

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

ANA RENATA PINTO DE TOLEDO

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM CAFEÍNA PARA A APNEIA DA PREMATURIDADE
SOBRE O SONO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Porto Alegre
2023

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

ANA RENATA PINTO DE TOLEDO

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM CAFEÍNA PARA A APNEIA DA
PREMATURIDADE SOBRE O SONO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA**

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de
Pós-graduação em Pediatria e Saúde da
Criança, da Escola de Medicina, da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. HUMBERTO HOLMER FIORI

PORTO ALEGRE

2023

Ficha Catalográfica

T649e Toledo, Ana Renada Pinto de

Efeitos do tratamento com cafeína para a apneia da prematuridade sobre o sono : uma revisão sistemática da literatura / Ana Renada Pinto de Toledo. – 2023.

67 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori.

1. Metilxantina. 2. Pré-termo. 3. Neonatal. 4. Sono-vigília. I. Fiori, Humberto Holmer. II. Título.

ANA RENATA PINTO DE TOLEDO

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM CAFEÍNA PARA A APNEIA DA
PREMATURIDADE SOBRE O SONO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA**

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de
Pós-graduação em Pediatria e Saúde da
Criança, da Escola de Medicina, da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovado em _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Porto Alegre

2023

AGRADECIMENTOS

À Nossa Senhora Aparecida, que sempre me conduziu com as devidas lições de amor e estive ao meu lado nas horas difíceis e felizes.

À minha mãe biológica Rosmari que durante seu tempo de permanência neste plano espiritual me educou para buscar conhecimento e mudar a vida através da independência, e que do plano celestial me guia e fornece acalento. Agradeço também ao meu pai, irmão e mãe do coração.

A meu esposo Rangel por ser meu grande incentivador e motivador de crescimento pessoal e profissional.

Não há palavras para expressar a gratidão que sinto pela disponibilidade, generosidade e paciência que teve comigo minha orientadora Dra. Rosane Souza da Silva, durante este processo me ensinaste que podemos ser grandes pesquisadores e, ao mesmo tempo, grandes e calorosos seres humanos. Agradeço também ao Dr. Humberto Holmer Fiori que me orientou durante a finalização deste trabalho.

A PUCRS meu agradecimento pela oportunidade. Gostaria de expressar também minha gratidão a existência de aporte financeiro para pesquisadores no Brasil, como bolsista CAPES pude realizar este sonho.

Ao Jovito e Carina, pesquisadores da UFN, obrigada pelo suporte nesse estudo.

A todos vocês, que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, muito obrigada!

RESUMO

A apneia da prematuridade é capaz de levar à morte ou deixar sequelas que afetam a qualidade de vida. O tratamento e profilaxia são realizados há décadas com o citrato de cafeína como primeira escolha. Este tratamento tem comprovada eficácia e segurança, tanto para a apneia da prematuridade quanto para a redução de incidência da displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial, retinopatia da prematuridade e sobrevivência sem deficiências no neurodesenvolvimento. A cafeína é um antagonista não específico dos receptores P1 de adenosina. Dentre as funções da adenosina está a de ser neuromodulador de funções vitais, como o sono. No entanto, não há consenso sobre os efeitos deste tratamento sobre o sono, principalmente quando considerado o importante papel da adenosina no desenvolvimento precoce do cérebro para a maturação do sono. Realizamos uma pesquisa sistemática da literatura no PubMed, *Web of Science* e *Virtual Health Library* para identificar estudos que investigam os efeitos de curto e longo prazo da cafeína utilizada para apneia da prematuridade sobre parâmetros do sono. Para uma ampla avaliação, utilizamos a estratégia PIC, sendo a **P**opulação, os prematuros, o citrato de cafeína foi a **I**ntervenção e os prematuros sem exposição a cafeína foram a **C**omparação. Dois revisores independentes aplicaram os critérios de inclusão e exclusão, avaliaram o risco de viés e extraíram e analisaram os dados. O número de registro no PROSPERO é CRD42021282536. De 4.019 estudos, 20 foram considerados elegíveis, incluindo os ensaios clínicos randomizados e acompanhamentos, e estudos observacionais. Os parâmetros de sono analisados, a fase de avaliação e as ferramentas para avaliar o sono foram muito variáveis entre os estudos. Principais achados podem ser resumidos como: (I) o protocolo mais comum de tratamento com cafeína para apneia não afetou os principais parâmetros de sono; e (II) há alguma evidência de que a cafeína quando administrada mais cedo, em doses mais elevadas ou por longos períodos, especialmente em recém-nascidos muito prematuros, pode afetar parâmetros do sono. A busca por melhores resultados do tratamento com cafeína para bebês muito prematuros tem sido feita por meio de mudanças nos protocolos de concentração e tempo de exposição à cafeína, embora ainda não tenham sido plenamente avaliados os efeitos de curto e longo prazo, incluindo sobre a maturação do sono.

Palavras-chave: Metilxantina; Pré-termo; Neonatal; Sono-vigília.

ABSTRACT

Apnea of prematurity can lead to death or leave sequelae that affect quality of life. Treatment and prophylaxis have been carried out for decades with caffeine citrate as the first choice, with proven efficacy and safety, both for the treatment of apnea of prematurity and for reducing the incidence of bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity and survival without neurodevelopmental disabilities. Caffeine is a non-specific antagonist of adenosine P1 receptors. Among the functions of adenosine is that of being a neuromodulator of vital functions, such as sleep, and, however, there is no consensus on the effects of this treatment on sleep, especially when considering the important role of adenosine in the early development of the brain for sleep maturation. We performed a systematic literature search in PubMed, Web of Science, and Virtual Health Library to identify studies investigating the short- and long-term effects of caffeine used for apnea of prematurity and sleep parameters. For a comprehensive evaluation, we used the PIC strategy, with the **P**opulation being preterm infants, caffeine citrate being the **I**ntervention and preterm infants without exposure to caffeine being the **C**omparison. Two independent reviewers applied inclusion and exclusion criteria, assessed risk of bias, extracted, and analyzed data. The PROSPERO registration number is CRD42021282536. Of 4019 studies, 20 were considered eligible, including randomized clinical trials and follow-ups, and observational studies. The analyzed sleep parameters, evaluation phase and tools to evaluate sleep were very variable. Main findings can be summarized as: (i) the most common caffeine treatment protocol for apnea did not affect the main sleep parameters; and (II) there is some evidence that caffeine when administered earlier, in higher doses or for longer periods, especially in very premature newborns, may affect sleep parameters. The search for better results from caffeine treatment for very premature babies has been done through changes in caffeine concentration and exposure time protocols, which have not yet evaluated short- and long-term effects, including sleep maturation.

Keywords: Methylxanthine; Neonatal; Preterm; Sleep-wake.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Mecanismo de ação da cafeína nos vasos sanguíneos, neurônios e miócitos.....	17
Figura 2:	Efeitos da cafeína consumida no período pré e pós-natal e na adolescência.....	18

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO TEÓRICA.....	12
2.2	APNEIA DA PREMATURIDADE.....	13
2.3	EFEITOS BIOLÓGICOS DA CAFEÍNA.....	14
2.4	NEURODESENVOLVIMENTO E SONO.....	19
3	JUSTIFICATIVA.....	23
4	OBJETIVOS.....	24
4.1	OBJETIVOS GERAIS.....	24
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
5.1	REGISTRO NO PRÓSPERO.....	25
5.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASE DE DADOS.....	25
5.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E ESTRATÉGIA PIC.....	25
5.4	EXTRAÇÃO DE DADOS E RISCO DE VERIFICAÇÃO DE VIÉS.....	26
6	RESULTADOS.....	27
6.1	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	27
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	
	REFERÊNCIAS.....	30
	APÊNCICE A - PRISMA 2020.....	39
	APÊNDICE B - ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	41
	APÊNDICE C - ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA.....	42

1. INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro é um severo problema de saúde materno-infantil, sendo a principal causa de mortalidade neonatal e responsável por morbidades. O Brasil ocupa a 10ª posição no ranking mundial dos nascimentos prematuros, estando acima da média mundial (BRASIL, 2020). Com a prematuridade, surgem também os efeitos nocivos dela, a curto e longo prazo, como morbidades respiratórias e infecciosas e deficiências no neurodesenvolvimento (REAM, 2018).

A apneia da prematuridade, uma consequência de nascer pré-termo, é a pausa da respiração maior de 15-20 segundos acompanhada de hipóxia e de bradicardia, caracterizando um diagnóstico frequente nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal expressando a imaturidade do controle respiratório (BARRINGTON, 1991; MATHEW, 2011). Quanto menor a idade gestacional, maior o descontrole do sistema respiratório do recém-nascido, que ainda será portador de características respiratórias fetais, pois o ambiente intrauterino é muito diferente do ambiente do recém-nascido, e os movimentos respiratórios aumentam com o passar de cada semana gestacional (ABU-SHAWEESH, 2004).

Para o manejo da apneia, o que inclui o tratamento e profilaxia, o citrato de cafeína é a primeira escolha neste cenário, juntamente com suporte respiratório e monitoramento contínuo (HENDERSON, 2010). A cafeína promove nos centros respiratórios o aumento do fluxo de respiração quando antagoniza o efeito depressor sobre a atividade dos neurônios inspiratórios exercida pela adenosina (KUMRAL et al., 2012; MILLAR, 2004). Esta metilxantina atua no bloqueio inespecífico de dois receptores de adenosina, A₁ e A_{2A} (FREDHOLM et al., 1999). A adenosina é um neuromodulador que está implicado na memória, no aprendizado e na regulação do sono (GOMES et al., 2011).

A farmacoterapia crônica com cafeína no período neonatal desenvolve um sono rápido e curto para aumentar o estado de vigília e aprimorar o impulso ventilatório (KOCH et al., 2020). Estudos sobre o citrato de cafeína mostram a eficácia a curto e longo prazo no tratamento e profilaxia da apneia da prematuridade e redução da necessidade de ventilação mecânica, bem como efeitos neuroprotetores (SCHMIDT et al., 2006; SCHMIDT et al., 2007)

Doses de ataque de citrato de cafeína de 40 mg.kg⁻¹ intravenosa (i.v.), seguidas de 20 mg.kg⁻¹ i.v. 12 horas após e, mais 10 mg.kg⁻¹ i.v. entre 24 e 36 horas da dose

inicial, totalizando uma exposição em dose maior do que a padrão ($20 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ i.v.}$), foram associadas a um aumento da ocorrência de hemorragia cerebelar, aumento do tônus muscular e mais sinais neurológicos desviantes (McPHERSON *et al.*, 2015).

Dormir é necessário e fundamental para manter as funções de nosso organismo. A atividade de dormir inicia já na gestação e sofre mudanças após o nascimento e durante toda a infância (CANANI, 1998). Justamente nos períodos de rápido crescimento do cérebro, dentre eles o período neonatal, o sono exerce grande papel nas conexões cerebrais para as atividades futuras de memória, plasticidade e aprendizagem (PEIRANO, 2007).

Estudos na literatura incluem avaliação dos efeitos agudos da cafeína utilizada para apneia da prematuridade no sono durante o tratamento em ambiente hospitalar, e efeitos de curto e longo prazo do tratamento com cafeína no sono (SCHMIDT *et al.*, 2006; SCHMIDT *et al.*, 2007). Efeitos de longo prazo deste tratamento no sono, são uma questão de pesquisa fundamental, dada a importância do dormir para a saúde e desenvolvimento infantil (MOREIRA, 2021).

O número de estudos sobre este assunto na literatura publicada ao longo dos anos é modesto, e, associado a falta de padronização do protocolo de uso do citrato de cafeína, mantém uma questão em aberto quanto aos conhecimentos dos parâmetros de sono dos expostos à cafeína. Sendo assim, revisamos de forma sistemática os estudos que utilizam o sono como desfecho primário e secundário, ou menções a parâmetros de sono relacionados à cafeína utilizada no período neonatal.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PREMATURIDADE

O nascimento prematuro é estabelecido como o nascimento antes das 37 semanas de gestação completas ou menos de 259 dias a partir da data da última menstruação da mulher, podendo ser subdividido em prematuro extremo (<28 semanas), muito prematuro (28 a 32 semanas), ou prematuro moderado (32 a 37 semanas de gestação) (OMS, 1977). A incidência de nascimentos prematuros parece estar aumentando na maioria dos países. O Brasil ocupa a 10ª posição no ranking mundial dos nascimentos prematuros, sendo prematuros 11,7% dos nascimentos totais, o que deixa o Brasil acima da média mundial que é de 10% (BRASIL, 2020).

A causa da prematuridade pode ser relacionada a inúmeros fatores de risco, como por exemplo: econômicos, raciais, médicos, nutricionais e ambientais, mas a grande maioria dos nascimentos prematuros não tem uma causa bem estabelecida e pode ser multifatorial (RÄISÄNEN *et al.*, 2013). O nascimento prematuro pode ocorrer de forma espontânea (natural) ou de forma iniciada pelo provedor, quando existe uma intervenção obstétrica por indicação materna ou fetal. Trabalho de parto espontâneo é a causa mais comum de nascimento pré-termo, seguido das induções e partos eletivos (BARROS, 2006).

Globalmente, o nascimento prematuro demonstra ser um grave problema de saúde pública na área materno-infantil, uma vez que é a principal causa de mortalidade neonatal e é responsável por morbidades como infecções, síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular grave, encefalopatia isquêmica hipóxica e complicações hematológicas ou respiratórias (HARRISON, 2016). Infelizmente o aumento da ocorrência de nascimentos prematuros torna a prevenção do parto pré-termo um desafio para os profissionais. Os nascimentos prematuros podem ocorrer em locais onde não há acesso especializado e os equipamentos podem ser limitados para fornecer uma assistência hábil, o que pode contribuir para o aumento da carga mundial de nascidos pré-termo (VOGEL *et al.*, 2018). As intervenções devem ser concentradas em estratégias que garantam cuidados efetivos em saúde, como um cuidado pré-natal de qualidade, manutenção dos fatores de risco, monitoramento do feto, bem como enfoque em ações para reduzir a mortalidade infantil, sendo a idade neonatal o

principal fator perante sobrevida e mortalidade (HARRISON, 2016; MANUCK *et al.*, 2016).

A prematuridade pode ocasionar insultos que interferem na qualidade de vida do indivíduo, com morbidades crônicas importantes. Embora existam avanços em tecnologias e cuidados médicos, visto que são essenciais para a redução de agravos, as deficiências de neurodesenvolvimento são comumente associadas ao nascimento prematuro, com risco aumentado em idades gestacionais mais baixas (MWAMIKI *et al.*, 2012). Como resultado de melhorias nos cuidados neonatais, o índice de sobrevivência dos bebês mais precoces é crescente e juntamente com a sobrevivência, as falhas de neurodesenvolvimento também se ampliam e somatizam um confronto para ao longo da vida (YOUNGE N *et al.*, 2017). Esse risco se estende também ao desenvolvimento de morbidades respiratórias e infecciosas de curto e longo prazo (REAM, 2018).

Recentemente, Gauda (2020) trouxe a possibilidade de a plasticidade homeostática regular a apneia que ocorre durante a inflamação, tendo os prematuros, maior chance de desenvolver uma resposta inflamatória e promover desregulação cardiorrespiratória pela remoção prematura da ação das prostaglandinas, principalmente e com maior gravidade em momentos de estresse para o bebê.

Avanços importantes ocorreram nos últimos anos para possibilitar a melhoria da atenção neonatal e nas condições específicas do parto prematuro, sendo a pesquisa, a base para engendrar estes progressos (PEARLMAN, 2022).

2.2 APNEIA DA PREMATURIDADE

A apneia da prematuridade é um diagnóstico muito comum nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e expressa a imaturidade do controle respiratório, quase que universalmente presente entre os nascidos prematuros variando apenas em gravidade e frequência (ZHAO, 2011). Definida apneia da prematuridade como sendo a pausa da respiração, que dura mais do que 15 segundos e vem acompanhada de hipóxia ou bradicardia, podendo ter uma frequência maior nas primeiras 24 horas após o nascimento (BARRINGTON, 1991).

Não é uma doença, mas sim uma desordem de desenvolvimento, um contratempo clínico muito significativo, que se manifesta com um ritmo de respiração instável refletindo a imaturidade do controle respiratório. A resolução está diretamente

ligada à maturação do tronco cerebral, a medida em que o recém-nascido evolui, levando em conta que o ambiente intrauterino (fetal) é substancialmente distinto do ambiente de recém-nascido e exige inúmeras adaptações fisiológicas (MATHEW, 2011; ABU-SHAWEESH, 2004).

De forma biológica, as crises de pausa respiratória com hipóxia e bradicardia podem levar a um fornecimento insuficiente de sangue para o cérebro, que causa diminuição na oferta de oxigênio em fases críticas do seu desenvolvimento (JANVIER et al., 2004). A hipoxemia está associada a resultados negativos, como a retinopatia da prematuridade, distúrbios respiratórios do sono, distúrbios de neurodesenvolvimento e mortalidade (DI FIORE, 2019).

A estratégia terapêutica não invasiva de primeira escolha neste cenário, é o tratamento com metilxantina, especificamente a cafeína. A eficácia e segurança da terapia com cafeína para a apneia da prematuridade, tornou esta droga extensamente utilizada nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

Estratégias de suporte ventilatório não invasivo, como a ventilação de pressão positiva contínua nasal (CPAP) são competentes para tratar a apneia porque melhoram a permeabilidade através de mobilização das vias aéreas superiores (MILLER, 1985). Cânula nasal umidificada aquecida de alto fluxo têm sido com frequência utilizada como estratégia terapêutica em alternância com o CPAP, porém mais estudos são essenciais para determinar o grau de segurança em comparação ao CPAP (AL-ALAYAN, 2014). Alguns estudos também comparam o uso da ventilação nasal com pressão positiva intermitente (NAVA), como sendo tão eficaz quanto o CPAP na redução dos sintomas da apneia da prematuridade (FIRESTONE *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática publicada por Pergolizzi (2022) afirma que existe uma ampla variedade de tratamentos para apneia com diretrizes sobre a maneira de se fazer escassas. A cafeína, por sua vez, mesmo sendo muito eficaz para apneia da prematuridade pode estar associada a efeitos colaterais, e, dados de efeitos a longo prazo ainda estão sendo elaborados.

2.3 EFEITOS BIOLÓGICOS DA CAFEÍNA

A cafeína é o psicoestimulante mais consumido no mundo, e está presente em diversos alimentos, plantas, bebidas e em uma grande variedade de medicamentos,

além de ser utilizada para o tratamento da apneia em neonatos (CSFII, 1998; SCHMIDT *et al.*, 2006).

A absorção da cafeína é veloz e ocorre no intestino delgado cerca de 45 minutos após a ingestão, seu metabolismo ocorre no fígado variando de acordo com a idade e fatores ambientais, sendo praticamente metabolizada por completo em adultos (BLANCHARD, 1983; LEVITT, 2013). A via de ingestão ou de administração da droga (oral/intravenosa) não demonstra afetar o metabolismo ou a eliminação dela com diferenças que sejam consideradas substanciais (BLANCHARD, 1983). O principal sistema enzimático de depuração da cafeína é o citocromo P450 (CYP1A2). As variações interindividuais na taxa de metabolização da cafeína podem ser o resultado de polimorfismo no gene que codifica para a CYP1A2 (SACHSE *et al.*, 1999).

Em neonatos, a cafeína é absorvida por completo tanto na administração endovenosa quanto oral, já a farmacocinética é lenta, sendo esta droga eliminada mais lentamente do que na população adulta devido à imaturidade hepática (ARANDA *et al.*, 1979; CHARLES *et al.*, 2008). Nos recém-nascidos, a meia vida plasmática da cafeína é maior do que nos adultos, pela baixa atividade do citocromo P450 (ARANDA *et al.*, 1974).

Gestantes são uma população de risco para o consumo de cafeína, visto que a cafeína atravessa a barreira placentária e pode causar efeitos nocivos, como o aborto espontâneo em doses de 300 mg/dia (OMS, 2020; WENG, 2008). Diversos estudos originais e metanálises constataam que além do risco de aborto espontâneo pelo consumo materno de cafeína, também há o risco de baixo peso ao nascer, natimortalidade, sobrepeso e obesidade infantil e leucemia aguda (JAMES, 2021). Nas doses tóxicas, a cafeína pode afetar a mobilização de Ca^{2+} intracelular, liberando ou até mesmo impedindo sua reabsorção. A dose tóxica pode aumentar a contratilidade e alguns níveis podem ser fatais (BANERJEE *et al.*, 2014). A toxicidade aguda da cafeína é em torno de 10 g por dia para adultos, sendo a morte por intoxicação um evento raro e dependente de interação com outras substâncias, alterações genéticas ou possíveis doenças. Os riscos estão principalmente ligados a grande disseminação de uso desta droga que pode levar a dependência (CAPELLETTI S *et al.*, 2015).

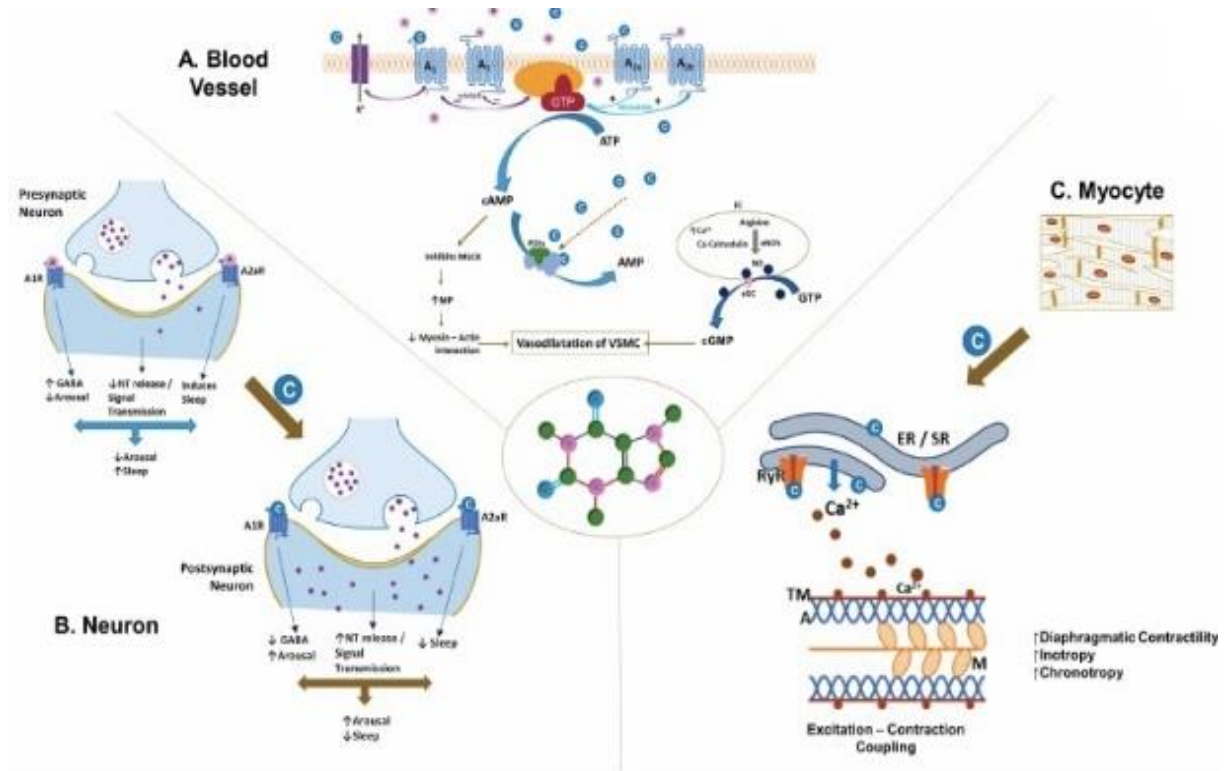
Em concentrações relativas ao consumo dietético humano, esta metilxantina tem como alvo molecular a inibição inespecífica de receptores de adenosina, em

especial os receptores A₁ e A_{2A} (FREDHOLM *et al.*, 1999). Os receptores de adenosina são expressos em todos os tecidos, com especial ênfase no sistema nervoso, onde a adenosina atua como um potente neuromodulador (BRUNSTOCK, 2007).

A adenosina, através da ligação ao receptor A₁, provoca a inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissores por reduzir o influxo de cálcio e a hiperpolarização pós-sináptica através da abertura de canais de potássio (SEBASTIÃO e RIBEIRO, 1996). A ativação do receptor A_{2A} pela adenosina ocasiona, no pré-sinapse, o estímulo da liberação de neurotransmissores por estímulo à canais de cálcio (GUBITZ *et al.*, 1996). Como resultado destes diferentes mecanismos de sinalização, a adenosina é um neuromodulador envolvido na memória, no aprendizado e na regulação de sono (GOMES *et al.*, 2011). Além disto, durante o desenvolvimento cerebral, a adenosina está fortemente envolvida com a proliferação, a migração e a diferenciação de células neurais (SHEN *et al.*, 2018).

Exposições agudas à cafeína tem como principal efeito a elevação dos níveis de AMPc, como uma resposta ao bloqueio dos receptores A₁, visto que este receptor é o mais abundante no Sistema Nervoso Central (FREDHOLM *et al.*, 1999). Esta alteração nos níveis de AMPc contribuem para alterações no estado de fosforilação de várias fosfoproteínas que são alvos da proteína quinase A (LINDSKOG *et al.*, 2002, SVENNINGSSON *et al.*, 2005, SAHIN *et al.*, 2007). Como consequência, efeitos secundários são vistos em diversas sistemas de neurotransmissão, incluindo o dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico, glutamatérgico e GABAérgico (DALY, 1993; ACQUAS *et al.*, 2002; SOLINAS *et al.*, 2002). Além disto, o antagonismo do receptor A_{2A} pela cafeína tem sido descrito afetar a sinalização dopaminérgica de forma mais específica, em virtude da expressão intensa deste receptor na região estriato-palidal e de sua co-expressão com receptores D₂ e D₁ de dopamina (SVENNINGSSON *et al.*, 1997). Nos centros respiratórios, a cafeína promove aumento do fluxo respiratório ao antagonizar o efeito depressor sobre a atividade dos neurônios inspiratórios exercido pela adenosina, bem como efeitos indiretos da adenosina sobre a oxigenação (KUMRAL *et al.*, 2012; MILLAR, 2004) (Figura 1). Desta forma, nas unidades de terapia intensiva neonatal, a cafeína é uma metilxantina que está em uso há mais de 40 anos, tendo como primordial indicação o tratamento e profilaxia da apneia da prematuridade (HENDERSON, 2010).

Figura 1: Mecanismo de Ação da cafeína nos vasos sanguíneos, neurônios e miócitos

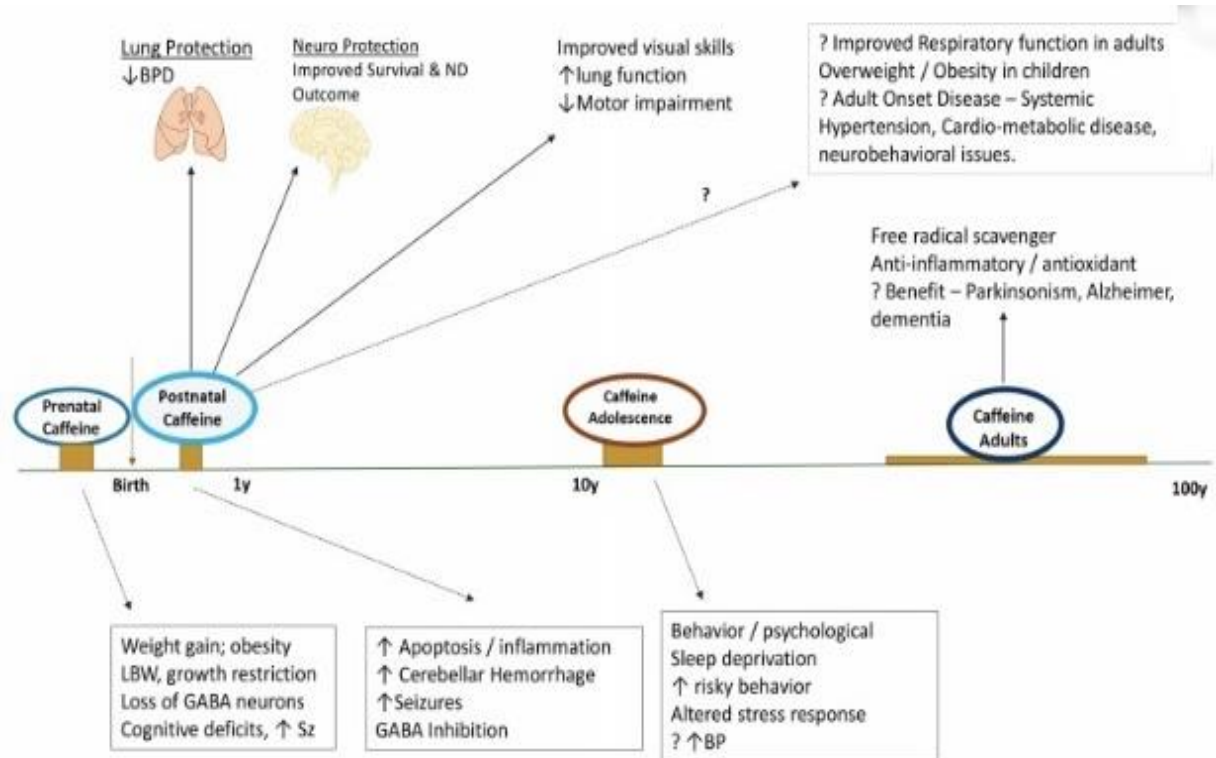


Fonte: Kumar e Lipshultz (2019).

2.3.1 Terapia com cafeína para apneia da prematuridade

Muitos estudos clínicos e pré-clínicos já foram dedicados a identificar os efeitos da cafeína na prematuridade (Figura 2) (Kumar e Lipshultz, 2019). O estudo CAP (*Caffeine for Apnea of Prematurity*) foi um amplo ensaio clínico controlado e randomizado, para investigar os efeitos da administração neonatal do citrato de cafeína ou placebo nos primeiros 10 dias de vida em 2.006 bebês com peso ao nascer menor do que 1.251g, distribuídos no ensaio de forma aleatória. O período do estudo foi entre 11 de outubro de 1999 e 22 de outubro de 2004, e os participantes foram 994 crianças do Canadá, 58 dos Estados Unidos, 520 da Austrália e 434 crianças de países da Europa e Israel. O objetivo do estudo era solucionar a dúvida sobre a eficiência e segurança em curto e longo prazo da terapia com cafeína, tendo como desfecho a morte, paralisia cerebral, atraso cognitivo e surdez ou cegueira na idade de 18 a 21 meses (SCHMIDT *et al.*, 2006).

Figura 2: Efeitos da cafeína consumida no período pré e pós-natal e na adolescência. BPD: displasia broncopulmonar. ND: neurodesenvolvimento. Y: Year



Fonte: Kumar e Lipshultz (2019).

No estudo CAP, foi administrada uma dose de ataque de citrato de cafeína de 20 mg.kg^{-1} , seguida de dose de manutenção de $5\text{-}10 \text{ mg.kg}^{-1}$ dia, ou uma dose igual de placebo no grupo controle. Em curto prazo, a droga se mostrou competente para reduzir a taxa de displasia broncopulmonar, dos 963 recém-nascidos pertencentes ao grupo cafeína que completaram a idade pós-natal de 36 semanas, apenas 36,3% necessitaram de suplementação de oxigênio. Os riscos desta prática terapêutica a curto prazo se mostraram baixos, mas os dados eram insuficientes para avaliar a segurança até aquele momento (SCHMIDT *et al.*, 2006).

No acompanhamento do estudo, nos 18 a 21 meses de vida dos bebês, o tratamento com citrato de cafeína demonstrou ser eficaz para a sobrevivência sem atrasos de desenvolvimento neurológico. Dos 937 bebês do grupo cafeína em que os dados corretos estavam acessíveis, apenas 40,2% tiveram desfecho de morte ou sobrevivência com alguma deficiência de neurodesenvolvimento, comparados com os 431 bebês com dados adequados disponíveis do grupo placebo correspondendo a 46,2%. Isso sugere um mecanismo de neuroproteção da cafeína. Esta melhora de sobrevivência com baixos índices de deficiências munuiu com fortes indicativos a

hipótese de que os benefícios superam os riscos no tratamento com metilxantinas (SCHMIDT *et al.*, 2007).

Na avaliação dos 5 anos de idade, a supervisão do estudo não encontrou diferenças relevantes na união dos desfechos principais entre as 833 crianças do grupo cafeína avaliadas e as 807 crianças do grupo placebo. O principal desfecho em 5 anos era um misto de morte antes da idade corrigida de 5 anos, ou uma sobrevivência com deficiência motora ou cognitiva, alterações de comportamento, saúde precária, perda auditiva ou cegueira bilateral. Dentre as 833 crianças do grupo cafeína, 21,1% morreram ou sobreviveram apresentando pelo menos 1 deficiência de neurodesenvolvimento, em comparação com 24,8% das 807 crianças do grupo placebo. Demais desfechos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos do estudo. Em suma, a terapia neonatal com citrato de cafeína não teve diferenças expressivas de forma considerável para a sobrevivência sem deficiência de desenvolvimento neurológico na idade escolar (SCHMIDT *et al.*, 2012).

No estudo de 11 anos após o tratamento com metilxantina, o objetivo era verificar se a metilxantina estava relacionada a melhores desfechos funcionais. Foi avaliado que a cafeína não teve uma redução importante de deficiências no desempenho escolar, motor e de comportamento, mas esteve relacionada ao menor risco para deficiência motora aos 11 anos de vida, sendo que apenas 19,7% dos 457 pacientes grupo cafeína apresentaram deficiências motoras em contrapartida dos 27,5% dos 473 pacientes pertencentes ao grupo placebo. De 458 pacientes avaliados pertencentes ao grupo cafeína, 14,4% apresentaram baixo desempenho acadêmico e dos 462 do grupo placebo o percentual foi de 13,2%. Apresentaram problemas de comportamento 10,9% dos 476 pacientes do grupo cafeína avaliados e 8,3% dos 481 pacientes grupo placebo. As doses de citrato de cafeína utilizadas neste ensaio clínico foram consideradas efetivas e seguras (SCHMIDT *et al.*, 2017).

2.4 NEURODESENVOLVIMENTO E SONO

O sono é um estado de comportamento reversível, onde nos desconectamos com o ambiente e relaxamos (RANA *et al.*, 2019). O sono é um processo ativo que envolve uma complexa circuitaria neural, a qual é suscetível a alterações funcionais durante o desenvolvimento cerebral inicial (período fetal), no intenso período de

maturação cerebral que se dá no final da gestação, bem como no período neonatal e ao decorrer da infância (SCHER, 1998).

Dormir é fundamental para um bem-estar da mente e do corpo, estando este processo diretamente ligado à secreção de hormônios, limiar de dor, nível de alerta, imunidade, sistema cardiovascular, função cognitiva e desenvolvimento (MOREIRA, 2021). O sono é primordial para o desenvolvimento e crescimento, processo que se evidencia pela grande necessidade de dormir dos lactentes, crianças e adolescentes (DAVIS, 2004).

Dois indispensáveis processos regulam o sono e a vigília, o processo homeostático onde a necessidade de sono aumenta na vigília e tem alívio no sono, e o processo circadiano que atua como um relógio interno onde a exposição à luz marca a vigília e a escuridão marca o sono. Sistemas independentes e distintos, mas que determinam a duração do sono e da vigília (MOREIRA, 2021).

O estágio REM (do inglês, *rapid eye movement*) marcado pela excitação e o NREM (do inglês, *non rapid eye movement*), onde há baixa atividade cerebral, são identificados já nos estágios fetal e pós-natal humano, apresentando algumas características relativamente universais entre os mamíferos, tais como: a) quantidade maior de sono REM no início do desenvolvimento do que na vida adulta, assim como uma menor quantidade de sono NREM no início do desenvolvimento do que quando comparada à vida adulta; b) mudanças de padrões de atividade cerebral do sono REM e NREM no estágio fetal; e c) modificações nos mecanismos reguladores do sono no período neonatal e posteriormente. A maior incidência de sono REM coincide com as principais fases de desenvolvimento cerebral fetal e maturação cerebral (GRIGG-DAMBERGER *et al.*, 2017; BENNET, 2018). O cérebro de um neonato experimenta breves períodos de vigília, o que reduz suas interações, mesmo que limitadas, com fatores extrínsecos. Desta forma, tanto os fatores biológicos que regem a maturação dos estágios do sono, como fatores que impactem na quantidade de sono, podem contribuir para moldar a arquitetura do sono e o importante papel que ele desempenha durante o período de rápido crescimento cerebral nos futuros processos de memorização, aprendizagem e plasticidade (PEIRANO, 2007; HUBER e BORN, 2014). Estudos com roedores em fase neonatal privados de sono REM indicaram desde efeitos morfológicos à funcionais no sistema nervoso, incluindo redução na área de córtex cerebral e alterações em sistemas de neurotransmissão como o gabaérgico e o glutamatérgico (MIRMIRAN *et al.*, 2002). Bebês prematuros podem apresentar

alterações na qualidade e efetividade de sono a longo prazo, pois este processo muda a maneira como o cérebro se desenvolve (BENNET, 2018).

No contexto da prematuridade, o tratamento crônico com citrato de cafeína para a apneia promove um sono mais curto e rápido no período neonatal porque aumenta o estado de vigília para melhorar o impulso ventilatório devido à sua ação no sistema adenosinérgico (ARAÚJO *et al.*, 2014). Embora estudos com modelos animais apontem que a exposição a cafeína durante o desenvolvimento possa ter repercussões no desenvolvimento cerebral afetando, por exemplo, o sono, ainda são poucos os estudos com humanos se dedicam a este tópico em específico (OLINI *et al.*, 2013; NEHLIG e DEBRY, 1994; MARCUS *et al.*, 2014;). Um estudo observacional durante os primeiros 5 dias de vida de neonatos prematuros tratados com cafeína apontou que esta xantina reduziu o sono ativo em função da dose, bem como alterou os períodos de sono-vigília, sem alterar o sono quieto (KOCH *et al.*, 2020). O estudo transversal sobre os efeitos de longo prazo da terapia com cafeína sobre as características do sono em um subgrupo de 201 bebês que participaram do estudo CAP de Marcus e colaboradores (2014) apontou que a terapia com citrato de cafeína não apresenta efeitos na duração do sono ou em episódios de apneia durante a infância. Adicionalmente, o estudo de Yang *et al.* (2019) não identificou alterações no ciclo sono-vigília através de estudos com eletroencefalograma de amplitude integrada. Estas são grandes contribuições para otimizar ainda mais os benefícios já consolidados da terapia neonatal com cafeína. A necessidade de identificar e sumarizar os achados sobre os efeitos do tratamento neonatal para a apneia com cafeína e qualidade de sono se soma aos muitos autores que enfatizam a necessidade da avaliação com tecnologias mais precisas para um parecer dos impactos desta terapia sobre as diversas nuances do sono e suas repercussões (POETS e KHAN, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2014).

A regulação homeostática é o objetivo do sono, nele diminuimos as sinapses que são aumentadas durante o período de vigília, a redução da atividade sináptica está ligada aos benefícios do sono, como por exemplo, o bom desempenho (TONONI, 2006).

Tanto dormir, quanto a privação de dormir, afetam o padrão das sinapses e a plasticidade das proteínas cerebrais, sendo o sono, responsável pela melhora destes processos (HAVEKES, 2012). A privação do sono é contribuinte para prejudicar a sinalização dos neurônios e glia e a síntese das proteínas para a plasticidade

sináptica, podendo afetar a consolidação da memória, a plasticidade de nosso cérebro ou desencadear deficiências cognitivas (KREUTZMANN, 2015).

Navarro Vergara e seus colaboradores (2022) reafirmam que na primeira infância, dormir tem papel vital no neurodesenvolvimento, sendo a falta de sono ou da qualidade dele, fator negativo para as áreas cognitiva, física e emocional.

3 JUSTIFICATIVA

O período neonatal configura importante momento para o desenvolvimento cerebral, assim, fatores externos podem contribuir positiva ou negativamente durante os períodos de rápido desenvolvimento do cérebro humano e ter repercussões em funções vitais, como moldar a arquitetura do sono.

Um dos efeitos mais comuns da cafeína é ser estimulante, e, uma vez que atua bloqueando receptores de adenosina, pode modular de forma significativa a maturação do sono.

Estudos realizados em humanos parecem inconclusivos e controversos no que diz respeito a clareza de dados sobre os possíveis efeitos da cafeína dada aos prematuros como tratamento e profilaxia da apneia sobre o sono. A não padronização de doses e não existência de consenso para início do tratamento com cafeína, principalmente no que se refere aos nascidos muito prematuros, leva a dúvidas sobre efeitos adversos a longo prazo na arquitetura do sono. Em pesquisas com modelos animais e pesquisa de prática diária, já está muito claro que a cafeína causa supressão do sono e, por isso, em períodos considerados críticos para o desenvolvimento se faz relevante aprofundar este conhecimento acerca de melhorar os desfechos para os sobreviventes da prematuridade.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Revisar sistematicamente os estudos que utilizam o sono como desfecho primário e secundário, ou qualquer menção a parâmetros do sono no contexto da cafeína para tratamento da apneia da prematuridade.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1. Identificar, através de revisão sistemática da literatura, a presença de estudos incluindo efeitos de curto e longo prazo da cafeína dada para o tratamento da apneia sobre parâmetros de sono.

4.2.2. Avaliar a qualidade dos estudos selecionados conforme critérios de inclusão pelas ferramentas RoB 2/Cochrane e Newcastle/Otawa.

4.2.3. Reunir dados de publicações incluídas no estudo através dos critérios de elegibilidade, para descrever os achados atuais sobre possíveis efeitos no sono da cafeína dada a população prematura.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 REGISTRO NO PRÓSPERO

O protocolo de estudo para esta revisão sistemática foi primeiramente registrado e aprovado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número de protocolo CRD42021282536. A revisão foi realizada de acordo com a declaração de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análise (PRISMA) (Apêndice A).

5.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASE DE DADOS

Entre os dias 30 de novembro de 2021 e 01 de dezembro de 2021, a pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed (<https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov>), Web of Science (<https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>) e Biblioteca Virtual em Saúde (<https://bvsalud.org/>).

Os termos DeCS/MeSH foram CAFFEINE OR XANTHINE OR METHYLYXANTHINE; AND PRETERM OR NEWBORN OR NEONATAL OR PREMATURE. A ordem de operação foi (CAFFEIN* OR XANTHIN* OR METHYLYXANTHIN*) AND (PRETERM* OR NEWBORN* OR NEONAT* OR PREMATUR*). Em 07 de setembro de 2022, a busca foi repetida. As estratégias de pesquisa podem ser acessadas no apêndice B.

5.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E ESTRATÉGIA PIC

Após o retorno da busca em todas as bases de dados, a seleção do estudo foi realizada seguindo a sequência: (1) exclusão das repetições; (2) análise do título; (3) análise dos resumos; (4) análise do manuscrito completo, e (5) análise das referências citadas. Essas etapas foram realizadas por dois revisores independentes (ARPT e HAC), seguidos de revisão final do pesquisador sênior (RSS). Somente estudos originais foram considerados.

Optamos por utilizar a estratégia PIC e não PICO, pois supomos que nosso desfecho principal seria encontrado nos desfechos secundários dos estudos. A estratégia do PIC foi a População: Recém-nascidos prematuros < 37 semanas;

Intervenção: Terapia com citrato de cafeína; **Comparação:** Recém-nascidos prematuros < 37 semanas que não receberam citrato de cafeína. Foram considerados apenas estudos escritos em inglês, português ou espanhol.

5.4 EXTRAÇÃO DE DADOS E RISCO DE VERIFICAÇÃO DE VIÉS

A extração de dados de estudos elegíveis foi realizada por dois revisores independentes (ARPT e RSS). Os dados extraídos incluem o tipo de estudo, a comparação amostral, idade gestacional de nascimento e idade gestacional que o recém-nascido foi exposto a cafeína, número amostral da intervenção, gênero, concentração da dose de cafeína aplicada, tempo de exposição a cafeína e idade de coleta do desfecho sono. Foram registrados também os tipos de monitoramento do sono, dados da coleta e principais desfechos, além do país de origem e ano de publicação.

Para avaliar o risco de viés de estudos individuais foram aplicadas as escalas de risco de viés Check list Cochrane Rob 2 (versão 2021) e Rob NewCastleOttawa. Os desfechos coletados foram agrupados e ordenados de acordo com o design de cada estudo (ensaio clínico randomizado ou estudo observacional).

6 RESULTADOS

A busca eletrônica em bancos de dados científicos recuperou 4.019 artigos científicos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e a repetição da busca que recuperou 229 artigos científicos, foram elegíveis 20 manuscritos científicos.

Destes, 13 eram observacionais (Seppä-Moilanen *et al.* 2018, Seppä-Moilanen *et al.* 2021, Koch *et al.* 2020, Chardon *et al.* 2004, Hassanein *et al.* 2014, Symanski *et al.* 2002, Hibbs *et al.* 2008, Holditch-Davis *et al.* 2004, Curzi-Dacsalova *et al.* 2002, Hayes MJ *et al.* 2007, Huang *et al.* 2014, Holditch-Davis D *et al.* 2004, Hellstorm-Westas L *et al.* 2001), 6 *follow-up* de ensaios clínicos randomizados (Meltzer *et al.* 2016, Brandon *et al.* 2005, Marcus *et al.* 2014, Tápia *et al.* 2016, Cielo *et al.* 2017, Biggs *et al.* 2016), e 1 ensaio clínico randomizado (Oliphant *et al.* 2022).

Todos os resultados estão apresentados no manuscrito científico intitulado “What do we know about the sleep effects of caffeine given to treat apnea of prematurity? A Systematic Review of the Literature” de autoria de Toledo, ARP, Caetano, HA, Boeck, CR, Skupiel, JA e Da Silva, RS, Fiori, HH (Apêndice C).

6.1 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão sistemática de literatura, foram revisados estudos que investigaram a utilização do citrato de cafeína em recém-nascidos prematuros e os efeitos sobre o sono, visto que a cafeína é um bloqueador dos receptores de adenosina, um potente neuromodulador com efeitos na maturação cerebral. Sabe-se que cada estágio do sono tem um papel crucial aos prematuros, sendo indispensável para o correto desenvolvimento e maturação cerebral.

De forma geral, nossos principais achados são:

- (1) O protocolo mais comum de uso de cafeína para tratar a apneia (20 mg/kg como dose de ataque e 5-10 mg/kg/dia como manutenção) parece não ter efeitos relevantes sobre os principais parâmetros do sono (MARCUS *et al.* 2014, MELTZER *et al.* 2016, BIGGS *et al.* 2016, CIELO *et al.* 2017, TAPIA *et al.* 2016, CURZI-DASCALOVA *et al.* 2002, SEPPÄ-MOILANEN *et al.* 2019, SEPPÄ-MOILANEN *et al.* 2021, HUANG *et al.* 2014).
- (2) Nosso estudo gera um alerta, pois há alguma evidência sobre impactos ainda não desbravados sobre o uso de doses mais altas de cafeína e de administração mais precoce para tratar os considerados nascidos muito prematuros, em especial, no que se refere aos possíveis efeitos desta droga sobre a maturação do sono. Isto deve-se ao fato de que Hayes *et al.* (2007) sugerem que o tratamento crônico com metilxantina parece produzir privação do sono secundária a ação estimulante da cafeína. Para Hassanein *et al.* (2014), mesmo em dose considerada padrão, a cafeína durante sua infusão i.v. aumenta a atividade cortical cerebral dos prematuros e a capacidade de despertar. Já Symanski *et al.* (2002) observaram que os períodos de vigília após as intervenções de enfermagem aumentaram para os recém-nascidos que receberam xantina. Koch *et al.* (2020) perceberam através de registros videográficos que, a vigília aumentou e o sono ativo diminuiu conforme a concentração de cafeína foi aumentando. Brandon *et al.* (2005) relacionaram a cafeína a uma menor quantidade de sono tranquilo.

Algumas limitações desta revisão sistemática podem ser identificadas, entre elas está o uso de diferentes maneiras de avaliar o sono, não houve paralelismo nos

parâmetros selecionados para avaliar o sono, diferentes ferramentas e adequações foram utilizadas. Isso ocorreu provavelmente porque a maioria dos estudos não utilizou o sono como desfecho primário, o que já imaginávamos inicialmente e nos levou a utilizar a estratégia PIC e não PICO para definir nossas buscas. A falta de paralelismo nos parâmetros de avaliação do sono, impossibilitou a realização de uma metanálise.

Adicionamos ainda, que, a busca por melhores e por mais resultados que avaliem os efeitos a curto e longo prazo da administração cedo e/ou de altas doses de citrato de cafeína deve ser incentivada. Em especial se considerados os dados de estudos com animais, que sugerem que a exposição à cafeína no período neonatal pode sim alterar a arquitetura do sono. A elucidação desta questão pode para garantir um manejo mais adequado dos sobreviventes da prematuridade, especialmente os muito prematuros.

REFERÊNCIAS

- A. JANVIER, M. KHAIRY, A. KOKKOTIS, *et al.* **Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants** *Journal of Perinatology*, 24 (2004), pp. 763-768
- ABU-SHAWEESH JM. **Maturation of respiratory reflex responses in the fetus and neonate**. *Semin Neonatol.* 2004 Jun;9(3):169-80. doi: 10.1016/j.siny.2003.09.003. PMID: 15050210.
- ACQUAS E, TANDA G, DI CHIARA G. **Differential effects of caffeine on dopamine and acetylcholine transmission in brain areas of drug-naïve and caffeine-pretreated rats**. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Aug;27(2):182-93. doi: p10.1016/S0893-133X (02)00290-7. PMID: 12093592.
- AL-ALAIYAN S, DAWOUD M, AL-HAZZANI F. Positive distending pressure produced by heated, humidified high flow nasal cannula as compared to nasal continuous positive airway pressure in premature infants. **J Neonatal Perinatal Med.** 2014; 7:119–24. doi: 10.3233/NPM-1474113.
- ALASMARI F. **Caffeine induces neurobehavioral effects through modulating neurotransmitters**. *Saudi Pharm J.* 2020 Apr;28(4):445-451. doi: 10.1016/j.jsps.2020.02.005. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32273803; PMCID: PMC7132598.
- ARANDA JV, COOK CE, GORMAN W, COLLINGE JM, LOUGHNAN PM, OUTERBRIDGE EW, ALDRIDGE A, NEIMS AH. **Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea**. *J Pediatr.* 1979 Apr;94(4):663-8. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80047-5. PMID: 430317.
- ARANDA JV, MACLEOD SM, RENTON KW, EADE NR. **Hepatic microsomal drug oxidation and electron transport in newborn infants**. *J Pediatr.* 1974 Oct;85(4):534-42. doi: 10.1016/s0022-3476(74)80465-8. PMID: 4155438.
- ARAUJO P, TUFIK S, ANDERSEN ML. **Neonatal caffeine therapy and sleep: important findings to guide new approaches and reduce concerns**. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Dec 1;190(11):1323-4. doi: 10.1164/rccm.201409-1682LE. PMID: 25436787.
- BANERJEE P, ALI Z, LEVINE B, FOWLER DR. **Fatal caffeine intoxication: a series of eight cases from 1999 to 2009**. *J Forensic Sci.* 2014 May;59(3):865-8. doi: 10.1111/1556-4029.12387. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24502704.
- BARRINGTON, KEITH, AND NEIL FINER. "The natural history of the appearance of apnea of prematurity." **Pediatric research** 29.4 (1991): 372-375.
- BARROS FC, VÉLEZ MDEL P. **Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes**. *Obstet Gynecol.* 2006 May;107(5):1035-41. doi: 10.1097/01.AOG.0000215984.36989.5e. PMID: 16648408.

BENNET L, WALKER DW, HORNE RSC. **Waking up too early - the consequences of preterm birth on sleep development.** J Physiol. 2018 Dec;596(23):5687-5708. doi: 10.1113/JP274950. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29691876; PMCID: PMC6265542.

BLANCHARD J, SAWERS SJ. **The absolute bioavailability of caffeine in man.** Eur J Clin Pharmacol. 1983;24(1):93-8. doi: 10.1007/BF00613933. PMID: 6832208.

BRASIL (DF). **Data marca importância do cuidado com o prematuro;** www.gov.br, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/11/data-marca-importancia-do-cuidado-com-o-prematuro>. Acesso em: 1 de julho de 2021.

BURNSTOCK G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. **Physiol Rev.** 2007 Apr;87(2):659-797. doi: 10.1152/physrev.00043.2006. PMID: 17429044.

CAPPELLETTI S, PIACENTINO D, SANI G, AROMATARIO M. **Caffeine:** cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? Curr Neuropharmacol. 2015 Jan;13(1):71-88. doi: 10.2174/1570159X13666141210215655. Erratum in: Curr Neuropharmacol. 2015;13(4):554. Daria, Piacentino [corrected to Piacentino, Daria]. PMID: 26074744; PMCID: PMC4462044.

CANANI S, SILVA FA. **A evolução do sono do feto ao adulto: aspectos respiratórios e neurológicos** [Sleep evolution from fetal life to adulthood: respiratory and neurologic aspects]. J Pediatr (Rio J). 1998 Sep-Oct;74(5):357-64. Portuguese. doi: 10.2223/jped.451. PMID: 14685595.

CHARLES BG, TOWNSEND SR, STEER PA, FLENADY VJ, GRAY PH, SHEARMAN A. **Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring.** Ther Drug Monit. 2008 Dec;30(6):709-16. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181898b6f. PMID: 19057373.

COMER, AM, PERRY, CM E FIGGITT, DP. Caffeine Citrate. **Paediatr Drugs** 3, 61-79 (2001).

CSFII, 1998. **Continuing Survey of Food Intake by Individuals 1994-98 (CSFII)**

DALY JW. **Mechanism of action of caffeine.** In: Garauini S, editor. Caffeine, Coffee and Health. Raven Press; New York: 1993. pp. 97-150

DAVIS KF, PARKER KP, MONTGOMERY GL. **Sleep in infants and young children:** Part one: normal sleep. J Pediatr Health Care. 2004 Mar-Apr;18(2):65-71. doi: 10.1016/s0891-5245(03)00149-4. PMID: 15007289.

DI FIORE JM, MACFARLANE PM, MARTIN RJ. **Intermittent Hypoxemia in Preterm Infants.** Clin Perinatol. 2019 Sep;46(3):553-565. doi: 10.1016/j.clp.2019.05.006. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31345546; PMCID: PMC6662623.

DOBSON NR, HUNT CE. Caffeine: an evidence-based success story in VLBW pharmacotherapy. **Pediatr Res**. 2018; 84:333–40. doi: 10.1038/s41390-018-0089-6.

EICHENWALD EC; **Committee on Fetus and Newborn**, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1). doi: 10.1542/peds.2015-3757. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26628729.

FERRÉ, S., QUIROZ, C., ORRU, M., GUITART, X., NAVARRO, G., CORTÉS, A., CASADÓ, V., CANELA, E. I., LLUIS, C., & FRANCO, R. (2011). **Adenosine A(2A) Receptors and A(2A) Receptor Heteromers as Key Players in Striatal Function**. *Frontiers in neuroanatomy*, 5, 36. <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00036>.

FIRESTONE K, HORANY BA, DE LEON-BELDEN L, STEIN H. Nasal continuous positive airway pressure versus noninvasive NAVA in preterm neonates with apnea of prematurity: a pilot study with a novel approach. **J Perinatol**. 2020 **Aug**;40(8):1211–1215. doi: 10.1038/s41372-020-0661-x. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32218494; PMCID: PMC7223609.

FREDHOLM BB, BÄTTIG K, HOLMÉN J, NEHLIG A, ZVARTAU EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacol Rev**. 1999 Mar;51(1):83–133. PMID: 10049999.

GAUDA EB, MCLEMORE GL. **Premature birth, homeostatic plasticity, and respiratory consequences of inflammation**. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020 Mar; 274:103337. doi: 10.1016/j.resp.2019.103337. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733340.

GENTLE SJ, TRAVERS CP, CARLO WA. **Caffeine controversies**. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Apr;30(2):177–181. doi: 10.1097/MOP.0000000000000588. PMID: 29346141.

GOMES CV, KASTER MP, TOMÉ AR, AGOSTINHO PM, CUNHA RA. **Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration**. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1808(5):1380–99. doi: 10.1016/j.bbame.2010.12.001. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21145878.

GRAY PH, FLENADY VJ, CHARLES BG, STEER PA; **Caffeine Collaborative Study Group**. **Caffeine citrate for very preterm infants: Effects on development, temperament and behaviour**. *J Paediatr Child Health*. 2011 Apr;47(4):167–72. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01943.x. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21244548

GRIGG-DAMBERGER MM. **Ontogeny of sleep and its functions in infancy, childhood, and adolescents**. *Sleep disorders in children*. Nevsimalova S & Bruni O. 2017;3–30.

GUBITZ AK, WIDDOWSON L, KUOKAWA M, KIRKPATRICK KA, RICHARDSON PJ. Dual signalling by the adenosine A2a receptor involves activation of both N- and P-type calcium channels by different G proteins and protein kinases in the same striatal nerve terminals. **J Neurochem**. 1996 Jul;67(1):374–81. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.67010374.x. PMID: 8667016.

HAHN, SANGHYUN; KIM, YUN HO; SEO, HYUNG SUK. Immediate decrease in γ -aminobutyric acid after caffeine intake in adolescents: a preliminary MRS study. **Investigative Magnetic Resonance Imaging**, v. 21, n. 2, p. 102-105, 2017.

HARRISON MS, GOLDENBERG RL. **Global burden of prematurity**. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr;21(2):74-9. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.007. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26740166.

HAVEKES R, VECSEY CG, ABEL T. **The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity**. *Cell Signal.* 2012 Jun;24(6):1251-60. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.010. PMID: 22570866; PMCID: PMC3622220.

HAYES MJ, AKILESH MR, FUKUMIZU M, GILLES AA, SALLINEN BA, TROESE M, PAUL JA. **Apneic preterms and methylxanthines**: arousal deficits, sleep fragmentation and suppressed spontaneous movements. *J Perinatol.* 2007 Dec;27(12):782-9. doi: 10.1038/sj.jp.7211820. Epub 2007 Sep 6. PMID: 17805341.

HENDERSON-SMART DJ, DE PAOLI AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev.** 2010 Dec 8;(12):CD000140. doi: 10.1002/14651858.CD000140.pub2. PMID: 21154343.

HUBER R, BORN J. Sleep, synaptic connectivity, and hippocampal memory during early **development**. *Trends Cogn Sci.* 2014 Mar;18(3):141-52. doi: 10.1016/j.tics.2013.12.005. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24462334.

HUGEL, S., & SCHLICHTER, R. (2003). Convergent control of synaptic GABA release from rat dorsal horn neurones by adenosine and GABA autoreceptors. *The Journal of physiology*, **551**(Pt 2), 479–489. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.047894>. Acesso em: 13 ago. 2021.

JAMES JE. **Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be**. *BMJ Evid Based Med.* 2021 Jun;26(3):114-115. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111432. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32843532; PMCID: PMC8165152. Jul;101(7):e299-303. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02664.x. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22462821.

KAPLAN, J., FREDRICKSON, PA, RENAUX, SA E O'BRIEN, PC. **Theophylline effect on sleep in normal subject**. *Chest*, **103** (1), pp.193-195 1993.

KOCH G, SCHÖNFELD N, JOST K, ATKINSON A, SCHULZKE SM, PFISTER M, DATTA AN. Caffeine preserves quiet sleep in preterm neonates. **Pharmacol Res Perspect.** 2020 Jun;8(3):e00596. doi: 10.1002/prp2.596. PMID: 32412185; PMCID: PMC7227120.

KOŠIR R, ŠPANINGER K, ROZMAN D. **Circadian events in human diseases and in cytochrome P450-related drug metabolism and therapy**. *IUBMB Life.* 2013 Jun;65(6):487-96. doi: 10.1002/iub.1160. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23554069.

KREUTZMANN JC, HAVEKES R, ABEL T, MEERLO P. Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis, and

cognitive function. **Neuroscience**. 2015 Nov 19; 309:173-90. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.053. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25937398.

KUMAR VHS, LIPSHULTZ SE. **Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates**. **Children** (Basel). 2019 Oct 24;6(11):118. doi: 10.3390/children6110118. PMID: 31653108; PMCID: PMC6915633.

KUMRAL A, TUZUN F, YESILIRMAK DC, DUMAN N, OZKAN H. **Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response**: role of adenosine receptor polymorphisms: genetic basis of apnoea of prematurity. *Acta Paediatr*. 2012.

LEVITT DG. Quantitation of small intestinal permeability during normal human drug absorption. **BMC Pharmacol Toxicol**. 2013 Jun 24; 14:34. doi: 10.1186/2050-6511-14-34. PMID: 23800230; PMCID: PMC3734790.

LINDSKOG M, SVENNINGSSON P, POZZI L, KIM Y, FIENBERG AA, BIBB JA, FREDHOLM BB, NAIRN AC, GREENGARD P, FISONE G. Involvement of DARPP-32 phosphorylation in the stimulant action of caffeine. **Nature**. 2002 Aug 15;418(6899):774-8. doi: 10.1038/nature00817. PMID: 12181566.

MACHADO NJ, SIMÕES AP, SILVA HB, ARDAIS AP, KASTER MP, GARÇÃO P, RODRIGUES DI, POCHMANN D, SANTOS AI, ARAÚJO IM, PORCIÚNCULA LO, TOMÉ ÂR, KÖFALVI A, VAUGEOIS JM, AGOSTINHO P, EL YACOUBI M, CUNHA RA, GOMES CA. Caffeine Reverts Memory But Not Mood Impairment in a Depression-Prone Mouse Strain with Up-Regulated Adenosine A_{2A} Receptor in Hippocampal Glutamate Synapses. **Mol Neurobiol**. 2017 Mar;54(2):1552-1563. doi: 10.1007/s12035-016-9774-9. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26860412.

MANUCK TA, RICE MM, BAILIT JL, GROBMAN WA, REDDY UM, WAPNER RJ, THORP JM, CARITIS SN, PRASAD M, TITA AT, SAADE GR, SOROKIN Y, ROUSE DJ, BLACKWELL SC, TOLOSA JE; EUNICE KENNEDY SHRIVER National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. **Am J Obstet Gynecol**. 2016 Jul;215(1):103.e1-103.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.004. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26772790; PMCID: PMC4921282.

MARCHI, M., RAITERI, L., RISSO, F., VALLARINO, A., BONFANTI, A., MONOPOLI, A., ONGINI, E., & RAITERI, M. (2002). Effects of adenosine A1 and A2A receptor activation on the evoked release of glutamate from rat cerebrocortical synaptosomes. **British journal of pharmacology**, 136(3), 434–440. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704712>. Acesso em: 13 ago. 2021.

MARCUS CL, MELTZER LJ, ROBERTS RS, TRAYLOR J, DIX J, D'ILARIO J, ASZT ALOS E, OPIE G, DOYLE LW, BIGGS SN, *et al.*; Caffeine for Apnea of Prematurity–Sleep Study. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age. **Am J Respir Crit Care Med** 2014; 190:791–799.

MATHEW OP. **Apnea of prematurity**: pathogenesis and management strategies. *J Perinatol*. 2011 May;31(5):302-10. doi: 10.1038/jp.2010.126. Epub 2010 Dec 2. PMID: 21127467.

MCPHERSON, C., Neil, J., Tjoeng, T. et al. **A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants**. *Pediatr Res* 78, 198–204 (2015). <https://doi.org/10.1038/pr.2015.72>

MILLAR D, SCHMIDT B. Controversies surrounding xanthine therapy. **Semin Neonatol**. 2004 Jun;9(3):239-44. doi: 10.1016/j.siny.2003.11.008. PMID: 15050217.

MILLER MJ, CARLO WA, MARTIN RJ. **Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants**. *J Pediatr*. 1985 Jan;106(1):91-4. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80475-3. PMID: 3917503.

MIRMIRAN M, MAAS YG, ARIAGNO RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. **Sleep Med Rev**. 2003 Aug;7(4):321-34. doi: 10.1053/smr.2002.0243. PMID: 14505599.

MOREIRA, AM. PRONAP 2021. **Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2021.

MOSCHINO L, ZIVANOVIC S, HARTLEY C, TREVISANUTO D, BARALDI E, ROEHR CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? **ERJ Open Res**. 2020 Mar 2;6(1):00330-2019. doi: 10.1183/23120541.00330-2019. PMID: 32154294; PMCID: PMC7049734.

MWANIKI, MICHAEL K. et al. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. **The Lancet**, v. 379, n. 9814, p. 445-452, 2012.

NAVARRO VERGARA A, GONZÁLEZ RABELINO G. Trastornos del sueño y su impacto en el neurodesarrollo [Sleep disorders and their impact on neurodevelopment]. *Medicina (B Aires)*. 2022 Aug 30;82 Suppl 3:30-34. Spanish. PMID: 36054854.

NEHLIG A, DEBRY G. **Effets du café et de la caféine sur la fertilité, la reproduction, la lactation et le développement**. *Revue des données humaines et animales [Effects of coffee and caffeine on fertility, reproduction, lactation, and development*. Review of human and animal data]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1994;23(3):241-56. French. PMID: 8051344.

OLINI, NADJA, SALOMÉ KURTH, AND RETO HUBER. "The effects of caffeine on sleep and maturational markers in the rat." **PloS one** 8.9 (2013): e72539.

OMS: **recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended** October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-253. PMID: 560099.

PEARLMAN, SA. **Avanços em neonatologia através da melhoria da qualidade**. *J Perinatol* 42, 1277-1282 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01383-9>

PEIRANO PD, ALGARÍN CR. Sleep in brain development. **Biol Res.** **2007**;40(4):471-8. Epub 2008 May 28. PMID: 18575679.

PERGOLIZZI J, KRAUS A, MSGNUSSON P, BREVE F, MITCHELL K, RAFFA R, LEQUANG JAK, VARRASSI G. Treating Apnea of Prematurity. *Cureus.* 2022 Jan 31;14(1):e 21783. doi: 10.7759/cureus.21783. PMID: 35251853; PMCID: PMC8890764.

PLATT MJ. Outcomes in preterm infants. **Public Health.** **2014 May**;128(5):399-403. doi: 10.1016/j.puhe.2014.03.010. Epub 2014 May 1. PMID: 24794180.

POETS CF, KHAN SR. Former preterm infants, caffeine was good for you, but now beware of snoring! **Am J Respir Crit Care Med.** **2014 Oct 1**;190(7):720-1. doi: 10.1164/rccm.201409-1588ED. PMID: 25271743.

QUITADAMO P, GIORGIO V, ZENZERI L, BALDASSARRE M, CRESI F, BORRELLI O, SALVATORE S. **Apnea in preterm neonates: what's the role of gastroesophageal reflux? A systematic review.** *Dig Liver Dis.* 2020 Jul;52(7):723-729. doi: 10.1016/j.dld.2020.03.032. Epub 2020 May 15. PMID: 32423847.

RÄISÄNEN, Sari et al. Contribution of risk factors to extremely, very, and moderately preterm births—register-based analysis of 1,390,742 singleton births. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e60660, 2013.

RANA M, RIFFO ALLENDE C, MESA LATORRE T, ROSSO ASTORGA K, TORRES AR. **Sueño en los niños: fisiología y actualización de los últimos conocimientos [Sleep in children: physiology and update of a literature review].** *Medicina (B Aires).* 2019;79 Suppl 3:25-28. Spanish. PMID: 31603839.

REAM MA, LEHWALD L. Neurologic Consequences of Preterm Birth. **Curr Neurol Neurosci Rep.** **2018 Jun** 16;18(8):48. doi: 10.1007/s11910-018-0862-2. PMID: 29907917.

SACHSE C, BROCKMÖLLER J, BAUER S, ROOTS I. Functional significance of a C->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. **Br J Clin Pharmacol.** **1999 Apr**;47(4):445-9. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x. PMID: 10233211; PMCID: PMC2014233.

SAHIN B, GALDI S, HENDRICK J, GREENE RW, SNYDER GL, BIBB JA. Evaluation of neuronal phosphoproteins as effectors of caffeine and mediators of striatal adenosine A2A receptor signaling. **Brain Res.** **2007 Jan** 19;1129(1):1-14. doi: 10.1016/j.brainres.2006.10.059. Epub 2006 Dec 6. PMID: 17157277; PMCID: PMC1847645.

SAMSEL M, DZIERZBICKA K, TRZONKOWSKI P. **Adenozyna, jej analogi i koniugaty [Adenosine, its analogues, and conjugates].** *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013 Dec 3; 67:1189-203. Polish. doi: 10.5604/17322693.1078588. PMID: 24379260.

SCHMIDT B, ANDERSON PJ, DOYLE LW, DEWEY D, GRUNAU RE, ASZTALOS EV, DAVIS PG, TIN W, MODDEMANN D, SOLIMANO A, OHLSSON A, BARRINGTON KJ, ROBERTS RS; **Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial**

Investigators. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. JAMA. 2012 Jan 18;307(3):275-82. doi: 10.1001/jama.2011.2024. PMID: 22253394.

SCHMIDT B, ROBERTS RS, ANDERSON PJ, ASZTALOS EV, COSTANTINI L, DAVIS PG, DEWEY D, D'ILARIO J, DOYLE LW, GRUNAU RE, MODDEMANN D, NELSON H, OHLSSON A, SOLIMANO A, TIN W; Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Group. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. **JAMA Pediatr.** 2017 Jun 1;171(6):564-572. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0238. PMID: 28437520.

SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P, DOYLE LW, BARRINGTON KJ, OHLSSON A, SOLIMANO A, TIN W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. **N Engl J Med.** 2006 May 18;354(20):2112-21. doi: 10.1056/NEJMoa054065. PMID: 16707748.

SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P, DOYLE LW, BARRINGTON KJ, OHLSSON A, SOLIMANO A, TIN W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. **N Engl J Med.** 2007 Nov 8;357(19):1893-902. doi: 10.1056/NEJMoa073679. PMID: 17989382.

SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. **N Engl J Med** 2006; 354:2112–2121.

SEBASTIÃO A.M., RIBEIRO J.A. Adenosine A₂ receptor-mediated excitatory actions on the nervous system. **Prog. Neurobiol.** 1996; 48:167–189

SHEN HY, HUANG N, REEMMER J, XIAO L. **Adenosine Actions on Oligodendroglia and Myelination in Autism Spectrum Disorder.** Front Cell Neurosci. 2018 Dec 7; 12:482. doi: 10.3389/fncel.2018.00482. PMID: 30581380; PMCID: PMC6292987.

SOLINAS M, FERRÉ S, YOU ZB, KARCZ-KUBICHA M, POPOLI P, GOLDBERG SR. Caffeine induces dopamine and glutamate release in the shell of the nucleus accumbens. **J Neurosci.** 2002 Aug 1;22(15):6321-4. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06321.2002. PMID: 12151508; PMCID: PMC6758129.

SVENNINGSSON P, FREDHOLM BB. Caffeine mimics the effect of a dopamine D2/3 receptor agonist on the expression of immediate early genes in globus pallidus. **Neuropharmacology.** 1997 Sep;36(9):1309-17. doi: 10.1016/s0028-3908(97)00091-9. PMID: 9364486.

SVENNINGSSON P, NAIRN AC, GREENGARD P. **DARPP-32 mediates the actions of multiple drugs of abuse.** AAPS J. 2005 Oct 5;7(2): E353-60. doi: 10.1208/aapsj070235. PMID: 16353915; PMCID: PMC2750972.

TEMPLE JL, BERNARD C, LIPSHULTZ SE, CZACHOR JD, WESTPHAL JA, MESTRE MA. The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. **Front Psychiatry.** 2017 May 26; 8:80. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00080. PMID: 28603504; PMCID: PMC5445139.

TONONI G, CIRELLI C. Sleep function and synaptic homeostasis. **Sleep Med Rev.** **2006 Feb**;10(1):49-62. doi: 10.1016/j.smr.2005.05.002. Epub 2005 Dec 22. PMID: 16376591.

VOGEL JP, CHAWANPAIBOON S, MOLLER AB, WATANANIRUN K, BONET M, LUMBIGANON P. **The global epidemiology of preterm birth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.** 2018 Oct; 52:3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29779863.

WENG X, ODOULI R, LI DK. **Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study.** Am J Obstet Gynecol. 2008 Mar;198(3): 279.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.10.803. Epub 2008 Jan 25. PMID: 18221932.

YANG D, ZHOU B, JIN B, LIU X, WANG Y. Amplitude Integrated Electroencephalogram Study of the Effect of Caffeine Citrate on Brain Development in Low Weight Infants with Apnea. **Iran J Public Health.** **2019 Jul**;48(7):1278-1283. PMID: 31497549; PMCID: PMC6708535.

YOUNGE N, GOLDSTEIN RF, BANN CM, HINTZ SR, PATEL RM, SMITH PB, BELL EF, RYSAVY MA, DUNCAN AF, VOHR BR, DAS A, GOLDBERG RN, HIGGINS RD, COTTEN CM; EUNICE KENNEDY SHRIVER. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. **N Engl J Med.** **2017 Feb** 16;376(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1605566. PMID: 28199816; PMCID: PMC5456289.

ZAGOL K, LAKE DE VERGALES B, MOORMAN ME, PAGET-BROWN A, LEE H, RUSIN CG, DELOS JB, CLARK MT, MOORMAN JR, KATTWINKEL J. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. **J Pediatr.** **2012 Sep**;161(3):417-421.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.044. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22494873; PMCID: PMC5321065.

ZHAO J, GONZALEZ F, MU D. **Apnea of prematurity: from cause to treatment.** Eur J Pediatr. 2011 Sep;170(9):1097-105. doi: 10.1007/s00431-011-1409-6. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21301866; PMCID: PMC3158333.

APÊNDICE A – PRISMA 2020

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	p. 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	p. 5
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	p. 23, item 3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	p. 24, item 4
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	p. 25, item 5.3
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	p. 25, item 5.2
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	p. 25, item 5.2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 25, item 5.3
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 25, item 5.3
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	p. 25, item 5.3
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	p. 25, item 5.3
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 26, item 5.4
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	p. 27, item 6
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	p. 27, item 6
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	p. 27, item 6
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	p. 27, item 6
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	p. 27, item 6
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	p. 25, item 5
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	p. 27, item 6
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	-
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Tabela 1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Material suplementar
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	-
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	-
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	-
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Material suplementar
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Material suplementar
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	p. 28
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	p. 28
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	p. 28
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	p. 28
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	p. 25, item 5.1
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	p. 25, item 5.1
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	p. 7
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Material suplementar
Availability of data, code	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies;	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
and other materials		data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

APÊNDICE B - ESTRATÉGIAS DE BUSCA

PUBMED:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(cafein*%20OR%20Xanthin*%20OR%20Methylxanthine\)%20AND%20\(preterm*%20OR%20newborn*%20OR%20neonat*%20OR%20prematu*\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=(cafein*%20OR%20Xanthin*%20OR%20Methylxanthine)%20AND%20(preterm*%20OR%20newborn*%20OR%20neonat*%20OR%20prematu*))

Web Of Science:

<https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary/ec0896ad-10c7-4a0e-80a9-925f087afb0d-167a94ac/relevance/1>

BVS/MEDLINE:

https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/?lang=pt&fb=&q=%28cafein*+OR+Xanthin*+OR+Methylxanthine%29+AND+%28preterm*+OR+newborn*+OR+neonat*+OR+prematu*r*%29&skfp=true&range_year_start=&range_year_end=

APÊNCIDE C – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Title: What do we know about the sleep effects of caffeine given to treat apnea of prematurity? A Systematic Review of the Literature

Authors: Ana Renata Pinto de Toledo^{1;2}; Higor Arruda Caetano¹; Jovito Adien Skupiel⁴; Carina Rodrigues Boeck^{4;5}; Humberto Fiori²; Rosane Souza da Silva^{1;2;3*}

Affiliation:

¹Laboratório de Neuroquímica e Psicofarmacologia, Escola de Ciências da Saúde e da Vida, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

³Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Escola de Ciências da Saúde e da Vida, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida, Universidade Franciscana, Santa Maria, RS, Brazil

⁵Programa de Pós-graduação em Nanociências, Universidade Franciscana, Santa Maria, RS, Brazil.

Corresponding author:

Postal Address: Escola de Ciências da Saúde e da Vida, PUCRS, Avenida Ipiranga, 6681, 90619-900, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/ Fax: + 55 51 3320 3500/ Ext. 4158/+ 55 51 3320 3612

E-mail: rosanesouzadasilva@gmail.com

ABSTRACT

The scientific scrutiny proved the safety and benefits of caffeine for apnea of prematurity in reduction of the incidence of bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, and severe retinopathy of prematurity and increase in survival without neurodevelopmental disabilities. However, there is no consensus about effects of this treatment to sleep, especially considering the fundamental role of adenosine and early brain development to the maturation of sleep. We performed a systematic literature search in PubMed, Web of Science and Virtual Health Library from inception to September 7th, 2022, to identify studies investigating short and long-term effects of caffeine for apnea of prematurity over sleep parameters. To consider a broad evaluation we used PIC strategy as preterm infants as Population, caffeine for apnea

as Intervention and none or other intervention than caffeine as Comparison. Two independent reviewers applied the inclusion and exclusion criteria, evaluated risk of bias, and extracted and analyzed data. The protocol number in PROSPERO is CRD42021282536. From 4.019 studies, 20 were considered eligible, including randomized clinical trials (RCT) and follow-ups, and observational studies. **Heterogeneity was observed in the evaluation methods.** The main findings can be summarized as: (I) the most common protocol of caffeine treatment for apnea did not affect sleep parameters; and (II) there is some evidence that caffeine when giving earlier, in higher doses or long periods than the most common protocol, especially considering very young preterm infants, could affect sleep parameters. The search for better results for very young preterm infants has been made also through changes in time and dose of caffeine exposure, which have yet to assess the short- and long-term effects, including the effects on sleep maturation.

Keywords: methylxanthynes; xanthynes; neurodevelopment; sleep organization; sleep quality; prematures; neonates.

1 INTRODUCTION

Caffeine use for treatment and prevention of apnea of prematurity (AOP) has been a huge advance in neonatology from almost five decades [1, 2]. Since the magistral work of Barbara Schmidt and Caffeine for Apnea group, Canadian Institute of Health Research (CIHR), and the Australian National Health and Medical Research Council (NHMRR), the benefits of caffeine for children suffering AOP are now clear and can be summarized as (1) reduction of the duration of exposure to positive pressure and supplemental oxygen; (2) reduction of the incidence of bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, and severe retinopathy of prematurity; and (3) increase in survival without neurodevelopmental disabilities (at 18-21-months of age), such as lower incidence of cerebral palsy and cognitive delay [3]. Additionally, caffeine proved to be safe, has long half-life, and is cost effective [4].

Caffeine action is mediated by blocking P1 receptor, especially those of higher tissue expression, the A₁ and A_{2A} adenosine receptors [5]. The mechanism underlying caffeine benefits on AOP treatment are not fully understood but revealed through (1) increase in minute ventilation; (2) increase in sensitivity to CO₂; (3) increase in skeletal muscle tone; (4) decrease in diaphragmatic fatigue; and (5) increase in metabolic rate

with increased oxygen consumption. Adenosine is a potent modulator of cellular homeostasis, and immune and neural function, with reflex in health and disease [6]. The normal development of central nervous system is essential to preserved neural function later in life, which call surveillance on any disturbance during early brain development.

Side effects attributed to caffeine for AOP are minimal, including irritability, gastrointestinal intolerance and increased sodium and calcium excretion[7]. As a standardized protocol to caffeine use for AOP is globally lacking, is not unusual and in fact commonly under investigation, the adjustment in dose, time of exposure and period to start the treatment, seeking for better results [8, 9]. High doses of caffeine had a higher rate of ventilator removal success and effective treatment for morbidities of AOP [10]. Since there is increasing evidence of worse neurological outcomes in very low birth weight infants with increasing number of apneic episodes, the evaluation of protocols using earlier caffeine treatment have been done and showing reduction on the duration of the need of mechanical ventilation, reduced age for the first successful extubation, and reduced need of oxygen supplementation and incidence of bronchopulmonary dysplasia [11-13]. In the other hand, adjustments in dose, period, and timing of caffeine treatment in neonates during AOP treatment requires observation, since hemorrhage and increased seizure incidence have been correlated to earlier and higher dose of caffeine treatment [14, 15].

One of the most popular effects of caffeine is the disruption of sleep and increase in awareness, since adenosine is a modulator of sleep [16]. The sleep is an active process that is continuously changing throughout life, with upmost transition after the first 6 months of life [17]. For this reason, evaluation of sleep effects of caffeine treatment for AOP is a natural pathway. Conversely, the normal development of sleep is dependent of a preserved respiratory functioning and normal brain development [17]. In this way, a reduction of respiratory problems by caffeine treatment reduces the interferences in the sleep of infants under treatment. Here, we aimed to revise systematically the studies using sleep as a primary and secondary outcome, or any mention about sleep parameters in the context of caffeine for AOP treatment. The number of studies is modest, which, associated with the lack of standardization of the caffeine protocol for the treatment of AOP, keeps an open question in terms of knowledge about the effects on sleep of infants exposed to caffeine. Studies in the literature include evaluation of the acute effects of caffeine on sleep during treatment

of neonates and the short- and long-term effects of caffeine treatment on sleep. Long-term effects of caffeine treatment for AOP on sleep quality is a key issue, considering the importance of sleep for health.

2 MATERIAL AND METHODS

The study protocol for this systematic review was first registered and approved in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under protocol number CRD42021282536. The review was performed in accordance with the statement of Preferred Reporting for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA).

2.1 SOURCE OF INFORMATION

Between November 30, 2021 and December 1, 2021, the search was performed in PubMed (<https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov>), Web of Science (<https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>) and Virtual Health Library (<https://bvshalud.org/>).

DeCS/MeSH terms were CAFFEINE OR XANTHINE OR METHYLXANTHINE; AND PRETERM OR NEWBORN OR NEONATAL OR PREMATURE. The order of operation was (CAFFEIN* OR XANTHIN* OR METHYLXANTHIN*) AND (PRETERM* OR NEWBORN* OR NEONAT* OR PREMATUR*). On September 7th, 2022, the search was repeated. Each search strategy can be accessed at supplementary material.

2.2 SELECTION OF STUDIES AND PIC STRATEGY

After returning to the search in all databases, the study selection was performed following the sequence (1) exclusion of repetitions; (2) title analysis; (3) analysis of abstracts; (4) analysis of the complete manuscript, and (5) analysis of cited references. These steps were performed by two independent reviewers (ARPT and HAR), followed by a final review by the senior researcher (RSS). Only original studies were considered. We chose to use the PIC strategy and not PICO because we assumed that our main outcome would be in the secondary outcomes of the studies. The PIC strategy was

Population: Preterm newborns < 37 weeks; Intervention: Caffeine citrate therapy; Comparison: Preterm infants < 37 weeks with none or other intervention than caffeine. Only studies written in English, Portuguese or Spanish were considered.

2.3 ELIGIBILITY CRITERIA

Considering the search strategy, the eligible articles were studies in human preterm newborns with less than 37 gestational weeks, exposed to caffeine with any parameter able to access sleep. All studies were original studies, including experimental studies, epidemiological studies, cohort/longitudinal studies, cross-sectional studies, randomized clinical trials, case-control study, and case studies. Articles were considered ineligible when they were animal studies, *in vitro* studies, studies that do not measure the outcomes of this systematical review, data from individuals with neurological sequelae, non-original studies (reviews, abstracts, annals of scientific meetings).

2.4 DATA EXTRACTION

Data extraction from eligible studies was performed by two independent reviewers (ARPT and RSS). Extracted data include the type of study, sample comparison, gestational age at birth and gestational age that the newborn was exposed to caffeine, sample number of the intervention, gender, concentration of the caffeine dose applied, time of exposure to caffeine, and age at which the sleep outcome was collected. The types of sleep monitoring, collection data and main outcomes, in addition to the country of origin and year of publication, were also recorded.

2.5 DATA SYNTHESIS AND RISK OF BIAS VERIFICATION

The collected outcomes were grouped as best as possible according to the design of each study. Studies were grouped in observational and interventional (Randomized Clinical Trials and Follow-ups). The data synthesized were bibliographic information, study design, main objective, type of comparison, population characteristics, intervention characteristics (gestational age of exposure, caffeine

exposure regimen, total time of exposure), and outcomes related to sleep and caffeine exposure (period of sleep evaluation, type of sleep evaluation, and main results).

To assess the risk of bias of individual studies, the Cochrane Rob 2 Check list (2021 version)[18] and Rob NewCastleOttawa[19] risk of bias scales were applied.

3 RESULTS

After specific criteria applied, 20 studies were eligible (Figure 1). We found several interesting data from randomized controlled trials (RCT), follow-ups of RCTs, and observational studies, which are described narratively. Table 1 describes main features of eligible studies.

3.1 RANDOMIZED CLINICAL TRIALS AND RCTS FOLLOW-UPS

The evaluation of sleep parameters in interventional studies considering caffeine exposure during prematurity was performed by 7 follow-up studies from RCTs [20-25] and one RCT [9].

3.1.1 Long-term assessments

No long-term effects of caffeine exposure during the first 10 days of life on the primary outcome of total sleep time were detected during actigraphy analysis in infants aged 5-12 years old in Marcus et al. study [20]. Secondary outcomes analyzed by Marcus et al. [20] study, such as bedtime, sleep onset latency, and wakefulness after sleep onset were also unaffected. On the other hand, the polysomnographic assessment by Marcus et al. [20] showed greater total sleep time when comparing infants exposed to caffeine with placebo, while no difference was detected in sleep efficiency and architecture. Also, although the periodic limb movements during sleep were higher in caffeine group in comparison to placebo group, this difference was vanished when covariates were considered [20].

Meltzer et al. [24] carried out a study to validate actigraphy in comparison to polysomnography analysis during sleep assessment in a pooled sample of 5-12 year-old children from caffeine and placebo groups from Marcus et al. [20] study. While the objective of this study was to evaluate technologies and their suitability for sleep

assessment, the fact that there was no effect observed in the sample of the previous study by Marcus et al. [20] and ultimately, from CAP study [4] are worth considering, since even those effects on total sleep time seems in Marcus et al. [20] follow up were no longer detected.

Biggs et al. [21], Cielo et al. [22], and Tapia et al. [23] are all follow-ups of the CAP study, where only infants exposed to caffeine were considered or placebo and exposed to caffeine were pooled. Biggs et al. [21] suggested from actigraphy and sleep diaries analyses that irregular sleep schedules and reduced sleep duration compared to recommendations are common in preterm children from Australia and Canada at 5-12 years of age and pointed to the lack of a control group as an important limitation of their study. Cielo et al. [22] studied a pooled sample of children exposed to caffeine and placebo from the CAP study considering the presence of periodic limb movements and restless legs syndrome in these former preterm infants. These children, had a high prevalence of restless legs syndrome (8.4%) and periodic limb movements (7.8%) between 5 and 12 years old, detected by means of home polysomnography assessment [22]. The authors assumed that no difference in the number of patients with increased periodic limbic movements in both groups implies that neonatal caffeine administration does not appear to be a risk factor for increased limb movements during sleep [22]. Likewise, Tapia et al. [23] also collected data from pooled groups exposed to caffeine and placebo in the CAP study and analyzed risk factors for obstructive sleep apnea (OSA) through polysomnography evaluation in children born preterm, concluding that caffeine did not contribute to differentiate the groups in relation to OSA.

3.1.2 Short-term assessments

Brandon et al. [25] performed a follow-up of former study from the same group to evaluate the risk factors for shorter neurobehavioral and sleep outcomes in preterm infants through video recording to evaluated clusters scores related to sleep quality. Brandon et al. [25] indicated that the use of caffeine during assessment was associated with lower scores for alertness and higher scores for time asleep. More recently, Oliphant et al. [9] also performed a short-term analyses of caffeine effects, evaluating intermittent hypoxemia as primary outcome and sleep parameters as secondary outcomes. No effects on sleep were detected by answers to questionnaires by parents from premature newborns receiving loading dose of 10, 20, 30 or 40 mg/kg followed

by 5, 10, 15 or 20 mg/kg/day equivolume enteral caffeine citrate as maintenance dose [9].

3.2 OBSERVATIONAL STUDIES

Observational studies covering the sleep effects of caffeine for apnea of prematurity were performed by Curzi-Dascalova *et al.* [26], Seppä-Moilanen *et al.* [27, 28], Hayes *et al.* [29], Huang *et al.* [30], Hibbs *et al.* [31], Koch *et al.* [32], Symanski *et al.* [33], Chardon *et al.* [34], Holditch-Davis *et al.* [35, 36], Hellstrom-Westas *et al.* [37] and Hassanein *et al.* [38]. The methodologies applied were quite variable, using polysomnography and actigraphy, as well as visual observations and electroencephalogram analyses.

3.2.1 Long-term assessments

Long-term assessment of caffeine exposure for AOP occurred in children aged 6 months and 8-11 years [30, 31]. Huang *et al.* demonstrated that preterm infants exposed to caffeine had more sleep problems than non-exposed full-term infants when evaluated at 6-months of age [30]. There was a significant correlation about the data from a Chinese version of the Brief Infant Sleep Questionnaire (BISQ), a sleep diary registers and those data from actigraphic and polysomnographic evaluations [30]. The sleep problems with correlation to actigraphy and polysomnography evaluation were the nocturnal sleep duration, number of night awakenings, daytime sleep duration, duration of time with mouth breathing, and loud-noisy breathing [30]. Hibbs *et al.* [31] reviewed birth records from preterm neonates and analyzed data from cardiorespiratory evaluation and sleep diaries collected at around 10 years of age, associating xanthine, including caffeine, with a more than 2-fold increase in the chance of sleep-disordered breathing.

3.2.2 Short-term assessments

Most of observational studies focus on short-term assessment that takes place between the first days to a few weeks of life (4-7 weeks of life) [26-29, 32-39].

Curzi-Dascalova *et al.* [26] suggested no differences in sleep organization between control and caffeine-treated premature infants evaluated by polysomnography. In a different approach, but also using polysomnography, Seppä-Moilanen *et al.* [27] compared sleep stage, caffeine, and supplemental oxygen effects over periodic breathing, considering baseline and after acute caffeine exposure analyses in a group of premature infants. Periodic breathing occurred primarily during non-rapid eye movement stage. Caffeine and supplemental oxygen were able to reduce the amount of periodic breathing and the number of periodic breathing-related to apnea, reducing the impact over sleep quality. After, in a study of short-term effects of caffeine on sleep in late preterm infant, Seppä-Moilanen *et al.* showed that all the main sleep quality attributes, such as total sleep time and sleep stage transition, remained similar in both study phases after acute caffeine exposure in late preterm infants [28].

Hayes *et al.* demonstrated by actigraphy and videographic assessments that the cumulative exposure to caffeine in premature infants increases maximum movement bout duration, decreases sleep-related spontaneous movements, and diminishes active sleep with duration of exposure when compared to non-exposed infants [29].

Chardon *et al.* [34] did not find effect of caffeine exposure during first three weeks either on the total sleep time or on the sleep stage durations expressed as percentages of total sleep time using sleep stage scores based on electroencephalograms, eye movement using transducers, body movements by actigraphy, visual observations and hyperoxic test. Hassanein *et al.* demonstrated significant increase awakening after half an hour in a prospective observational study [38].

In the study of Symanski *et al.* [33], a significant interaction of xanthine status and measurements before-after awakenings, indicated that neonates who received xanthine therapy, including caffeine, responded differently from control neonates about wakefulness behavior during an examining of sleep behavior states before and after nursing interventions using video recordings. Also, the frequency of awakenings for the newborns who received xanthine increased slightly after the nursing interventions. Neonates with gestational ages ≥ 28 weeks treated with caffeine had increased fraction of wakefulness, alertness, and likely also arousability at cost of active but not quiet sleep during the videographic recordings at the first 5 days of preterm infants in the study of Koch *et al.* [32].

In the study of Holditch-Davis et al. [35], methylxanthines, considered as a covariate in the analysis, affected most evaluated parameters and was related to shorter and less variable respiratory pauses in active sleep, fewer respiratory pauses *per hour* of active and quiet sleep, less chance of periodic respiration in both sleep states, and higher respiration during active sleep [35]. This same group of researchers observed sleep–wake states in infants until hospital discharge or 44 weeks post-conceptual age using video-recordings and electroencephalogram [36]. The days of methylxanthine use contributed to differences between infants from different hospitals and a greater regularity in respiration pattern were observed during methylxanthine treatment [36]. Methylxanthines were considered as covariables with no electroencephalographic effects on duration of quiet sleep, periods and quiet sleep intervals, and percentage of quiet sleep in 9- and 48-day-old infants [37].

3.3 Quality of studies

The evaluation of risk of bias is summarized in the supplementary material (Supplementary figures 1 and 2). The study by Marcus *et al.* [20] was the only eligible experimental study rated as low risk of bias because this study was the single to have placebo *versus* caffeine-treated infants that considered sleep parameters as primary outcomes. The lack of separation between caffeine and a non-exposed caffeine group, inadequate method to measure sleep parameters and uncertainties on blinding of investigators and analysis of data related to sleep were the main fragility in the other RCTs and follow-ups eligible studies [9, 21-25].

All the observational eligible studies [26-30, 32-38] were rated as low risk of bias in the general view in the Newcastle-Ottawa scale. However, the lack of a non-exposed group contributed to high risk of bias in 3 observational studies [31, 35-37] in the selection bias parameter from Newcastle-Ottawa scale. The uncertainties of result assessment were an important issue to rate as high risk of bias 4 studies [27, 28, 34, 38] in the specific parameter of assessment of outcome in the Newcastle-Ottawa scale.

4 DISCUSSION

Twenty studies were eligible during this systematic review of literature. Five studies were follow-up assessments of the long-term effects from former infants

participating in the CAP study [20-24, 40]. Analysis in these 5–12-year-old infants using actigraphy and answers/annotations in questionnaires/sleep diaries from parents did not find any effect in sleep-related parameters [20, 21]. When a more appropriated tool to access these long-term effects was used, the polysomnography, an increasing in the total sleep time was identified in caffeine-treated children in comparison to placebo assigned children, while authors attributed this result due to chance [20]. Additionally, at Marcus studies, no other sleep parameter was affected using polysomnography for evaluation[20]. In the same way, those studies using the same group of infants, but polled them in a sole group did not find any contribution of caffeine to possible sleep-related parameters [22-24]. All these long-term studies used the same source of data, so, it is worthy to mention that these results are related to the same protocol of caffeine exposure, 20 mg.Kg⁻¹ as a loading dose followed by a daily maintenance dose of 5 mg.Kg⁻¹ beginning during the first 10 days of life. Considering the importance of sleep for life quality, the finding that no important long-term effect in sleep parameters is present when the most common protocol for caffeine was applied, is something to celebrate. Otherwise, the increase in dose of caffeine and anticipation in the beginning of treatment, especially in very young preterm infants, is something to be under surveillance aimed at several possible impacts, including on sleep parameters. In fact, increased burden of seizure and hemorrhage incidence were already suggested as impacts of higher doses of caffeine given earlier than 24h after born [14, 15, 41].

Observational studies aimed to long-term effects of previous caffeine exposure during prematurity investigated sleep problems at 6-months [30] and 8-11 years [31] aged infants. However, several limitations must be carefully considered in these studies. Huang and collaborators did not find caffeine effects over sleep parameters, but had an important correlation between data from questionnaires, actigraphy and polysomnography [30]. Although, they compared preterm infants treated with caffeine with full-term infants, they did not consider the impacts of prematurity *per se* over sleep parameters [30]. In the other hand, Hibbs and collaborators [31] found an association of xanthine exposure with sleep disordered breathing, while the diagnosis of AOP was not associated to this disorder. However, this study did not differentiate caffeine data from theophylline and no adjustment of data was applied, while authors claimed for attention to the potential causative long-term effects of xanthine exposure on school-aged sleep disordered breathing [31].

Short-term impacts of caffeine were the subject of thirteen studies using different approaches, that make it difficult to compare results [9, 25-29, 32-38]. The time spent in quiet sleep, the most important sleep stage from brain development, was assessed by Brandon and collaborators [25] and Hayes and collaborators [29], showing decreasing in time on this sleep stage and sleep fragmentation in preterm infants during caffeine exposure, while other studies did not find any effect over this sleep stage [32, 37] or sleep stages at all [34]. Decreased alertness, spontaneous movements, wakefulness, greater respiration regularity in active sleep, time in active sleep were findings in caffeine treated preterm during short-term analysis [25, 29, 32, 37], while increased arousability was found after few minutes after caffeine exposure during AOP treatment [38]. Even in short-term evaluation, changes in the dose and time of exposure to caffeine have been assessed [9, 32]. A more recent RCT, using non-conventional loading and maintenance dose of caffeine for AOP did not identify effects on sleep [9]. In the other hand, increasing concentration of caffeine was correlated to increased wakefulness [32] and time to exposure to xanthine was associated with linear increase in wakefulness. Unfortunately, none of these studies used the gold standard tool for sleep assessment, the polysomnography [42]. When polysomnography was applied, in observational short-term assessments, Seppa-Moilanen and collaborators [27, 28] did not find effects on stages of sleep from a small group of infants, while the amount of periodic breathing and the number of periodic breathing-related apnea episodes reduced in caffeine-treated infants. Also, Curzi-dascalova and collaborators [26] using polysomnography assessment found similar data from sleep variables before and after the caffeine dose application. The relationship between sleep quality and apnea frequency and duration is a direct effect of caffeine improvement in respiratory response and appears to be operating to promote quality of sleep [28].

Several limitations can be addressed during this systematical review. Between the most important limitations is the usage of different coding for sleep stage, no parallelism in parameters selected to evaluate sleep, differences in types and adequacy of tools to access sleep. This probably happens because most studies did not address directly sleep as a primary outcome and the use of polysomnography is complex and not accessible in most studies, bringing attention to the need of more studies in this area. The use of different coding to assess sleep stages made it impossible to carry out a meta-analysis.

CONCLUSION

The most common protocol for using caffeine to treat apnea of prematurity (20 mg.Kg⁻¹ as a loading dose and 5-10 mg.kg⁻¹ as maintenance dose), has not been shown to have no relevant effects on the main parameters of sleep. Also, this systematical review calls the attention to the still uncovered impacts of earlier and higher doses of caffeine for the treatment of very young preterm infants, especially in the study of sleep maturation. The quality of sleep is a source of health, and better investments in research with adequate tools to sleep assessment are providential to guarantee the ideal management of survivors of prematurity.

Acknowledgments

The illustrations were created with BioRender.com.

Funding

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brazil (CAPES) – Finance Code 001. ARPT is recipient of Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)/PROEX fellowship. HAC was recipient of a FAPERGS/Brazil fellowship. RSS and CRB are a Research Career Awardee of the CNPq/Brazil (303971/2019-3 and 311769/2019-5, respectively).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Kreutzer, K. and D. Bassler, *Caffeine for Apnea of Prematurity: A Neonatal Success Story*. Neonatology, 2014. **105**: p. 4.
2. Aranda, J.V., et al., *Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant*. J Pediatr, 1977. **90**(3): p. 467-72.
3. Schmidt, B., et al., *Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity*. N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1893-902.
4. Schmidt, B., et al., *Caffeine therapy for apnea of prematurity*. N Engl J Med, 2006. **354**(20): p. 2112-21.
5. Fredholm, B.B., et al., *Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use*. Pharmacol Rev, 1999. **51**(1): p. 83-133.
6. Burnstock, G., *Purinergic signalling and disorders of the central nervous system*. Nat Rev Drug Discov, 2008. **7**(7): p. 575-90.
7. Pacifici, G.M., *Clinical pharmacology of theophylline in preterm infants: effects, metabolism and pharmacokinetics*. Curr Pediatr Rev, 2014. **10**(4): p. 297-303.
8. Saroha, V. and R.M. Patel, *Caffeine for preterm infants: Fixed standard dose, adjustments for age or high dose?* Semin Fetal Neonatal Med, 2020. **25**(6): p. 101178.
9. Oliphant, E.A., et al., *Caffeine to prevent intermittent hypoxaemia in late preterm infants: randomised controlled dosage trial*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2022.
10. Chen, J., L. Jin, and X. Chen, *Efficacy and Safety of Different Maintenance Doses of Caffeine Citrate for Treatment of Apnea in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 9061234.
11. Janvier, A., et al., *Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants*. J Perinatol, 2004. **24**(12): p. 763-8.
12. Patel, R.M., et al., *Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants*. J Perinatol, 2013. **33**(2): p. 134-40.
13. Amaro, C.M., et al., *Early Caffeine and Weaning from Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial*. J Pediatr, 2018. **196**: p. 52-57.
14. McPherson, C., et al., *A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants*. Pediatr Res, 2015. **78**(2): p. 198-204.

15. Vesoulis, Z.A., et al., *Early High-Dose Caffeine Increases Seizure Burden in Extremely Preterm Neonates: A Preliminary Study*. J Caffeine Res, 2016. **6**(3): p. 101-107.
16. Sebastião, A.M. and J.A. Ribeiro, *Adenosine receptors and the central nervous system*. Handb Exp Pharmacol, 2009(193): p. 471-534.
17. MacLean, J.E., D.A. Fitzgerald, and K.A. Waters, *Developmental changes in sleep and breathing across infancy and childhood*. Paediatr Respir Rev, 2015. **16**(4): p. 276-84.
18. Sterne, J.A.C., et al., *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*. BMJ, 2019. **366**: p. l4898.
19. Wells, G., et al., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing The Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses*. 2014: Ottawa Health Research Institute Web site.
20. Marcus, C.L., et al., *Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **190**(7): p. 791-9.
21. Biggs, S.N., et al., *Sleep/Wake Patterns and Parental Perceptions of Sleep in Children Born Preterm*. J Clin Sleep Med, 2016. **12**(5): p. 711-7.
22. Cielo, C.M., et al., *Periodic limb movements and restless legs syndrome in children with a history of prematurity*. Sleep Med, 2017. **30**: p. 77-81.
23. Tapia, I.E., et al., *Perinatal Risk Factors Associated with the Obstructive Sleep Apnea Syndrome in School-Aged Children Born Preterm*. Sleep, 2016. **39**(4): p. 737-42.
24. Meltzer, L.J., et al., *Validation of Actigraphy in Middle Childhood*. Sleep, 2016. **39**(6): p. 1219-24.
25. Brandon, D.H., D. Holditch-Davis, and D.M. Winchester, *Factors affecting early neurobehavioral and sleep outcomes in preterm infants*. Infant Behavior & Development, 2005. **28**: p. 206-219.
26. Curzi-Dascalova, L., et al., *Sleep organization is unaffected by caffeine in premature infants*. J Pediatr, 2002. **140**(6): p. 766-71.
27. Seppä-Moilanen, M., et al., *Caffeine and supplemental oxygen effectively suppress periodic breathing with only minor effects during long episodes of apnoea in preterm infants*. Acta Paediatr, 2019. **108**(3): p. 443-451.
28. Seppä-Moilanen, M., S. Andersson, and T. Kirjavainen, *Caffeine is a respiratory stimulant without effect on sleep in the short-term in late-preterm infants*. Pediatr Res, 2021.

29. Hayes, M.J., et al., *Apneic preterms and methylxanthines: arousal deficits, sleep fragmentation and suppressed spontaneous movements*. J Perinatol, 2007. **27**(12): p. 782-9.
30. Huang, Y., et al., *Sleep and breathing in premature infants at 6 months post-natal age*. BMC Pediatrics, 2014. **14**(303).
31. Hibbs, A.M., et al., *Prenatal and neonatal risk factors for sleep disordered breathing in school-aged children born preterm*. J Pediatr, 2008. **153**(2): p. 176-82.
32. Koch, G., et al., *Caffeine preserves quiet sleep in preterm neonates*. Pharmacol Res Perspect, 2020. **8**(3): p. e00596.
33. Symanski, M.E., M.J. Hayes, and M.K. Akilesh, *Patterns of premature newborns' sleep-wake states before and after nursing interventions on the night shift*. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2002. **31**(3): p. 305-13.
34. Chardon, K., et al., *Effect of caffeine on peripheral chemoreceptor activity in premature neonates: interaction with sleep stages*. J Appl Physiol (1985), 2004. **96**(6): p. 2161-6.
35. Holditch-Davis, D., M. Scher, and T. Schwartz, *Respiratory development in preterm infants*. J Perinatol, 2004. **24**(10): p. 631-9.
36. Holditch-Davis, D., et al., *Sleeping and waking state development in preterm infants*. Early Hum Dev, 2004. **80**(1): p. 43-64.
37. Hellström-Westas, L., et al., *Short-term effects of incubator covers on quiet sleep in stable premature infants*. Acta Paediatr, 2001. **90**(9): p. 1004-8.
38. Hassanein, S.M., et al., *Effect of caffeine on preterm infants' cerebral cortical activity: an observational study*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28**(17): p. 2090-5.
39. Zulli, A., et al., *Caffeine and cardiovascular diseases: critical review of current research*. Eur J Nutr, 2016. **55**(4): p. 1331-43.
40. Taylor, K.C., et al., *alcohol, smoking, and caffeine in relation to fecundability, with effect modification by NAT2*. Ann Epidemiol, 2011. **21**(11): p. 864-72.
41. Rostas, S.E. and C. McPherson, *Caffeine Therapy in Preterm Infants: The Dose (and Timing) Make the Medicine*. Neonatal Netw, 2019. **38**(6): p. 365-374.
42. Rioualen, S., et al., *Actigraphy is not a reliable method for measuring sleep patterns in neonates*. Acta Paediatr, 2015. **104**(11): p. e478-82.

Figures and Tables

Figure 1

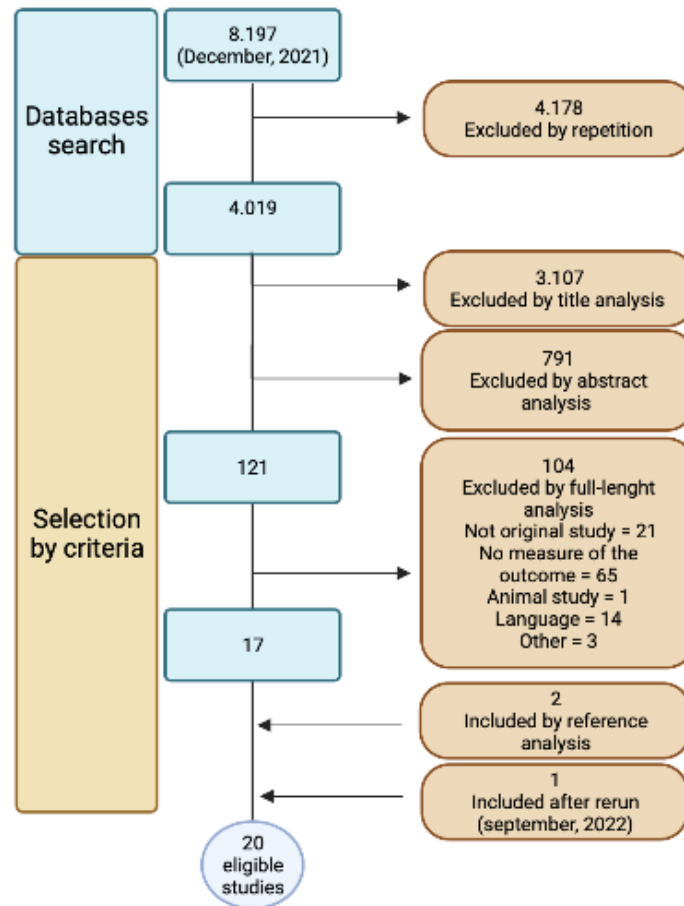


Figure 1: Schematic sequence of study selection. Only studies written in English, Portuguese, and Spanish were considered.

Table 1: Main Characteristics of eligible studies

Ref.	Study design and main aim	Comparison	Population	Caffeine exposure regimen	Sleep related results to caffeine exposure
[20]	Randomized clinical trial to evaluate if neonatal caffeine use resulted in long-term abnormalities in sleep architecture and breathing during sleep.	Caffeine <i>versus</i> placebo	Children aged 5-12 years	20 mg.Kg ⁻¹ loading dose of caffeine citrate followed by a daily maintenance dose of 5 mg.Kg ⁻¹ during the first 10 days of life	Actigraphy: no difference between groups. Polysomnography: total sleep time was longer in the caffeine group compared with placebo, but there was no difference in sleep efficiency or sleep architecture between the groups. Questionnaires: no significant difference

					from groups, but caregivers in the caffeine group thought that their child needed more sleep than control caregivers ($p=0.007$). No long-term effects of neonatal caffeine therapy were found on objective and subjective measures of sleep at school age.
[24]	Study examining data from a large randomized clinical trial with preterm to evaluate the validity of a commonly used actigraphy compared to polysomnography.	Caffeine and placebo groups pooled	Children aged 5-12 years	20 mg.Kg ⁻¹ loading dose of caffeine citrate followed by a daily maintenance dose of 5 mg.Kg ⁻¹ during the first 10 days of life	Actigraphy: no indication of caffeine effect Polysomnography: no indication of caffeine effect
[21]	Study examining data from a randomized clinical trial to compare sleep/wake patterns in children born preterm in Australia vs Canada and determine cultural differences in the relationship between parental perception of sleep and actual sleep behaviors.	Caffeine and placebo groups pooled	Children aged 5-12 years	20 mg.Kg ⁻¹ loading dose of caffeine citrate followed by a daily maintenance dose of 5 mg.Kg ⁻¹ during the first 10 days of life	Actigraphy: no indication of caffeine effect Sleep diaries: no indication of caffeine effect
[22]	Study examining data from a randomized clinical trial to determine if ex-preterm children would have a high prevalence of restless legs syndrome and	Caffeine and placebo groups pooled	Children aged 5-12 years	20 mg.Kg ⁻¹ loading dose of caffeine citrate followed by a daily maintenance dose of 5 mg.Kg ⁻¹ during the first 10 days of life	Polysomnography: preterm births have a high prevalence of restless legs syndrome between the ages of 5 and 12 years. Caffeine does not appear to contribute to this disorder.

	periodic limb movement disorder.				
[23]	Study examining data from a randomized clinical trial to determine perinatal factors associated with OSAS at school age.	Caffeine and placebo groups pooled	Children aged 5-12 years	20 mg.Kg ⁻¹ loading dose of caffeine citrate followed by a daily maintenance dose of 5 mg.Kg ⁻¹ during the first 10 days of life	Polysomnography: no indication of caffeine effect
[25]	Study examining data from a longitudinal randomized study to determine risk factors with the potential to affect short-term neurobehavioral and sleep outcomes in preterm infants born.	Preterm infants accompanied during caffeine exposure	Children aged 32-36 weeks	No specific data available about caffeine regimen	Videotape recordings: Caffeine was significantly related to a lower amount of quiet sleep. Caffeine use was associated with lower scores for alertness and orientation, motor, irritability, cry quality, popliteal angle, and scarf sign, and higher scores for percent time asleep.
[9]	Randomized clinical trial to establish the most effective and best tolerated dose of caffeine citrate for the prevention of intermittent hypoxaemia (IH) in late preterm infants.	Caffeine versus placebo	Children aged ~35 weeks	Loading dose (10, 20, 30 or 40 mg.kg ⁻¹) followed by 5, 10, 15 or 20 mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹	Oximetry and questionnaires: no indication of caffeine effect
[26]	Observational study aiming to evaluate sleep organization in neonates hospitalized in a neonatal intensive care unit.	Caffeine versus No caffeine	Children aged 33-34 weeks	20 mg.Kg ⁻¹ loading dose of caffeine citrate followed by a daily maintenance dose of 5 mg.Kg ⁻¹	Polysomnography: Sleep variables were similar before and after the caffeine dose (or the time of dose in controls).
[27]	Observational study investigating the characteristics and effects of sleep stage,	Baseline versus before caffeine	Children aged 31 weeks	20 mg.Kg ⁻¹ loading dose of caffeine citrate followed by a daily maintenance	Polysomnography: Caffeine reduced mean time of sleep on periodic breathing by 91% (p 0.001). The average number of desaturations per hour

	supplemental oxygen and caffeine on periodic breathing and apnea of prematurity in preterm infants.			dose of 5 mg.Kg ⁻¹	with caffeine decreased from 38 to 24.
[28]	Observational study investigating short-term effects of caffeine on sleep in late preterm infants using polysomnography.	Baseline <i>versus</i> before caffeine	Children aged 31 weeks	20 mg.Kg ⁻¹ loading dose of caffeine citrate followed by a daily maintenance dose of 5 mg.Kg ⁻¹	Polysomnography: Caffeine reduced the number of apneas (p<0.0001). A high caffeine loading dose of 20 mg.Kg ⁻¹ does not affect sleep stage distribution, sleep efficiency, frequency of sleep stage transitions, REM sleep, or high number of spontaneous awakenings.
[29]	Observational study to determine if apneic preterm infant currently treated with methylxanthines develop evidence of sleep deprivation from cumulative arousal and motor activational effects.	Caffeine <i>versus</i> No caffeine	Children aged 28-38 weeks	Not clear - standard regimens of caffeine - blood range = 13.1-29.2 µg.ml ⁻¹	Video recordings and actigraphy: Caffeine groups exhibited less wakefulness than untreated infants according to % wakefulness, number of brief awakenings, sustained awakenings, and lower scores on the composite arousal index. Time of exposure to methylxanthine was associated with a linear increase in wakefulness and motor parameters, especially caffeine, promoting sleep fragmentation. The results suggest that chronic treatment with methylxanthine appears to produce sleep deprivation secondary to the stimulating action of methylxanthine on the arousal system.
[30]	Observational study aiming to evaluated sleep problems in preterm infants 6 months of post-gestational age an also compare the	Mature infants <i>versus</i> preterm infants treated with caffeine	Children aged 6 months	20 mg.Kg ⁻¹ loading dose of caffeine citrate followed by a daily maintenance dose of 5 mg.Kg ⁻¹	Brief Infant Sleep Questionnaire, Actigraphy and Polysomnography: no indication of caffeine effect

	sleep of preterm infants with that of full-term infants.				
[31]	Observational study aiming to identify the components of the neonatal medical history associated with childhood sleep disordered breathing (SDB) in preterm.	Children with or without SDB treated with caffeine	Children aged 8-11 years	No specific data available about caffeine regimen	Data collection from chart review of data from hospital and cardiorespiratory recording: Xanthine was associated with a more than 2-fold increase in the chance of sleep-disordered breathing, which was slightly attenuated after adjustment for race. Xanthine exposure was associated with childhood SDB in unadjusted analyses, although it is not proof of a causal association between neonatal xanthine exposure and childhood SDB.
[32]	Observational study investigating how caffeine treatment affects sleep-wake behavior in preterm neonates.	Caffeine <i>versus</i> No caffeine	Children below 32 weeks of gestational age	Not clear. Caffeine concentration simulated by mathematical model.	Videographic recordings: wakefulness increased, and active sleep decreased with increasing caffeine concentrations, while quiet sleep remained unchanged.
[33]	Observational study examining patterns of behavioral states of preterm newborns before and after nursing interventions.	Caffeine <i>versus</i> No caffeine	Children aged 30 to 35 gestational weeks	No specific data available about caffeine regimen	Videographic recordings: Significantly more waking hours before the intervention for the newborns in the control group compared to the newborns receiving xanthine ($p=0.046$). The frequency of wake bouts for the newborns receiving xanthine increased slightly after nursing interventions. Change in Wake bouts were significant in control group, while before-after difference in wake for the newborns receiving xanthine was not significant ($p=0.076$).
[34]	Observational study assessing the activity of the peripheral	Caffeine <i>versus</i> No caffeine	Children aged 36 ± 1 weeks post-	4.0 ± 0.5 mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹ of caffeine	Electroencephalograms; eye movement (transducer); Actigraphy; visual

	chemoreceptors in relation to sleep stages in preterm neonates treated or not with caffeine.		conceptional age		observations and hyperoxic test: Regarding sleep parameters, there was no effect of caffeine either on Total Sleep Time (TST) or on durations of sleep stages expressed as a percentage of TST.
[35]	Observational study examining the development of respiration during the preterm and early post-term periods and the effects of biological variables as sleep.	Preterm infants accompanied by 1 to 3 months	During neonatal period but not clear	No specific data available about caffeine regimen	Sleep visual observation: There was an interaction between postconceptional age and methylxanthine treatment for the variability of respiration rate in active sleep.
[36]	Observational study examining the development of sleeping and waking during the preterm and early post-term periods and the effects of infant health and environmental characteristics.	Preterm infants accompanied until hospital discharge or 44 weeks post-conceptional age	Children aged 28 ± 2.6 weeks gestational age	No specific data available about caffeine regimen	Sleep visual observation, electroencephalograms, and respiration record: Covariates had minor effects on Sleep-wake parameters. Greater respiration regularity in active sleep occurred during treatment with methylxanthines.
[38]	Observational study investigating the effects of caffeine on preterm infants 'respiratory functions, cerebral activity, and long-term effects on respiratory system and encephalographic maturation.	Caffeine <i>versus</i> No caffeine	Children aged 32 to 36 gestational weeks	Loading dose of 20 mg.Kg ⁻¹ of caffeine	Electroencephalograms and Sleep State stages: Caffeine increases the cerebral cortical activity of preterm infants during infusion (aEEG continuity (p=0.002) and arousability after half an hour (p=0.000)) and results in cerebral cortical maturation at 36 weeks.
[37]	Observational study examining possible effects of incubator covers on sleep	Preterm infants using covers <i>versus</i> no covers	Postconceptional ages ranging from 32 to 34 weeks	No specific data available about caffeine regimen	Electroencephalograms: There were no effects on Quiet Sleep (duration of QS periods and QS intervals, and %QS)

patterns in stable preterm infants.	from medication with theophylline/caffeine.
---	--

Supplementary material

Title: What do we know about the sleep effects of caffeine given to treat apnea of prematurity? A Systematic Review of the Literature

Authors: Ana Renata Pinto de Toledo^{1;2}; Higor Arruda Caetano¹; Jovito Adien Skupiel⁴; Carina Rodrigues Boeck^{4;5}; Humberto Fiori²; Rosane Souza da Silva^{1;2;3*}

Search Strategies:

PUBMED:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(caffeine%20OR%20Xanthine%20OR%20Methylxanthine\)%20AND%20\(preterm%20OR%20newborn%20OR%20neonate%20OR%20premature*\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=(caffeine%20OR%20Xanthine%20OR%20Methylxanthine)%20AND%20(preterm%20OR%20newborn%20OR%20neonate%20OR%20premature*))

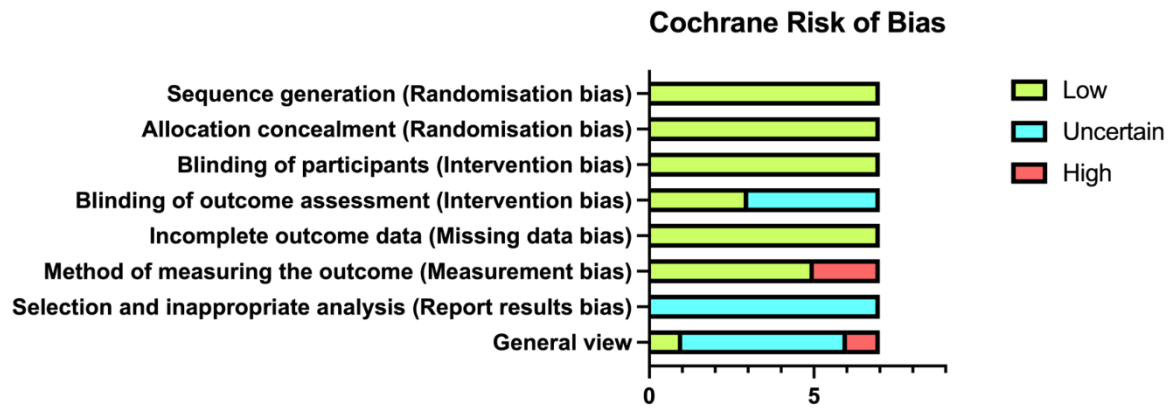
Web Of Science:

<https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary/ec0896ad-10c7-4a0e-80a9-925f087afb0d-167a94ac/relevance/1>

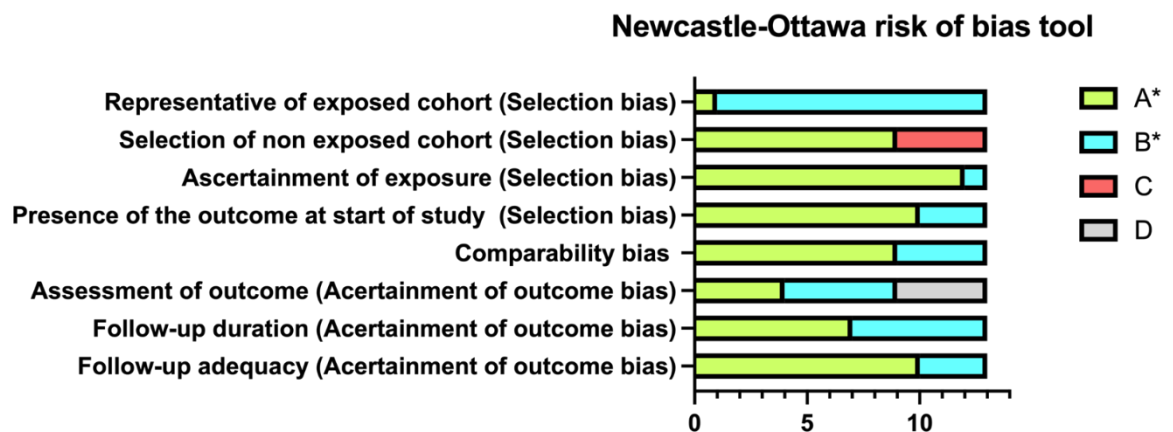
BVS/MEDLINE:

https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/?lang=pt&fb=&q=%28caffeine%20OR%20Xanthine%20OR%20Methylxanthine%29+AND+%28preterm%20OR%20newborn%20OR%20neonate%20OR%20premature%29&skfp=true&range_year_start=&range_year_end=

Supplementary Figures: Summary of risk of bias evaluation:



Supplementary figure 1: Summary of Cochrane Risk of Bias analysis following Sterne and colleagues [18].



Supplementary figure 2: Summary of Newcastle-Ottawa of Bias analysis. A* and B* = low risk of bias and C and D= high risk of bias following Wells and colleagues [19].



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br