

Cafeína no tratamento da apneia de prematuros

Caffeine in the treatment of apnea in preterm infants

Cafeína en el tratamiento de la apnea en prematuros

José Germano Bonilla Deon¹, Amanda Foerster Grande², Elisa Demarchi Krug², Eloísa Bortolini², Gabriela Bordignon Rauber³, Guilherme Basso Getelina⁴, Luisa Cera Baldir², Luísa Bordignon Rauber², Rafaela Cabeda⁵, Gabriel Cabeda Spalding Alves⁶.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança do uso da cafeína no tratamento da apneia da prematuridade, considerando seus efeitos no sistema respiratório e no neurodesenvolvimento. **Revisão bibliográfica:** A apneia da prematuridade é uma condição comum em neonatos pré-termo, resultante da imaturidade do sistema respiratório e dos centros de controle da respiração no cérebro. Essa condição pode levar à hipoxemia, comprometendo o cérebro em desenvolvimento, além de outros órgãos, como os pulmões e o intestino. Se não tratada, a apneia pode progredir para falência respiratória. A cafeína é uma opção terapêutica eficaz, agindo como antagonista dos receptores de adenosina A1 e A2A no sistema nervoso central. Essa ação estimula o centro respiratório, aumenta o volume corrente e previne episódios de apneia, contribuindo para a estabilização respiratória desses recém-nascidos. **Considerações finais:** A apneia da prematuridade é um desafio crítico em neonatos pré-termo, com riscos à saúde respiratória e neurológica. A cafeína se destaca como um tratamento eficaz, estimulando o centro respiratório e prevenindo episódios de apneia.

Palavras-chave: Apneia, Prematuridade, Cafeína.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of caffeine use in the treatment of apnea of prematurity, considering its effects on the respiratory system and neurodevelopment. **Literature Review:** Apnea of prematurity is a common condition in preterm neonates, resulting from the immaturity of the respiratory system and the brain's respiratory control centers. This condition can lead to hypoxemia, compromising the developing brain as well as other organs, such as the lungs and intestines. If left untreated, apnea can progress to respiratory failure. Caffeine is an effective therapeutic option, acting as an antagonist of adenosine A1 and A2A receptors in the central nervous system. This action stimulates the respiratory center, increases tidal volume, and prevents apnea episodes, contributing to respiratory stabilization in these newborns. **Final**

¹ Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo - RS.

² Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre - RS.

³ Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria - RS.

⁴ Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo - RS.

⁵ ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

⁶ Hospital Divina Providência (HDP), Porto Alegre - RS.

considerations: Apnea of prematurity is a critical challenge in preterm neonates, posing risks to respiratory and neurological health. Caffeine stands out as an effective treatment, stimulating the respiratory center and preventing apnea episodes

Keywords: Apnea, Prematurity, Caffeine.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de cafeína en el tratamiento de la apnea de la prematuridad, considerando sus efectos en el sistema respiratorio y el neurodesarrollo. **Revisión Bibliográfica:** La apnea de la prematuridad es una condición común en neonatos prematuros, resultante de la inmadurez del sistema respiratorio y de los centros de control de la respiración en el cerebro. Esta condición puede llevar a la hipoxemia, comprometiendo el cerebro en desarrollo, así como otros órganos, como los pulmones y los intestinos. Si no se trata, la apnea puede progresar a insuficiencia respiratoria. La cafeína es una opción terapéutica eficaz, actuando como antagonista de los receptores de adenosina A1 y A2A en el sistema nervioso central. Esta acción estimula el centro respiratorio, aumenta el volumen corriente y previene episodios de apnea, contribuyendo a la estabilización respiratoria de estos recién nacidos. **Consideraciones Finales:** La apnea de la prematuridad es un desafío crítico en neonatos prematuros, con riesgos para la salud respiratoria y neurológica. La cafeína destaca como un tratamiento eficaz, estimulando el centro respiratorio y previniendo episodios de apnea.

Palabras clave: Apnea, Prematuridad, Cafeína.

INTRODUÇÃO

A apneia é uma condição na qual ocorre uma interrupção temporária da respiração que dura pelo menos 20 segundos. Usualmente, surge acompanhada de outros sinais, como cianose, palidez ou bradicardia. Em bebês prematuros, a apneia é uma preocupação importante devido à imaturidade tanto do sistema respiratório quanto dos centros de controle da respiração no cérebro, sendo um dos diagnósticos mais comuns em unidades de terapia intensiva neonatal. Nesse sentido, a frequência e a gravidade da apneia são inversamente proporcionais à idade gestacional, ou seja, quanto mais prematuro o bebê, maiores são as chances de desenvolver apneia. O monitoramento e intervenções contínuas tornam-se comuns até que os bebês diagnosticados atinjam um nível de maturidade respiratória seguro — isso ocorre porque os riscos associados à condição incluem episódios repetidos de falta de oxigênio, o que acaba impactando o desenvolvimento dos prematuros a longo prazo (EICHENWALD EC, et al., 2014).

A presença da apneia da prematuridade relaciona-se principalmente ao fato de que o controle respiratório ainda se encontra imaturo, envolvendo tanto o sistema nervoso central (SNC) quanto os reflexos periféricos. Quando se trata dos mecanismos centrais, a apneia ocorre devido ao desenvolvimento incompleto dos centros de controle respiratório no cérebro, incluindo o tronco encefálico, que controla a respiração em resposta aos níveis de dióxido de carbono e oxigênio no sangue. Devido à imaturidade, os bebês prematuros apresentam falhas temporárias na respiração. A redução da sensibilidade dos quimiorreceptores, responsáveis por detectar alterações nos níveis de oxigênio, também compromete a resposta respiratória adequada em situações de hipercapnia e hipoxemia. No nível periférico, alguns reflexos podem ser hiperativos em bebês prematuros, gerando episódios de apneia, como é o caso do reflexo quimiorreceptor laríngeo. Durante a prematuridade, os receptores periféricos, como os corpos carotídeos, também estão subdesenvolvidos, interferindo ainda mais na capacidade de resposta respiratória (WILLIAMSON M, et al., 2021).

A apneia em prematuros provoca um conjunto de condições associadas, como a bradicardia e cianose, que geralmente acompanham os episódios de interrupção do fluxo respiratório. Em uma visão ampla, a apneia gera sérias consequências para o desenvolvimento do bebê. A apneia leva o recém-nascido pré-termo a um quadro de hipoxemia, o que compromete o cérebro em desenvolvimento, que é particularmente vulnerável.

Além disso, outros órgãos, como os pulmões e o intestino, também podem ser afetados, e, em casos de episódios recorrentes, especialmente se não tratados, a condição pode resultar em falência respiratória, exigindo intubação e ventilação mecânica (ARMANIAN AM, et al., 2016).

A cafeína é amplamente utilizada como uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da apneia da prematuridade, uma condição caracterizada por pausas respiratórias em recém-nascidos prematuros, decorrente da imaturidade dos centros respiratórios no sistema nervoso central. Seu mecanismo de ação envolve o antagonismo dos receptores de adenosina A1 e A2A no sistema nervoso central, o que resulta na estimulação do centro respiratório, aumento do volume corrente e maior sensibilidade ao dióxido de carbono, prevenindo episódios de apneia. Assim, a cafeína exerce um papel crucial na estabilização respiratória desses recém-nascidos (FIANI B, et al., 2021).

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do uso da cafeína no tratamento da apneia da prematuridade, considerando seus efeitos no sistema respiratório e no neurodesenvolvimento, além de analisar os benefícios associados à redução de complicações respiratórias em recém-nascidos prematuros.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Apneia em prematuros

A apneia em prematuros é definida como a interrupção da respiração por um período mínimo de 20 segundos, associado a bradicardia, frequência cardíaca inferior a 100 bpm, palidez ou cianose. Esta condição pode ser classificada em três tipos: apneia central, obstrutiva ou mista. A apneia central caracteriza-se pela cessação do esforço respiratório, enquanto a apneia obstrutiva resulta da obstrução do fluxo de ar, geralmente na região da faringe. Nos prematuros, a forma predominante é a apneia mista, que combina características de ambos os tipos (EICHENWALD EC, et al., 2014).

Essa condição resulta da imaturidade no controle da respiração. Nesse sentido, ela envolve uma atividade anormal dos quimiorreceptores centrais e periféricos e um controle neuromuscular deficiente da permeabilidade das vias aéreas superiores. Nos prematuros, os quimiorreceptores centrais são imaturos e não respondem adequadamente às alterações nos níveis de gases, enquanto os quimiorreceptores periféricos, localizados nos corpos carotídeo e aórtico, amadurecem de modo mais rápido, mas não compensam completamente a imaturidade dos quimiorreceptores centrais. Além disso, o controle neuromuscular da permeabilidade das vias aéreas superiores é insuficiente em prematuros, o que dificulta a manutenção da abertura das vias aéreas e contribui para a ocorrência de apneia (ERICKSON G, et al., 2021; NI YN, et al., 2024).

A apneia da prematuridade afeta praticamente todos os prematuros nascidos com menos de 28 semanas de gestação. Em comparação, a prevalência de apneia reduz-se de 85% para 20% nos prematuros nascidos entre 30 e 34 semanas. Bebês nascidos entre 35 e 36 semanas ainda podem apresentar instabilidade respiratória. Monitora-se assim, o grupo de maior risco, bebês menores de 35 semanas (WILLIAMSON M, et al., 2021). A prematuridade está associada a impactos clínicos significativos, tanto a curto prazo, como hipóxia e cianose, quanto a longo prazo, incluindo possíveis comprometimentos no neurodesenvolvimento. Além disso, a prematuridade em si está associada a outras complicações respiratórias, como a síndrome do desconforto respiratório, decorrente da imaturidade pulmonar e da deficiência de surfactante, cuja produção ocorre no final da gestação, e a displasia broncopulmonar (MOSS TJM, 2006). Esses achados ressaltam a importância do monitoramento contínuo e de intervenções precoces para mitigar os riscos a longo prazo e melhorar o prognóstico desses indivíduos (NILSSON PM e IGNELL C, 2017; CIUFFINI F, et al., 2018).

Mecanismos de ação da cafeína

Do ponto de vista farmacológico, a cafeína é classificada como estimulante do sistema nervoso central e é uma metilxantina. Com propriedades hidrofóbicas, tem passagem facilitada para acesso ao SNC pela barreira hematoencefálica. Essa substância possui três mecanismos de ação notáveis, entre diversos existentes, que garantem seu efeito psicoestimulante: o antagonismo dos receptores de adenosina, a

mobilização intracelular de cálcio e a inibição das fosfodiesterases. Entretanto, o único mecanismo relevante para os efeitos da cafeína em doses usualmente consumidas é o antagonismo dos receptores A1 e A2A. Compostos do grupo das xantinas, como a cafeína, podem agir como antagonistas competitivos da adenosina, ligando-se aos receptores e impedindo a ligação da adenosina a eles. Os principais receptores de adenosina são A1 e A2A, que, resumidamente, exercem efeito inibitório sobre a liberação de diversos neurotransmissores, como glutamato, GABA, acetilcolina, noradrenalina, serotonina e dopamina. A regulação por antagonismo desses transmissores tem papel importante em funções corporais como determinação do estado de alerta, sono, memória, cognição e aprendizagem. Além disso, os receptores de adenosina realizam modulação inibitória sobre a transmissão sináptica e a excitabilidade neuronal (DOBSON NR, et al., 2015).

Como segundo mecanismo de ação, a cafeína e as demais metilxantinas, em altas doses, promovem movimento de íons cálcio através do retículo sarcoplasmático e membrana plasmática. Então, o cálcio é liberado via transmissão sináptica nos sistemas nervosos periférico e central. A atividade dos neurotransmissores localizados nesses sistemas depende do influxo de cálcio que chega às terminações nervosas. Em grandes concentrações de cafeína, a recaptção de cálcio pelo retículo endoplasmático é inibida, o que aumenta as concentrações citoplasmáticas de cálcio e contribui para a liberação controlada de neurotransmissores. Todavia, esse modo de ação da cafeína é variável e dose-dependente (FIANI B, et al., 2021).

Por fim, o terceiro mecanismo de ação a ser descrito consiste na inibição das fosfodiesterases (PDEs). Em doses tóxicas para humanos, a cafeína previne a quebra enzimática do monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) por fosfodiesterases. Ao degradar AMPC, as PDEs regulam a duração e intensidade de inúmeras funções celulares que dependem desse nucleotídeo cíclico, como a liberação dos neurotransmissores já discutidos. A inibição das fosfodiesterases por essa metilxantina resulta em um acúmulo de AMPC dentro das células, amplificando os sinais celulares mediados por este segundo mensageiro que pode promover a dilatação das vias aéreas e melhorar a função respiratória (VILLANUEVA GD, et al., 2021).

Efeitos da cafeína sobre o controle e regulação do ritmo respiratório

A cafeína atua nos receptores A1 e A2A, que existem em áreas do cérebro, pulmões e sistema cardiovascular. A atuação nesses receptores permite a ativação da proteína G inibitória, que inibe a atividade da enzima proteína quinase A e impede a fosforilação dos canais de Ca^{2+} , reduzindo o fluxo intracelular deste metabólito. Ao afetar o influxo de Ca^{2+} , a cafeína melhora a atividade dos músculos respiratórios por induzir maior resposta simpática e sensibiliza os quimiorreceptores centrais e periféricos responsáveis pelo controle da respiração. Por meio de descarga dopaminérgica, essa metilxantina aumenta a atividade diafragmática, alterando o ritmo respiratório e aprimorando a ventilação. Além disso, mostrou provocar aumento sustentado de 30% do volume corrente de ar em recém nascidos. No trato respiratório, mecanismos bioquímicos como a mobilização de cálcio, inibição das fosfodiesterases, modulação dos receptores de GABA e o antagonismo dos receptores de adenosina modificam a resposta do pulmão a uma deficiência na oxigenação ou sensibilização dos quimiorreceptores às moléculas de O_2 e CO_2 (DOBSON NR, et al., 2015).

A ação estimulante da cafeína, nos pacientes, aumenta o impulso inspiratório inicial, ventilação por minuto e frequência respiratória. O aumento do volume pulmonar, associado a uma maior complacência pulmonar e à redução da resistência vascular pulmonar, estimulados pela farmacodinâmica dessa substância, podem resultar em uma maior oxigenação se a cafeína for utilizada em doses iniciais e de manutenção corretas. O tratamento precoce com cafeína foi associado à melhora da função pulmonar durante as primeiras 24 horas de vida, usado como prevenção ou tratamento de episódios de apneia neonatal ao estimular o SNC e o controle respiratório. Com menores índices de efeitos adversos e ampla janela terapêutica, a cafeína demonstra benefícios no neurodesenvolvimento, assim como na maturação pulmonar. Em prematuros, sua terapia pode ser profilática (PACIFICI GM, 2014).

Cafeína e apneia em prematuros

Um ensaio controlado randomizado, o qual envolveu uma amostra de 2006 recém-nascidos pesando ao nascer entre 500 a 1250g, avaliou os efeitos a curto prazo do uso da cafeína para a prevenção da apneia.

Desses 2006 bebês, 963 foram designados para receberem uma dose de cafeína. No grupo placebo, 447 dos 954 (47 por cento) recém-nascidos receberam oxigênio suplementar, em comparação com os 350 de 963 (36 por cento) do grupo de intervenção. Nesse estudo, o tratamento com citrato de cafeína possibilitou uma redução da necessidade da utilização de terapia ventilatória nos neonatos sem ameaças imediatas à saúde, já que não houve diferença significativa entre as taxas de morte entre os dois grupos (SCHMIDT B, et al., 2006).

Da mesma maneira, outro estudo avaliou a relação entre apneia e o citrato de cafeína. Um ensaio clínico randomizado duplo-cego, o qual envolveu uma amostra de 52 bebês, demonstrou que o efeito preventivo da cafeína na apneia foi significativo. Nesse estudo, 26 bebês foram aleatoriamente selecionados para receberem, em uma primeira dose, 20 mg/kg de cafeína, essa dose foi diminuída para 5 mg/kg diários nos dias seguintes, até o décimo dia. Entre os recém-nascidos do grupo controle, 16 deles desenvolveram apneia, já no grupo da administração da cafeína apenas 4 bebês desenvolveram apneia. Esses resultados expressaram que a terapia com cafeína tem associação significativa com a prevenção e com o tratamento da apneia (ARMANIAN AM, et al., 2016).

Doses seguras

A dose de carga e manutenção de cafeína para tratamento dessa condição varia entre instituições, sendo a média base de 20 a 50 mg/kg e 5 a 20 mg/kg, respectivamente. As doses atualmente aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) são de 20 mg/kg (10 mg/kg de base de cafeína) para carga e 10 mg/kg por dose (5 mg/kg de base de cafeína) para manutenção diária. Pretende-se, assim, atingir um nível terapêutico de 5 a 25 mg/L de cafeína no sangue em bebês prematuros com menos de 32 semanas de idade gestacional (IG), geralmente alcançando concentrações plasmáticas de cafeína de 8 a 20 mg/L (ABDEL HH, et al., 2015; CHAVEZ L, et al., 2022).

Estudos farmacodinâmicos que examinam a relação entre a dose de cafeína, os níveis plasmáticos e as respostas ventilatórias revelam um aumento rápido na ventilação minuto, que se estabiliza em um platô à medida que as doses de cafeína aumentam. Sabe-se que o metabolismo da cafeína aumenta após 32 semanas de IG, e se intensifica particularmente após 36 semanas, o que pode fazer com que o regime de dosagem padrão resulte em níveis abaixo do terapêutico. Dessa forma, doses mais altas podem ser necessárias após 36 semanas de IG para manter os efeitos desejados (DOBSON NR, et al., 2015).

Diversos estudos demonstraram que os regimes de doses mais elevadas de cafeína (doses de carga de até 80 mg/kg, doses de manutenção de 10-20 mg/kg/dia) estão associadas a uma menor incidência de apneia e menor taxa de falhas após a extubação. Contudo, essas doses elevadas resultam em níveis séricos significativamente mais altos de cafeína, limitando o uso de cafeína em doses altas. Alguns estudos relataram incidência de efeitos colaterais graves, como hemorragia cerebelar, hipertonicidade posterior e aumento da atividade convulsiva, se comparados com a dosagem padrão (ERICKSON G, et al., 2021). Em relação à duração do tratamento com cafeína, normalmente é descontinuado com 34 semanas de IG, segundo o estudo *Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP)*. Tal estudo randomizado, conduzido de 1999 a 2004, fornece os dados mais abrangentes relacionados ao uso da cafeína no tratamento de apneia em bebês prematuros. Entretanto, ainda são necessárias pesquisas para determinar a dose ideal de cafeína para tratar essa condição e relatar os efeitos da terapia dose continuada (DOBSON NR, et al., 2015).

Benefícios e riscos

Os efeitos do citrato de cafeína no tratamento da apneia da prematuridade em recém-nascidos estão a elevação da frequência respiratória média, estimulação dos centros respiratórios, melhora do fluxo sanguíneo nos pulmões e aumento da sensibilidade das áreas medulares centrais à hipercapnia (PACIFICI GM, 2014). Além disso, o tratamento com cafeína trouxe outros benefícios para os neonatos nascidos prematuramente, dentre eles está a redução na incidência de displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade, aliado à melhora na função pulmonar (MOSCHINO L, et al., 2020). Por outro lado, os eventos adversos relacionados ao citrato de cafeína envolvem tremores, convulsões opistótonas (postura corporal anormal, onde há um arqueamento acentuado do corpo, essa postura resulta de uma forte contração muscular), tônico-clônicas,

vômitos e efeitos metabólicos, como hiperglicemia, hipocalcemia e icterícia. Outros eventos adversos, com menor prevalência incluem taquicardia, constipação, refluxo gastroesofágico, aumento de débito urinário, depuração de creatinina, excreção de sódio e cálcio (MIAO Y, et al., 2022).

Ademais, o citrato como citado anteriormente possui uma longa meia-vida, o que exige boa função renal do recém-nascido, já que a eliminação ocorre de forma lenta, assim em alguns bebês foi identificado uma elevada alteração nos níveis de creatinina, o que pode resultar em complicações renais (DA SILVA JK, et al., 2023).

Diretrizes e recomendações

Os padrões da prática clínica para o uso da cafeína em recém-nascidos seguem diretrizes estabelecidas fundamentadas na teoria que recém-nascidos prematuros enfrentam o risco de complicações respiratórias a longo prazo e são particularmente suscetíveis à apneia da prematuridade, dessa forma o início precoce do tratamento é na maioria das vezes indicado e é comum em neonatos extremamente prematuros, menor que 28 semanas de gestação, com 62% dos neonatologistas internacionais relatando uso profilático. No entanto, deve-se ressaltar que não há completo consenso sobre o momento mais oportuno de iniciar o tratamento para apneia de neonatos pré-termo. A duração ideal do tratamento com uma metilxantina é altamente variável, sendo indicado seu uso até que o recém-nascido esteja próximo da idade gestacional equivalente a termo e não tenha apresentado episódios significativos de apneia por vários dias. A dosagem recomendada é de 20 mg/kg de carga e 5–10 mg/kg de dose diária, não havendo dados consideráveis para confirmar a total segurança e eficácia de doses mais elevadas (EICHENWALD EC, et al., 2014).

As diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendam o uso profilático a todos os neonatos nascidos pré-termo, com início, preferencialmente, até 72 horas após o nascimento (RODGERS A e SINGH C, 2020).

A atualização mais recente das Diretrizes do Consenso Europeu para o Tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório também ratifica a profilaxia com cafeína, demonstrando que o tratamento precoce gera melhores resultados (SWEET DC, et al., 2019).

Mesmo que as indicações do NICE e as europeias citam dosagens elevadas, a diretriz do NICE não aconselha o uso de doses de manutenção maiores que 20 mg/kg para o tratamento de apneia do prematuro (EICHENWALD EC, et al., 2014). Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) também ratificou o uso do citrato de cafeína na abordagem terapêutica da apneia do prematuro, confirmando que a cafeína é um nutriente essencial para neonatos (SCHIMDT B, et al., 2006).

Uma variedade de tratamentos foi sugerida para o manejo da apneia da prematuridade. No entanto, essas estratégias não foram amplamente adotadas devido a preocupações com efeitos colaterais, limitações em custo-efetividade ou falta de superioridade em relação às terapias já estabelecidas (OLIPHANT EA, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A apneia da prematuridade é uma condição comum em recém-nascidos prematuros e representa uma grande preocupação nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. A cafeína tem se mostrado uma intervenção eficaz, atuando na estimulação do sistema respiratório por meio do antagonismo dos receptores de adenosina A1 e A2A. Isso melhora a ventilação e reduz os episódios de apneia. Além de diminuir a necessidade de ventilação mecânica, o tratamento precoce com cafeína está associado a uma menor duração da hospitalização e a uma redução nos casos de displasia broncopulmonar. A cafeína também protege o neurodesenvolvimento, melhorando os resultados a longo prazo. As evidências indicam que a cafeína é um tratamento seguro e eficaz para a apneia da prematuridade, reduzindo complicações respiratórias e melhorando desfechos clínicos, impactando significativamente a prática clínica e a qualidade de vida dos recém-nascidos.

REFERÊNCIAS

1. ABDEL HH, et al. Caffeine therapy in preterm infants. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 2015; 4(4): 81-93.
2. ARMANIAN AM, et al. Caffeine administration to prevent apnea in very premature infants. *Pediatrics and neonatology*, 2016; 57: 408-412.
3. CHAVEZ L e BANCALARI E. Caffeine: Some of the evidence behind its use and abuse in the preterm infant. *Neonatology*, 2022; 119(4): 428-432.
4. CIUFFINI F, et al. How best to capture the respiratory consequences of prematurity? *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 2018; 27(147): 170108.
5. DA SILVA JK, et al. A cafeína como droga de primeira escolha no tratamento de recém-nascidos prematuros com apneia. *Revista Foco*, 2023; 16(11): e3649.
6. DOBSON NR, et al. The Role of Caffeine in Noninvasive Respiratory Support. *Clinics in perinatology*, 2016; 43: 773-782.
7. EICHENWALD EC, National and international guidelines for neonatal caffeine use: Are they evidenced-based?. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 2014; 25: 101177.
8. ERICKSON G, et al. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 2021; 41: 2111-2123.
9. FIANI B, et al. The Neurophysiology of Caffeine as a Central Nervous System Stimulant and the Resultant Effects on Cognitive Function. *Cureus*, 2021; 13(5): e15032.
10. JANVIER A, et al. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *Journal of perinatology*, 2004; 24: 763-8.
11. 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*, 2022; 17(9): e0274882.
12. MOHAMMED S, et al. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *European journal of pediatrics*, 2015; 174: 949-956.
13. MOSCHINO L, et al. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ open research*, 2020; 6(1): 00330-02019.
14. MOSS TJM. Respiratory Consequences of Preterm Birth. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2006; 33: 280-284.
15. NI YN, et al. Sleep apnea-related hypoxic burden as a predictor of pregnancy and neonatal outcome. *Sleep medicine*, 2024; 119: 432-437.
16. NILSSON PM e IGNELL C. Health consequences of premature birth revisited - what have we learned?. *Acta paediatrica*, 2017; 106: 1378-1379.
17. OLIPHANT EA, et al. Caffeine for apnea and prevention of neurodevelopmental impairment in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association* 2024; 44: 785-801.
18. OLIPHANT EA, et al. Caffeine to prevent intermittent hypoxaemia in late preterm infants: randomised controlled dosage trial. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 2023; 108(2): 106-113.
19. PACIFICI GM, Clinical pharmacology of caffeine citrate in preterm infants. *Medical Express*, 2014; 1: 243-250.
20. RODGERS A e SINGH C. Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm (NICE guideline 124): a review. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 2020; 105: 355-357.
21. SCHMIDT B, et al. Caffeine for apnea of prematurity: Too much or too little of a good thing. *The journal of pediatrics*, 2023; 259: 113488.
22. SCHMIDT B, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine*, 2006; 354: 2112-2121.
23. SWEET DG, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome. *Neonatology*, 2019; 115: 432-450.
24. VILLANUEVA GD, et al. Caffeine: cardiorespiratory effects and tissue protection in animal models. *Experimental animals*, 2021; 70(4): 431-439.
25. WILLIAMSON M, et al. Apnoea of prematurity and neurodevelopmental outcomes: Current understanding and future prospects for research. *Frontiers in pediatrics*, 2021; 9: 755677.