors of Severe Neurologic Injury on Ultrasound Scan of the Head and Risk Factor-based Screening for Infants Born Preterm. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 214, p. 27-33.e3, 2019.

BERROCAL, Audina M. *et al.* Retinopathy of Prematurity: Advances in the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity Using a Single Center Approach. **American Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 233, p. 189–215, 2022.

BORSZEWSKA-KORNACKA, Maria Katarzyna *et al.* Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: Results of a prospective, multicenter study on very preterm infants with respiratory distress syndrome. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 12, 2017.

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

CHIANG, Michael F. *et al.* International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 128, n. 10, p. e51–e68, 2021.

CIZMECI, Mehmet N *et al.* Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. **The Journal of pediatrics**, [s. l.], v. 217, p. 79-85.e1, 2020.

COSTELOE, Kate L *et al.* Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 345, p. e7976, 2012.

DAVIS, Peter G. *et al.* Caffeine for Apnea of Prematurity Trial: Benefits May Vary in Subgroups. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 156, n. 3, 2010.

DAVIS, Peter G. When to start and stop caffeine and why respiratory status matters. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 6, 2020.

DEKKER, Janneke *et al.* Caffeine to improve breathing effort of preterm infants at birth: A randomized controlled trial. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 82, n. 2, p. 290–296, 2017.

DOBSON, Nicole R. *et al.* Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 164, n. 5, 2014.

DOBSON, Nicole R.; PATEL, Ravi Mangal. **The Role of Caffeine in Noninvasive Respiratory Support**. [S. l.]: W.B. Saunders, 2016.

DUNWIDDIE, Thomas V.; MASINO, Susan A. The Role and Regulation of Adenosine in the Central Nervous System. **Annual Review of Neuroscience**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 31–55, 2001.

EICHENWALD, Eric C. Apnea of Prematurity. **Pediatrics**, [s. l.], v. 137, n. 1, 2016.

ELMOWAFI, Mohamed *et al.* Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 35, n. 25, p. 6053–6061, 2022.

ESPLIN, Michael S *et al.* Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 112, n. 3, p. 516–23, 2008.

FIERSON, Walter M *et al.* Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. **Pediatrics**, [s. l.], v. 142, n. 6, 2018.

GILIBERTI, Paolo *et al.* The physiopathology of the patent ductus arteriosus. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, [s. l.], v. 22 Suppl 3, p. 6–9, 2009.

GLASS, Torin J A *et al.* Severe retinopathy of prematurity predicts delayed white matter maturation and poorer neurodevelopment. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, [s. l.], v. 102, n. 6, p. F532–F537, 2017.

GOLDENBERG, Robert L. *et al.* **Epidemiology and causes of preterm birth**. [S. l.: s. n.], 2008.

GREEN, Celeste A. *et al.* Association of chorioamnionitis and patent ductus arteriosus in a national U.S. cohort. **Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 119–125, 2021.

GUILLET, Ronnie *et al.* Relationship of patent ductus arteriosus management with neonatal AKI. **Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 1441–1447, 2021.

GUPTA, Avanti Sanjay *et al.* Effect of early caffeine on neurodevelopmental outcome of very low-birth weight newborns. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 29, n. 8, p. 1233–1237, 2016.

HAMAD, Abdualrahman E. *et al.* Late-Onset Retinal Findings and Complications in Untreated Retinopathy of Prematurity. **Ophthalmology Retina**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 602–612, 2020.

HAMRICK, Shannon E.G. *et al.* Patent ductus arteriosus of the preterm infant. **Pediatrics**, [s. l.], v. 146, n. 5, 2020.

HAMRICK, Shannon E.G. *et al.* Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: The role of cystic periventricular leukomalacia. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 145, n. 5, p. 593–599, 2004.

HAN, Sam M. *et al.* Trends in incidence and outcomes of necrotizing enterocolitis over the last 12 years: A multicenter cohort analysis. **Journal of Pediatric Surgery**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 998–1001, 2020.

HAND, Ivan *et al.* Timing of Caffeine Therapy and Neonatal Outcomes in Preterm Infants: A Retrospective Study. **International Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 2016, p. 1–6, 2016.

HAU, Eva-Maria *et al.* Gastrointestinal sequelae after surgery for necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, [s. l.], v. 104, n. 3, p. F265–F273, 2019.

HENDERSON-SMART, David J.; DAVIS, Peter G. Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 4, 2009.

HENDERSON-SMART, David J.; DE PAOLI, Antonio G.; HAUGHTON, Diane. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2010, n. 12, 2010.

HENDERSON-SMART, David J.; STEER, Peter A. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 4, 2009.

HENDERSON-SMART, David J.; STEER, Peter A.; HAUGHTON, Diane. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2010, n. 1, 2010.

HOLMSTRÖM G, Larsson E. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children — a prospective population-based study up to 10 years of age. **Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 157–62, 2008.

HSIEH, Emily M. *et al.* Medication use in the neonatal intensive care unit. **American Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 811–821, 2014.

INDER, TE; PERLMAN, JM; VOLPE, JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic hydrocephalus. . *In*: VOLPE'S NEUROLOGY OF THE NEWBORN. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 637.

J. KORT, Eric. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: An Update on Morbidity and Mortality. **Current Pediatric Reviews**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 98–105, 2016.

JAIN, Amish; SHAH, Prakesh S. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. **American Medical Association**, 2015.

JENSEN, Erik A *et al.* Severity of Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants in the United States. **Pediatrics**, [s. l.], v. 148, n. 1, 2021.

JENSEN, Erik A *et al.* The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. **American journal of respiratory and critical care medicine**, [s. l.], v. 200, n. 6, p. 751–759, 2019.

JENSEN, Erik A; SCHMIDT, Barbara. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. **Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology**, [s. l.], v. 100, n. 3, p. 145–57, 2014.

KARLINSKI VIZENTIN, Vanessa *et al.* Early versus Late Caffeine Therapy Administration in Preterm Neonates: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Neonatology**, [s. l.], 2023.

KATHERIA, Anup C. *et al.* A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Routine Caffeine in Extremely Premature Infants. **American Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 32, n. 9, p. 879–886, 2015.

KENET, Gili *et al.* Neonatal IVH--mechanisms and management. **Thrombosis research**, [s. l.], v. 127 Suppl 3, p. S120-2, 2011.

KINDLER, Annemarie *et al.* Development of a Diagnostic Clinical Score for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. **Frontiers in pediatrics**, [s. l.], v. 5, p. 280, 2017.

KLIEGMAN, R M; FANAROFF, A A. Necrotizing enterocolitis. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 310, n. 17, p. 1093–103, 1984.

KREUTZER, K.; BASSLER, D. Caffeine for apnea of prematurity: A neonatal success story. **Neonatology**, [s. l.], v. 105, n. 4, p. 332–336, 2014.

KUA, Kok Pim; LEE, Shaun Wen Huey. **Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates**. [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2017.

LAW, Janessa B *et al.* Intracranial Hemorrhage and 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Infants Born Extremely Preterm. **The Journal of pediatrics**, [s. l.], v. 238, p. 124-134.e10, 2021.

LEMONS, James A. *et al.* Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. **Pediatrics**, [s. l.], v. 107, n. 1, p. e1–e1, 2001.

LINSELL, Louise *et al.* Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: A systematic review. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [s. l.], v. 58, n. 6, p. 554–569, 2016.

LODHA, Abhay *et al.* Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. **JAMA Pediatrics**, [s. l.], v. 169, n. 1, p. 33–38, 2015.

MARTIN, Richard J; DI FIORE, Juliann M; WALSH, Michele C. Hypoxic Episodes in Bronchopulmonary Dysplasia. **Clinics in perinatology**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 825–38, 2015.

MATIJASEVICH, Alicia *et al.* Estimativas corrigidas da prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil, 2000 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 557–564, 2013.

MOHAMED, Mohamed A; NADA, Ayman; ALY, Hany. Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants. **Pediatrics**, [s. l.], v. 126, n. 2, p. e360-6, 2010.

MOSCHINO, Laura *et al.* Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?. **ERJ Open Research**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 00330–02019, 2020.

MOURANI, Peter M.; ABMAN, Steven H. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia. **Current Opinion in Pediatrics**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 329–337, 2013.

NEU, Josef. Necrotizing Enterocolitis - The Search for a Unifying Pathogenic Theory Leading to Prevention. **Pediatric Clinics of North America**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 409–432, 1996.

NIÑO, Diego F; SODHI, Chhinder P; HACKAM, David J. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 590–600, 2016.

NYLANDER VUJOVIC, Sandra *et al.* Confounding biases in studies on early- versus late-caffeine in preterm infants: a systematic review. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 88, n. 3, p. 357–364, 2020.

OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 210, 2016.

OWENS, Rebecca. Intraventricular Hemorrhage in the Premature Neonate. **Neonatal Network**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 55–71, 2005.

OZKAN, Hilal *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**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 28–34, 2023.

PAKVASA, Mitali Atul; SAROHA, Vivek; PATEL, Ravi Mangal. Optimizing Caffeine Use and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Application of Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. **Clinics in Perinatology**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 273–291, 2018.

PALMER, E A *et al.* Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 98, n. 11, p. 1628–40, 1991.

PARK, Hye Won *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**, [s. l.], v. 30, n. 12, p. 1828–1835, 2015.

PARK, Joonsik *et al.* Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, 2021.

PARODI, Alessandro *et al.* Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough?. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, [s. l.], v. 28 Suppl 1, p. 2261–4, 2015.

PATEL, Ravi M *et al.* Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 372, n. 4, p. 331–40, 2015.

PATEL, Ravi M. *et al.* Early Caffeine Prophylaxis and Risk of Failure of Initial Continuous Positive Airway Pressure in Very Low Birth Weight Infants. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 190, p. 108-111.e1, 2017.

PATEL, R. M. *et al.* Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. **Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 134–140, 2013.

PICONE, S.; BEDETTA, M.; PAOLILLO, P. Caffeine citrate: When and for how long. A literature review. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 25, n. SUPPL. 3, p. 11–14, 2012.

REES, Philippa *et al.* Preterm Brain Injury and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. **Pediatrics**, [s. l.], v. 150, n. 6, 2022.

ROBINSON, Jamie R *et al.* Surgical necrotizing enterocolitis. **Seminars in perinatology**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 70–79, 2017.

ROBINSON R, O’Keefe M. Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. **Bristih Journal og Ophthalmology**. 1993 Feb;**77(2):91–4.**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 91–4, 1993.

SAJJADIAN, Negar; TAHERI, Peymaneh Alizadeh; JABBARI, Mahboobeh. Is Early Preventive Caffeine Safe and Effective in Premature Neonates? A Clinical Trial. **International Journal of Pediatrics (United Kingdom)**, [s. l.], v. 2022, 2022.

SAMUELS, Noor *et al.* Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A systematic review of prognostic studies. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2017.

SCHMIDT, Barbara *et al.* Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 354, p. 2112–2121, 2006.

SCHMIDT, Barbara *et al.* Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 8, p. 1893–1902, 2007.

SCHMIDT, Barbara *et al.* Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 167, n. 5, p. 982-986.e2, 2015.

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

SOLOVEYCHIK, V *et al.* Acute hemodynamic effects of caffeine administration in premature infants. **Journal of Perinatology**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 205–208, 2009.

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**, [s. l.], v. 89, n. 6, 2004.

STERNE, Jonathan A.C. *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, [s. l.], v. 366, 2019.

STERNE, Jonathan Ac *et al.* ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ (Online)**, [s. l.], v. 355, 2016.

STOLL, Barbara J *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, [s. l.], v. 126, n. 3, p. 443–56, 2010.

SWEET, David G. *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. **Neonatology**, [s. l.], v. 120, n. 1, p. 3–23, 2023.

SZATKOWSKI, Lisa *et al.* Observational cohort study of use of caffeine in preterm infants and association between early caffeine use and neonatal outcomes. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, [s. l.], 2023.

TAHA, Dalal *et al.* Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 16, p. 1698–1702, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Global Action Report on Preterm Birth Born Too Soon**. 2012.]. Disponível em: <https://www.who.int/publications>.

THIBEAULT, Donald W. *et al.* Lung Elastic Tissue Maturation and Perturbations During the Evolution of Chronic Lung Disease. **Pediatrics**, [s. l.], v. 106, n. 6, p. 1452–1459, 2000.

TYSON, Jon E *et al.* Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 358, n. 16, p. 1672–81, 2008.

WAN, Xiang *et al.* Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. **BMC Medical Research Methodology**, [s. l.], v. 14, p. 135, 2014.

YE, Huiqing *et al.* A two-center retrospective study: association of early caffeine administration and oxygen radical diseases in neonatology in Chinese preterm neonates. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 11, 2023.

YEO, Kee Thai *et al.* Improving incidence trends of severe intraventricular haemorrhages in preterm infants 32 weeks gestation: a cohort study. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, [s. l.], v. 105, n. 2, p. 145–150, 2020.

YOUNG, T L *et al.* Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. **Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 105–110, 1997.

YUN, Won Zi *et al.* Effectiveness and safety of early versus late caffeine therapy in managing apnoea of prematurity among preterm infants: a retrospective cohort study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 1140–1148, 2022.