



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Renata Cristina da Silva Ferreira

**Efeito da cafeína na prevenção da paralisia cerebral:
revisão sistemática**

Rio de Janeiro

2021

Renata Cristina da Silva Ferreira

**Efeito da cafeína na prevenção da paralisia cerebral:
revisão sistemática**



o requisito
título de
-Graduação
Saúde, da
lo Rio de
ncentração:
le.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cintia Chaves Curioni

Coorientador: Prof. Dr. Michel Carlos Mocellin

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

F383 Ferreira, Renata Cristina da Silva.
 Efeito da cafeína na prevenção da paralisia cerebral: revisão sistemática /
 Renata Cristina da Silva. – 2021.
 162 f.

 Orientadora: Cintia Chaves Curioni.
 Coorientador: Michel Carlos Mocellin.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
 Instituto de Nutrição.

 1. Paralisia cerebral – Teses. 2. Cafeína – Teses. 3. Recém-nascido – Teses.
 I. Curioni, Cintia Chaves. II. Mocellin, Michel Carlos. III. Universidade do
 Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Nutrição. IV. Título.

bs

CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Renata Cristina da Silva Ferreira

**Efeito da cafeína na prevenção da paralisia cerebral:
revisão sistemática**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Alimentação, Nutrição e Saúde.

Aprovada em 29 de julho de 2021.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a. Cintia Chaves Curioni (Orientadora)
Instituto de Nutrição - UERJ

Prof.^a Dr.^a. Marta Citelli dos Reis
Instituto de Nutrição - UERJ

Prof. Dr. Ricardo Fernandes
Universidade Federal da Grande Dourados - UFGD

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

A minha mãe, por nunca ter medido esforços para me proporcionar um ensino de qualidade durante todo o meu período escolar.

A minha irmã, pelo companheirismo, cumplicidade e pelo apoio em todos os momentos delicados da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

A minha mãe e irmã por todo amor, carinho e incentivo dados a mim em todos os momentos ao longo da minha vida. Vocês são meu apoio e fortaleza. Essa conquista não é apenas minha, é nossa.

Gratidão por ter uma família incrível que é meu maior presente de Deus.

As amigas, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período em que me dediquei a este trabalho.

A professora Cintia Chaves Curioni agradeço de coração por toda orientação e toda ajuda que só um verdadeiro mestre e uma amiga poderia me fornecer. Agradeço a colaboração do professor Michel Mocellin, a simpatia, apoio e disponibilidade demonstrados foram fundamentais para a concretização da investigação.

Aos professores do Programa de Pós-graduação do Instituto de Nutrição da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, em especial, a Prof.^a Daniela Canela, Fabiana Bom Kramer, Hilda Duval Barros e Marta Reis Citelli.

Ao financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), fruto da parceria do CNPq com a Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (CGAN/SAPS) e o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS). Chamada MS – SCTIE – Decit / CNPq nº 26/2019.

À CAPES pela bolsa referente ao programa de demanda social.

*“Com as perdas, só há um jeito: perdê-las.
Com os ganhos, o proveito é saborear cada um como uma boa
fruta de estação.”*

Lya Luft

RESUMO

FERREIRA, Renata. *Efeito da cafeína na prevenção da paralisia cerebral: Revisão sistemática*. 2021. 63f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

A Paralisia Cerebral (PC) é a causa mais comum de deficiência física grave na infância sendo a prematuridade um fator de risco significativo para PC. Apesar do tratamento farmacológico da PC ser amplamente estudado, poucas pesquisas correlacionam a administração de compostos neuroprotetores e a melhora dos parâmetros clínicos e a sobrevivência dos pacientes acometidos por essa doença. Entre as substâncias estudadas, a cafeína tem sido associada ao tratamento de distúrbios neurológicos, com potencial aplicação para prevenir a PC, especialmente aquelas cuja origem está em causas peri e pós-natais. O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente os efeitos da cafeína na prevenção da PC. Tendo como critérios de elegibilidade gestantes ou recém-nascidos prematuros em risco de desenvolver lesão cerebral, que fizeram uso de cafeína na forma de citrato de cafeína administrado nos primeiros dias de vida na criança ou exposição da gestante durante o período perinatal, ou administrados em períodos diferentes e comparados entre si. A comparação envolveu: crianças ou gestantes que não receberam a intervenção/exposição testada ou crianças ou gestantes que receberam doses diferentes àquela testada ou sem intervenção controle ou placebo. Os desfechos primários incluíram a incidência de PC. E os desfechos secundários foram aqueles relacionados ao desenvolvimento neurológico, desenvolvimento motor e cognitivo, além de desfechos relacionados ao crescimento e desenvolvimento. Os tipos de estudos incluídos foram ensaios clínicos controlados ou estudos de Coorte. A identificação dos estudos foi realizada nas bases de dados *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, incluindo *Cochrane Controlled Trials Register*, *Scopus* e *Web of Science*, incluindo estudos publicados até 19 de abril de 2021. As listas de referências dos ensaios clínicos relevantes e revisões também foram consultadas. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando as ferramentas propostas pelo Instituto Joanna Briggs (*Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Randomized Controlled Trials and Checklist for Cohort Studies*). Cinco estudos, provenientes de sete publicações, foram incluídos nesta revisão: um ensaio clínico randomizado controlado por placebo (n =2006), um estudo de coorte prospectivo (n= 95.200) e cinco estudos de coorte retrospectivos publicados entre 2007 e 2019 e realizados na Austrália, Canadá e Noruega. As médias das semanas gestacionais no nascimento variaram de 25 a 28 semanas e os pesos ao nascer de 850g a 1010g. Um estudo não utilizou uma intervenção com cafeína, e avaliou o consumo de cafeína através de alimentos/bebidas fontes. Cinco estudos relataram efeito favorável da cafeína sobre o desfecho primário (incidência de PC). Em relação a segurança da intervenção o resultado ainda é inconclusivo pois os estudos não avaliaram os efeitos adversos, somente o ensaio clínico. Entre as limitações encontradas podemos relatar o número reduzido de estudos, a falta de uniformidade entre os estudos, e a heterogeneidade metodológica. Nesse sentido torna-se necessário cautela pois ainda não é possível chegar a uma conclusão sobre a segurança da intervenção. O efeito favorável pode existir, no entanto, ainda não pode ser confirmado devido à baixa força da evidência sobre o efeito da cafeína na PC.

Palavras chaves: Paralisia cerebral; Cafeína; Prematuro; Recém-nascido.

ABSTRACT

FERREIRA, Renata. *Effect of caffeine in preventing cerebral palsy: Systematic review*. 2021. 63f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Cerebral Palsy (CP) is the most common cause of severe physical disability in childhood and prematurity is a significant risk factor for CP. Despite the pharmacological treatment of CP being widely studied, few studies have correlated the administration of neuroprotective compounds and the improvement of clinical parameters and survival of patients affected by this disease. Among the substances studied, caffeine has been associated with the treatment of neurological disorders, with potential application to prevent CP, especially those whose origin is in peri- and postnatal causes. The aim of this study was to systematically review the effects of caffeine in preventing CP. Taking as eligibility criteria pregnant women or premature newborns at risk of developing brain damage, who used caffeine in the form of caffeine citrate administered in the first days of life in the child or exposure of the pregnant woman during the perinatal period or administered in periods different and compared to each other. The comparison involved: children or pregnant women who did not receive the tested intervention/exposure or children or pregnant women who received doses different from that tested or without a control or placebo intervention. Primary outcomes included the incidence of CP. And the secondary outcomes were those related to neurological development, motor and cognitive development, in addition to outcomes related to growth and development. The types of studies included were controlled clinical trials or Cohort studies. The identification of studies was performed in Medline, Embase, Cochrane Library databases, including the Cochrane Controlled Trials Register, Scopus and Web of Science. Survey conducted on April 19, 2021. Reference lists of relevant clinical trials and reviews were also consulted. The methodological quality of the risk of bias of the selected randomized clinical trial was assessed using the tool proposed by the Joanna Briggs Institute (Critical Appraisal Tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Randomized Controlled Trials). For cohort studies, the methodological quality of the Risk of bias of the included studies was assessed using the tool also proposed by the Joanna Briggs Institute (Critical Appraisal Tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Cohort Studies). Five studies from seven publications were included in this review. Regarding study designs, one was a placebo-controlled randomized clinical trial (N=2006), a prospective cohort study (N=95,200) and five retrospective cohort studies published between 2007 and 2019 and carried out in Australia, Canada and Norway. Mean gestational weeks at birth ranged from 25 to 28 weeks and birth weights from 850g to 1010g. One study did not use a caffeine intervention, but rather assessed caffeine consumption through food/beverage sources. Five studies reported a favorable effect of caffeine on the primary outcome (incidence of CP). A qualitative synthesis of the included studies was carried out, since the lack of homogeneity prevented a quantitative synthesis of the results. Among the limitations found, we can report the small number of studies, the lack of uniformity in the standards that were analyzed in the studies, and the methodological heterogeneity. Thus, with the lack of uniformity in the studies analyzed, it was not possible to generate a more concrete conclusion on the subject. Regarding the safety of the intervention, the result is still inconclusive because the studies did not evaluate the adverse effects, only the clinical trial. In this sense, caution is required, as it is not yet possible to reach a conclusion about the safety of the intervention. The favorable

effect may exist, however, it cannot yet be confirmed due to the low strength of the evidence on the effect of caffeine on CP.

Keywords: Cerebral palsy. Caffeine. Prematurity. Newborn.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 –	Características e resultados dos estudos incluídos	42
Tabela 2 –	Avaliação crítica do ensaio clínico randomizado.....	46
Tabela 3 –	Avaliação crítica dos estudos de coorte	46
Quadro 1 -	Classificação em um determinado nível de desempenho.....	18
Quadro 2 -	Fatores de risco para paralisia cerebral.....	23
Quadro 3 -	Sinais precoces de Paralisia Cerebral.....	24
Quadro 4 -	Estratégias de Busca utilizadas na identificação de estudos elegíveis nas bases de dados.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Classificação da Paralisia Cerebral por tipo de lesão	17
Figura 2 -	Diagrama de fluxo da pesquisa e seleção dos estudos.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
AOP	Apneia da prematuridade
BHE	Barreira hemato encefálica
CFN	Conselho Federal de Nutrição
CGAN	Conselho Geral de Alimentação e Nutrição
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DBP	Displasia broncopulmonar
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminoburítico
GMFCS	<i>Gross Motor Function Classification Scale</i>
GRADE	<i>Grading the quality of evidence and the strenght of recommendations</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IVH	Hemorragia intraventricular
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MS	Ministério da Saúde
NSMDA	Avaliação do desenvolvimento neurossensorial motor
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Paralisia cerebral
PVL	Leucomalácia periventricular
RN	Recém-nascido
SAPS	Secretaria de Atenção Primária à Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
SNC	Sistema Nervoso Central
SUDEP	Morte súbita nas epilepsias
TDM	Monitoramento terapêutico de medicamentos
UTIN	Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
REFERENCIAL TEÓRICO	16
.1 Paralisia cerebral (PC)	16
1.1.1 <u>Classificação da Paralisia Cerebral</u>	16
1.1.2 <u>Comprometimentos</u>	19
1.1.3 <u>Etiologia e epidemiologia</u>	21
1.1.4 <u>Diagnóstico</u>	23
1.1.5 <u>Prevenção e tratamento</u>	24
1.2 <u>Cafeína</u>	27
1.2.1 <u>Efeitos neurológicos em prematuro</u>	28
1.2.2 <u>Metabolismo e farmacocinética da cafeína</u>	29
1.2.3 <u>Toxicidade e efeitos colaterais em crianças recém-nascidas</u>	30
2 JUSTIFICATIVA	32
3 OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo geral	33
3.2 Objetivos específicos	33
4 MÉTODOS	34
4.1 Desenho do estudo	34
4.2 Critérios de elegibilidade	34
4.3 Métodos de busca para identificação de estudos	35
4.4 Seleção de estudos	36
4.5 Extração de dados	36
4.6 Avaliação crítica da qualidade dos estudos	39
4.7 Síntese de dados	39
5 RESULTADOS	39
5.1 Resultados da Busca.....	39
5.2 Características e Resultados dos estudos incluídos.....	40
5.3 Avaliação crítica da qualidade dos estudos incluídos.....	47

6	DISCUSSÃO	50
6.1	Pontos fortes e limitações.....	52
7	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	54
	ANEXOS	60
	ANEXO A – Ferramenta JBL para avaliação crítica de estudo de coorte	60
	ANEXO B – Ferramenta JBL para avaliação crítica de ensaios clínicos controlados	61
	ANEXO C – Comunicação científica	62

INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral (PC) é a deficiência motora mais prevalente, grave e dispendiosa da infância e sua prevenção é uma prioridade para a saúde pública (KORZENIEWSKI et al., 2018). A PC inclui um grupo de condições crônicas não progressivas, provocadas por lesão cerebral, que pode ser multifatorial e que atua em um sistema nervoso imaturo, manifestando-se de forma irregular mas que acomete a criança de forma global (BARBOSA; MAURUTTO; KENPINSKI, 2017). Sua origem pode ser congênita, associada a anomalias do desenvolvimento durante o primeiro trimestre da gestação, ou adquirida, ocasionada por complicações perinatais ou pós-natais, como traumatismo adquirido durante os primeiros meses de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; VELDE et al., 2019; SANTANA BRAGA; FROSSARD RIBEIRO MENDES, 2013).

Com o aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico por imagem, e com os avanços na assistência pré-natal, as malformações cerebrais, infecções maternas, congênicas e amnióticas, passaram a se destacar entre as principais causas de PC. Muitos autores consideram o termo “paralisia cerebral” inadequado, uma vez que, em alguns casos, não ocorre a parada total da capacidade de realizar atividades físicas e mentais. Atualmente, tem-se utilizado o termo encefalopatia crônica não progressiva ou não evolutiva deixando claro ser permanente, mas não evolutivo, apesar de as manifestações clínicas poderem mudar com o desenvolvimento da criança e com a plasticidade cerebral (BARBOSA; MAURUTTO; KENPINSKI, 2017).

Tendo em vista a perda significativa da qualidade de vida, pesquisas voltadas para os diversos fatores que modificam o risco de PC sugerem muitas oportunidades de prevenção, com as principais estratégias neonatais focadas na proteção do cérebro imaturo por meio da administração de agentes neuroprotetores ou terapias biológicas e farmacológicas que visam melhorar a função cardiovascular e respiratória, protegendo assim o cérebro de lesões, preservando a oxigenação e o fluxo sanguíneo (SHEPHERD et al., 2018; FINCH-EDMONDSON et al., 2019).

Avanços na pesquisa de vários fatores que modificam o risco de paralisia cerebral em bebês sugerem oportunidades de prevenção através de estratégias enfocando a prevenção do nascimento prematuro, ou a proteção do cérebro fetal, em desenvolvimento por meio da administração pré-natal de agentes neuroprotetores. O sulfato de magnésio é administrado a mulheres com parto prematuro iminente e usado também em neonatos após asfixia no parto

ou com evidência de encefalopatia. É comum o uso de heparina, antitrombina, fenobarbital, eritropoetina, em neonatos com distúrbios neurológicos, como hemorragia intracraniana ou hidrocefalia pós-hemorragica. Em relação as metilxantinas (cafeína), as intervenções ocorrem em neonatos com distúrbios respiratórios, como apneia da prematuridade, síndrome do desconforto respiratório ou displasia broncopulmonar (SHEPHERD et al., 2018; SWEET et al.;2019).

Entre as terapias neuroprotetoras, a cafeína vem sendo estudada nos últimos anos pelo seu potencial de melhora da oxigenação, sugerindo um efeito estimulante (transitório) no metabolismo cerebral (DIX et al., 2018).

A cafeína é uma substância de amplo consumo, principalmente pelas suas propriedades estimulantes, sendo também utilizada em nível terapêutico. Suas propriedades terapêuticas têm motivado a realização de estudos, cada vez mais frequentes, que procuram aprofundar e conhecer novas aplicações (ECHEVERRI et al., 2010). Em unidades de tratamento intensivo neonatal (UTIN), é frequentemente utilizada para o tratamento da apneia de recém-nascidos prematuros, mostrando-se eficaz e economicamente viável (CHEN; JIN; CHEN, 2018; TAVARES; SAKATA, 2012).

Em virtude de a cafeína exercer possível ação neuroprotetora em neonatais, especialmente em prematuros, e tendo em vista que existe um crescente interesse em se investigar os prováveis efeitos da cafeína na prevenção de danos neurológicos no cérebro imaturo, como na PC, torna-se necessário realizar, por meio de um processo sistemático de busca, avaliação e relato, reunião destas evidências e sumarizá-las, gerando possíveis recomendações sobre seu uso com essa finalidade.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Paralisia cerebral (PC)

A PC abrange um grupo de desordens permanentes do desenvolvimento de movimento e postura, causando limitação de atividade motora, atribuídos a distúrbios não progressivos que ocorreram no cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento. As alterações motoras da PC são frequentemente acompanhadas por modificações da sensação, percepção, cognição, comunicação e comportamento, epilepsia e problemas musculoesqueléticos secundários (ROSENBAUM et al., 2007).

O termo “paralisia cerebral” foi usado pela primeira vez há mais de 170 anos pelo cirurgião ortopédico inglês, William Little, que correlacionou uma severa hipóxia neonatal e de trabalho de parto com espasticidade dos membros e consequentes deformidades osteomusculares (SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020). Originalmente foi intitulada distúrbio cérebro espinhal, mas rapidamente mudou para o termo PC, visto que tal terminologia englobava o cérebro e o córtex cerebral, sendo o foco da etiologia dos sintomas nas pesquisas e nas intervenções clínicas (BRANDENBURG; FOGARTY; SIECK, 2019).

Desde 1862, avanços médicos e científicos foram feitos no entendimento da PC. Acreditava-se que a grande maioria dos casos estava diretamente relacionada com a hipóxia cerebral infantil durante o parto ou no período perinatal. No entanto, apesar dos cuidados obstétricos e neonatais, os prejuízos físicos individuais permaneciam incuráveis e a prevalência de PC praticamente inalterada. Os potenciais contribuintes para a falta de terapias curativas incluem o foco no cérebro e no córtex cerebral como o condutor dos sintomas. Além disso, a PC é um distúrbio inerentemente complexo devido à heterogeneidade de etiologias e deficiências físicas (BRANDENBURG; FOGARTY; SIECK, 2019; SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020).

1.1.1 Classificação da Paralisia Cerebral

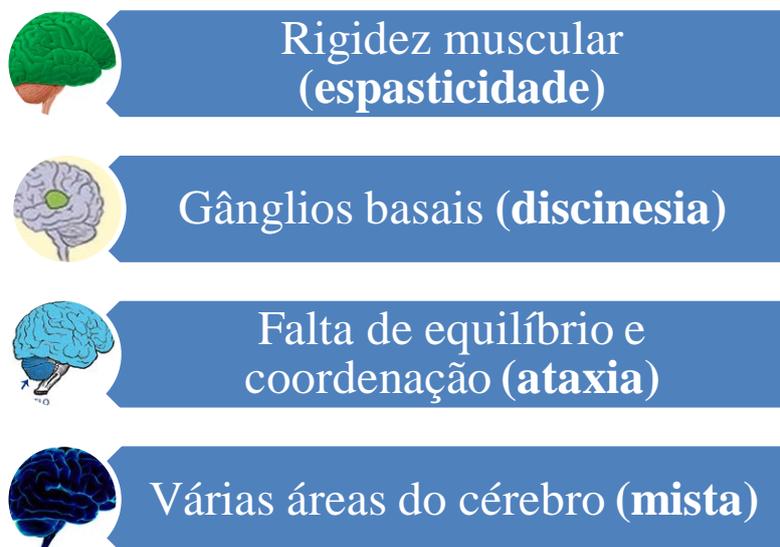
A PC pode ser classificada de acordo com a extensão do dano neurológico, da distribuição topográfica e do desempenho funcional (ROSENBAUM et al., 2007).

Em relação à extensão do dano neurológico, lesões mais extensas do cérebro tendem a causar quadros mais graves, podendo ter diferentes graus de comprometimento motor e

cognitivo, variando desde um leve acometimento com pequenos déficits neurológicos até casos graves, com grandes restrições à mobilidade e dificuldade de posicionamento e comprometimento cognitivo (ROSENBAUM et al., 2007).

As características clínicas mais dominantes são detalhadas na figura 1. Em todos os tipos, os distúrbios do movimento podem ser leves, moderados ou graves (SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020). Uma criança também pode apresentar classificações mistas (MCINTYRE et al., 2011; PATEL et al., 2020).

Figura 1 - Classificação da Paralisia Cerebral por tipo de lesão



Adaptado de Gillette Children's Specialty Healthcare s.d.

A PC inclui quatro aspectos principais relacionados à natureza e tipologia da desordem:

- a) Espasticidade – tônus aumentado, diminuição da mobilidade articular e problemas de controle motor, presente na maioria dos casos e relacionada à lesão na região piramidal, usualmente no córtex motor;
- b) Discinesia – podendo ser distônica (inclui hipertonia e redução de atividade) ou coreoatetose (movimentos involuntários dos membros), referente a um dano cerebral extrapiramidal;
- c) Ataxia – refere-se à perda da coordenação muscular, geralmente causada por um déficit cerebelar;
- d) Mista – refere-se a uma mistura de tipos de PC.

Para classificação do desempenho funcional da criança, a escala do sistema *Gross Motor Function Classification Scale* (GMFCS) é bastante utilizada. Essa escala baseia-se na incapacidade e na limitação funcional, principalmente em relação ao desempenho de funções motoras básicas, como caminhar ou mover-se com auxílio de equipamentos acessórios: muletas, andadores e cadeiras de rodas. Além disso, a escala considera a limitação anatômica da criança, nas situações como: quadriplegia (quando há o comprometimento dos 4 membros e tronco, sendo os membros superiores mais acometidos que os inferiores, caracterizando essa forma como a mais grave de PC), diplegia (quando os membros inferiores são mais acometidos que os superiores) e hemiplegia (quando ocorre o comprometimento dos membros superior e inferior do mesmo lado do corpo). A GMFCS concentra-se, principalmente, nas ocorrências anteriormente descritas, já que as situações de monoplegia e triplegia se mostram incomuns (MIRANDA et al., 2016; REBEL et al., 2010; SILVA; MONTEZANO; LACERDA, 2017 ; PATEL et al., 2020). A avaliação de um paciente nessa escala permite sua classificação em um determinado nível de desempenho, conforme apresentação contida no quadro 1 (DIAS et al., 2010; SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020), cujo instrumento é adaptado à idade da criança, avaliando-se separadamente menores de 2 anos, de 2 a 4 anos, de 4 a 6 anos e de 6 a 12 anos (DIAS et al., 2010).

Quadro 1 – Classificação em um determinado nível de desempenho

Nível de desempenho	Características
I	Caminhada sem limitações
II	Caminhada com leves limitações
III	Caminhada usando equipamento auxiliar
IV	O paciente pode mover-se por conta própria, mas com certas limitações; pode usar uma cadeira de rodas elétrica
V	Incapacidade de locomoção, precisa do auxílio de uma cadeira de rodas e de cuidador para ser transportado

Adaptado de SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA (2020)

1.1.2 Comprometimentos

A PC é responsável pelo comprometimento motor em crianças e suas lesões podem ser de origem congênita, as quais estão associadas a anomalias do desenvolvimento durante o primeiro trimestre da gestação, ou adquiridas, ocasionadas por complicações perinatais ou pós natal (traumatismo adquirido durante os primeiros meses de vida) (BRASIL, 2013), cujo diagnóstico é feito quando uma criança tem evidência de disfunção motora como, atraso para aprender a andar, ou outras habilidades motoras, ou, ainda, quando os músculos da criança são rígidos ou fracos. Apesar do comprometimento físico-funcional, a maioria das crianças com essa condição sobrevive até a idade adulta e, embora não tenha cura, o tratamento com fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia, e algumas vezes medicamentos e/ou cirurgia promovem o desenvolvimento, otimizam a qualidade de vida e maximizam a autonomia de acordo com a condição da criança (MICHAEL-ASALU et al., 2019; BRASIL, 2013).

A severidade dos comprometimentos aumenta com a gravidade da deficiência motora e a presença de comorbidades, incluindo epilepsia, problemas musculoesqueléticos, deficiência intelectual, dificuldades de alimentação, anormalidades visuais, anormalidades auditivas e dificuldades de comunicação (MCINTYRE et al., 2011). Nesse sentido, a epilepsia ocorre em cerca de 30% dos indivíduos com PC e sua incidência varia de acordo com o tipo de PC e pode limitar severamente a qualidade de vida dessa pessoa e de sua família (MCINTYRE et al., 2011), e sua coexistência com PC aumenta o risco de morte, incluindo a chamada morte súbita inesperada na epilepsia (SUDEP). Existe também uma associação entre epilepsia em crianças com PC e o grau de comprometimento mental (SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020).

A deficiência intelectual é definida por atraso significativo em dois ou mais domínios do desenvolvimento em menores de 5 anos. Caracteriza-se como um comprometimento importante e relativamente comum na PC, afetando ainda mais as atividades diárias, a carga de cuidados, a qualidade de vida, a eficácia das intervenções e a expectativa de vida (SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020).

Uma pessoa com PC que deambula tem menores níveis de morbidade e melhor qualidade de vida. Desde o primeiro ano de vida, são realizadas avaliações ortopédica e motora, com o objetivo de prevenir deformidades ósseas e contraturas musculares que se

traduzam em perda de função motora, dores musculares, restrições respiratórias, cardíacas e alimentares, particularmente nas crianças espásticas bilaterais em que o envolvimento da perna é maior que o do braço sendo níveis considerados mais graves (BRASIL, 2013 ; O'SHEA, 2008).

Na PC, distúrbios de crescimento e nutrição são comuns. Estes podem estar presentes entre todas as crianças com PC, no entanto, são mais proeminentes de acordo com a gravidade dos comprometimentos motores (SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020). A predisposição para a desnutrição ocorre devido a dificuldades alimentares e problemas gastrointestinais, como disfunção orofaríngea, doença gastroesofágica e constipação. Essas complicações prejudicam a capacidade da criança de se alimentar, pondo em risco o aporte calórico e de nutrientes necessário para o seu desenvolvimento (KUPERMINC; STEVENSON, 2008; SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020; TRIVIĆ; HOJSK, 2019). A disfagia orofaríngea é observada em dois terços das crianças com PC e influencia o estado nutricional e a sua saúde respiratória (BRASIL, 2013).

As consequências da desnutrição incluem também diminuição da função cerebral, função imunológica prejudicada, má cicatrização de feridas e força muscular respiratória diminuída. A melhora da nutrição e do crescimento podem impactar a função motora em crianças com PC. Apesar desse ganho de força muscular não melhorar a capacidade de movimentação de forma independente, no entanto, pode aumentar a capacidade de tossir, impedindo a pneumonia, visto que as afecções pulmonares causadas pela aspiração são as complicações mais difíceis de gerenciamento clínico nesta condição (KUPERMINC; STEVENSON, 2008; BRASIL, 2013)

A deficiência visual é um dos prejuízos mais comuns associados à PC. A privação de estímulos visuais nos primeiros meses de vida pode acarretar alterações irreversíveis tanto anatômicas, como funcionais, interferindo na capacidade da criança em responder aos estímulos ambientais, diminuindo a participação nas atividades diárias, nas trocas afetivas pelo olhar entre mãe e bebê, e no desenvolvimento motor e cognitivo (BRASIL, 2013).

Estima-se que 12% das crianças com PC apresentem perda auditiva de caráter sensorineural, podendo ocorrer de forma leve a profunda. As anormalidades auditivas interferem no desenvolvimento infantil, trazendo consequências para o desenvolvimento linguístico, social e cognitivo. Soma-se a isso o fato que muitos dos fatores de risco para a ocorrência da PC são também fatores de risco para a ocorrência de perdas da audição (BRASIL, 2013).

A capacidade de fala está relacionada ao tipo de PC, função motora grossa, presença de retardo mental, localização de desenvolvimento e lesões cerebrais (SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020). O desenvolvimento da linguagem envolve a integridade do SNC, o processo maturacional, a integridade sensorial, as habilidades cognitivas e intelectuais, o processamento das informações ou aspectos perceptivos, os fatores emocionais e as influências do ambiente (BRASIL, 2013). Estima-se que mais de 50% das crianças com PC apresentem algum tipo de comprometimento da fala (SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020).

1.1.3 Etiologia e epidemiologia

A patogênese da PC é complexa e multifatorial, decorrente de lesão encefálica no estágio inicial do desenvolvimento do SNC. Os fatores de risco estão apresentados no quadro 2 e se enquadram nas seguintes categorias: pré-concepção, referente às condições de saúde e de vida amplamente definidas da mãe; pré-natal, relacionados ao curso da gravidez; perinatal; bem como, fatores de risco no período neonatal e infantil (HALLMAN-COOPER; GOSSMAN, 2020; REBEL et al., 2010; SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020).

Quadro 2: Fatores de risco para paralisia cerebral.

Fatores de risco para paralisia cerebral			
Preconcepção	Pré-natal	Perinatal	Pós-natal
Doenças sistêmicas da mãe	Sangramento vaginal	Nascimento prematuro	Síndrome do desconforto respiratório
Medicamentos e estimulantes utilizados	Anormalidade ou descolamento de placenta	Parto usando fórceps	Suporte respiratório artificial - terapia respiratória, oxigenoterapia
Desnutrição	Gravidez múltipla	Introdução do trabalho de parto	Infecções, especialmente as generalizadas, meningite
Envenenamento, infecções	Doença sistêmica da mãe durante a gravidez,	Asfixia	Hiperbilirrubinemia
Fatores físicos e químicos	Pré-eclâmpsia	-	Hipotiroxinemia
Fatores relacionados a tratamento de infertilidade	Drogas tocolíticas (Suprimem contrações uterinas)	-	Hemorragias intracranianas
Fatores socioeconômicos	Hipóxia intrauterina	-	

Fonte: Adaptado de SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA (2020).

A PC afeta cerca de duas crianças a cada 1.000 nascidas vivas em todo o mundo, sendo a prematuridade e o peso ao nascer importantes fatores de risco. Os eventos pré-natais causam aproximadamente 80% dos casos de PC, e, os eventos pós-natais, cerca de 10% (HALLMAN-COOPER; GOSSMAN, 2020; SADOWSKA; SARECKA-HUJAR; KOPYTA, 2020).

O cérebro imaturo do bebê prematuro é particularmente frágil. O grau de prematuridade está associado à vulnerabilidade da substância branca cerebral e ao risco crescente de lesão dessa substância com gravidades que variam de leve a severa (FINCH-EDMONDSON et al., 2019; SHEPHERD et al., 2017). A lesão na substância branca está associada com a interrupção do desenvolvimento dos pré-oligodendrócitos, responsáveis pela maturação da mielinização e interrupção da conectividade cerebral. Além disso, as recorrentes infecções e a ventilação de longo prazo intensificam os danos neuronais e axonais e resultam em uma maior probabilidade da lesão dessa substância (FINCH-EDMONDSON et al., 2019). A leucomalácia periventricular (PVL) e a hemorragia intraventricular (IVH), são os principais

achados patológicos encontrados em bebês prematuros que desenvolvem PC (FINCH-EDMONDSON et al., 2019; PATEL et al., 2020; SHEPHERD et al., 2017).

A PVL tem sido associada à PC espástica (aumento dependente da velocidade no tônus muscular com os pacientes apresentando músculos rígidos e movimentos desajeitados), com gravidade do comprometimento influenciada pela localização e extensão das lesões (FINCH-EDMONDSON et al., 2019; O'SHEA, 2008). Os principais fatores patogênicos estão associados a isquemia cerebral, infecção materna intrauterina (ou neonatal) e inflamação sistêmica fetal (ou neonatal) (KHWAJA; VOLPE, 2008).

A IVH está associada à PC espástica unilateral (as lesões parenquimatosas restritas a apenas um lado do corpo). Os riscos de neurodeficiência e mortalidade aumentam com o aumento dos graus de IVH, assim como, uma maior probabilidade de desenvolver PC (FINCH-EDMONDSON et al., 2019).

Poucos estudos populacionais de PC foram realizados em países de baixa e média renda (LMIC), mostrando a escassez de informações epidemiológicas dos LMIC. Achados de registros nacionais de PC e estudos populacionais na Europa, Austrália e EUA indicam que a prevalência de PC é de cerca de 1,8–2,3 casos por 1000 crianças (KAKOOZA-MWESIGE et al., 2017). Um estudo chinês mostrou que a prevalência entre setembro de 2011 e setembro de 2012 de PC na província de Henan, China, foi de 2,37 por 1.000 nascidos vivos (YUAN et al., 2019).

De acordo com Ministério da Saúde, há uma carência de estudos que tenham investigado especificamente a prevalência e incidência da PC no cenário brasileiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Segundo Rebel, mesmo com a existência da estimativa de 20.000 casos novos por ano de PC no Brasil, ainda não existem pesquisas científicas específicas a respeito da incidência de pessoas com deficiência física, sensorial ou mental (REBEL et al., 2010).

1.1.4 Diagnóstico

A PC é de difícil diagnóstico durante a primeira infância, sendo frequentemente complicado e atrasado, ocorrendo geralmente entre a idade de 1 a 2 anos ou, às vezes, mais tarde (BRANDENBURG; FOGARTY; SIECK, 2019; MICHAEL-ASALU et al., 2019). No entanto, o diagnóstico precoce torna-se possível baseando-se em uma combinação de achados da história médica, neuroimagem e ferramentas de avaliação neurológica e motora

padronizadas e administradas individualmente (PATEL et al., 2020). Essa possibilidade permite o início precoce de terapias que podem gerar resultados positivos em longo prazo durante o período de rápido crescimento cerebral e neuroplasticidade (MICHAEL-ASALU et al., 2019; PATEL et al., 2020). As ferramentas com melhor validade preditiva para detecção de PC antes dos 5 meses de idade são: ressonância magnética (RM) (sensibilidade de 86% a 89%), avaliação qualitativa de movimentos gerais da Prechtl (GMA) (sensibilidade de 98%) e Exame Neurológico Infantil Hammersmith (HINE) (90% de sensibilidade). Após os 6 meses de idade incluem: ressonância magnética (RM) (sensibilidade de 86 a 89%), exame neurológico infantil de Hammersmith (GMA) (sensibilidade de 90%) e avaliação do desenvolvimento de crianças pequenas (índice C de 83%). O diagnóstico de PC é feito quando uma criança tem evidência de disfunção motora correlacionada com neuroimagem anormal ou uma história clínica sugestiva de risco (MICHAEL-ASALU et al., 2019).

Os caminhos para o diagnóstico da PC diferem, a depender da presença de fatores de risco identificáveis para PC no período neonatal, que resultam em triagem e vigilância mais próxima do desenvolvimento (MICHAEL-ASALU et al., 2019). Aproximadamente metade dos bebês que desenvolvem PC têm fatores de alto risco identificáveis, o que permite triagem e diagnóstico precoces. Os lactentes que não apresentam nenhum fator de risco conhecido ao nascer têm o diagnóstico rastreado enquanto o bebê amadurece. Eles apresentam um atraso no alcance de marcos normais do desenvolvimento, como a demora em aprender a andar e a desenvolver outras habilidades motoras, espasticidade ou a falta de coordenação, demandando uma avaliação clínica de PC (BRANDENBURG; FOGARTY; SIECK, 2019).

O diagnóstico de PC baseado principalmente em achados clínicos é geralmente mais confiável após os 2 anos de idade, porque os sinais e sintomas precoces sugestivos do distúrbio podem, de fato, ser uma variação normal ou atraso no desenvolvimento e tendem a se resolver em muitos bebês. O quadro 3 apresenta os principais sinais precoces de PC (MICHAEL-ASALU et al., 2019).

Quadro 3: Sinais precoces de Paralisia Cerebral.

Em um bebê de 3 a 6 meses de idade	Em um bebê com mais de 6 meses de idade
A cabeça cai para trás quando pega enquanto está deitado de costas;	Não rola em nenhuma direção
Senta-se rígido;	Não une as mãos
Parece estender demais as costas e o pescoço quando está no colo;	Tem dificuldade em levar as mãos a boca;
As pernas ficam rígidas, cruzadas ou em forma de tesouras quando recolhidas.	Estende apenas uma mão enquanto mantém a outra fechada;
	Rasteja de maneira torta, empurrando com uma mão e perna enquanto arrasta a mão e a perna oposta;
	Desliza nas nádegas ou pula de joelhos, mas não rasteja em quadrupedia

Adaptado de Patel et al. (2020).

1.1.5 Prevenção e tratamento

Avanços de pesquisas voltadas para a prevenção da PC têm se concentrado cada vez mais nos diferentes eventos, etiologias ou fatores causais que levam a PC, assim como, a conduta adequada em cada caso, e nesse contexto a administração de agentes neuroprotetores, vem se destacando entre as pesquisas (ROTTA, 2002; SHEPHERD et al., 2017; SHEPHERD et al., 2018).

Muitos bebês nascidos a termo ou pré-termo que desenvolvem PC, têm seu curso neonatal sem alterações, exceto aqueles que têm asfixia perinatal e encefalopatia neonatal (lesão cerebral que pode ser devido a hipóxia cerebral e isquemia antes do nascimento). Em tais crianças, a hipotermia terapêutica (corpo inteiro e cabeça seletiva) é uma das intervenções que reduz a mortalidade e melhora a sobrevivência apresentando resultado neurológico normal e diminuição do risco de comprometimentos do neurodesenvolvimento, incluindo PC (KORZENIEWSKI et al., 2018; O'SHEA, 2008; SHEPHERD et al., 2018; ZEN LEE; CHAKRANON; HUEY LEE, 2019).

Vários fatores que modificam o risco da PC em bebês estão sendo pesquisados e sugerem muitas oportunidades de prevenção, com algumas das principais estratégias focadas

na prevenção do parto prematuro ou na proteção do cérebro fetal em desenvolvimento através da administração pré-natal de agentes neuroprotetores. Podem incluir como intervenções preventivas primárias, estratégias de saúde pública para a população em geral, estratégias direcionadas à prevenção de componentes distais no caminho causal da PC, e estratégias mais próximas da origem do dano cerebral (terapias neuroprotetoras) (SHEPHERD et al., 2017). Em relação à proteção do cérebro imaturo, a terapia usando cafeína vem demonstrando eficácia na redução do risco de desenvolvimento de PC (O'SHEA, 2008).

A possibilidade de que tal exposição à cafeína possa ter consequências em longo prazo no desenvolvimento do cérebro levou a várias investigações comportamentais em modelos animais. Dados existentes sugerem que a administração da cafeína possui efeitos benéficos na prevenção da PC. Em um estudo com ratos recém-nascidos em ambiente hipóxico, a cafeína evitou o desenvolvimento de lesão periventricular da substância branca, uma condição patológica associada à PC em humanos. Porém, não está claro se a exposição pré-natal à cafeína afeta o cérebro fetal humano de alguma forma, seja negativa ou positivamente (PICARD 2008; YU 2016; TOLLANES 2016).

O tratamento para os indivíduos com PC inclui uma equipe multiprofissional (enfermeiro, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, nutricionista, pediatra e terapeuta ocupacional). Não existe uma terapia padrão que funcione para todos os indivíduos, pois o diagnóstico é de acordo com o tipo determinado de PC. O trabalho dos profissionais de saúde com a criança e seus pais constará inicialmente na identificação das deficiências e necessidades específicas e, em seguida, desenvolvimento de um plano apropriado para lidar com as deficiências básicas que afetam qualidade de vida da criança (HALLMAN-COOPER; GOSSMAN, 2020).

A fisioterapia é geralmente iniciada nos primeiros anos de vida ou logo após o diagnóstico ser feito, constituindo a base do tratamento da PC. Conjuntos específicos de exercícios e atividades podem manter ou melhorar a força muscular, o equilíbrio e as habilidades motoras, além de prevenir contraturas (MICHAEL-ASALU et al., 2019).

A terapia ocupacional se concentra na otimização da função da parte superior do corpo, melhorando a postura e aproveitando ao máximo a mobilidade da criança. Os terapeutas ocupacionais ajudam os indivíduos a abordar novas maneiras de cumprir as atividades cotidianas, como vestir-se, ir à escola e participar das atividades do dia a dia (ROTTA, 2002).

O tratamento farmacológico, de forma geral, objetiva a atuação no tecido muscular, promovendo o relaxamento de músculos rígidos, contraídos ou hiperativos. Os medicamentos

orais são mais apropriados para crianças que precisam apenas de uma leve redução do tônus muscular ou que apresentam espasticidade generalizada. Outras situações que demandam tratamento medicamentoso são o controle da dor e comorbidades, como epilepsia, sialorreia, distúrbios gastrointestinais e distúrbios de comportamento (KORZENIEWSKI et al., 2018; HALLMAN-COOPER; GOSSMAN, 2020). Dentre os medicamentos utilizados, destacam-se os fármacos abaixo listados de acordo com a indicação clínica:

Espasticidade - benzodiazepínicos, Baclofeno, dantroleno, tizanidina, ciclobenzaprina, toxina botulínica e fenol;

Distonia - triexifenidil, gabapentina, carbidopa-levodopa e benztropina;

Anticonvulsivantes - são usados em pacientes com epilepsia;

Constipação (complicação frequente da paralisia cerebral) - tratada com amolecedores de fezes e agentes promotores da motilidade;

Anti-inflamatórios - para a dor;

Antidepressivos - depressão e a ansiedade

As crianças com PC desenvolvem múltiplas condições musculoesqueléticas secundárias, frequentemente progressivas, que podem exigir intervenções cirúrgicas ortopédicas, normalmente recomendada quando a espasticidade e a rigidez são graves o suficiente para dificultar ou provocar dor durante a locomoção (PATEL et al., 2020). As opções de tratamento cirúrgico incluem a colocação de uma bomba de Baclofeno, rizotomia dorsal seletiva, liberações de tendão, cirurgia de rotação / rotação do quadril, fusão espinal, reparo de estrabismo e estimulação cerebral profunda (HALLMAN-COOPER; GOSSMAN, 2020).

1.2 Cafeína

Isolada em 1820, a cafeína teve a sua estrutura como metilxantina estabelecida no século XIX. No entanto, apenas em 1981, suas propriedades estimulantes foram correlacionadas com o bloqueio de receptores de adenosina (TAVARES; SAKATA, 2012). A cafeína é um composto químico de fórmula $C_8H_{10}N_4O_2$, classificado como alcaloide do grupo das xantinas e designada quimicamente como 1,3,7-trimetilxantina. Está presente em mais de 60 espécies de plantas é consumida principalmente na forma de bebidas (SILVA et al., 2018).

A cafeína tem sido usada na prática clínica desde os anos 70. Trata-se de uma das terapias mais comumente prescritas na medicina neonatal, sendo frequentemente administrada em bebês prematuros como estimulantes respiratórios. É também considerada como referência na prevenção e tratamento da apneia da prematuridade e facilitador da extubação em neonatos (HENDERSON-SMART; DAVIS; HAUGHTON, 2010; KUPERMINC; STEVENSON, 2008; KREUTZER BASSLER, 2014; KUA; LEE, 2017). Comparada com outras metilxantinas, especialmente a teofilina, a cafeína também está associada a melhores resultados em longo prazo devido à sua menor toxicidade, meia-vida mais longa, faixa terapêutica mais ampla, e melhor custo-benefício. Ademais, seu uso demonstra uma redução das taxas de displasia broncopulmonar, retinopatia grave da prematuridade, paralisia cerebral e atraso cognitivo (HENDERSON-SMART; DE PAOLI; HAUGHTON, 2010; KUA; LEE, 2017; NATARAJAN; LULIC- BOTICA; ARANDA, 2007; MOSCHINO et al., 2020).

A cafeína é um estimulante suave e psicoativo utilizada em todo mundo, seja por crianças ou adultos, onde nas crianças, o consumo está mais associado aos refrigerantes, e nos adultos, ao café (BAE et al., 2014; MURRAY; TRAYLOR, 2018; RIBEIRO, 2013). Além das substâncias citadas a cafeína pode ser encontrada em chás, cacau, chocolate e vários fármacos vendidos com e sem prescrição. A cafeína aumenta ligeiramente a liberação de noradrenalina (NE) e dopamina (DA), aumentando a atividade neuronal em várias áreas do cérebro (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O alimento-fonte de cafeína mais consumido e o que mais contribui para a quantidade diária total ingerida desta substância é o café. A quantidade de cafeína presente nos alimentos é variável: uma xícara média de café contém aproximadamente de 30 -175mg (DE SOUZA; SICHIERI, 2005), seguido de chá preto (56 mg), refrigerante a base de cola normal (51mg) e cola *light* (60 mg) (MATIAS; JERI; RODRIGUES, 2017).

Mulheres grávidas, de forma geral, consomem cafeína em chás, bebidas à base de cola, chocolate, café e fármacos. O metabolismo da cafeína é frequentemente alterado durante a gravidez, assim, esta e seus metabólitos são rapidamente absorvidos e atravessam a placenta livremente, expondo o feto por um tempo prolongado (PICARD, 2008; YU, 2016; TOLLARES, 2016). Ao atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), a maioria dos efeitos terapêuticos da cafeína são atribuídos ao seu papel de antagonista dos receptores de adenosina A1 e A2A que estão associadas à depressão do centro respiratório, localizados em vários locais do cérebro (ALMEIDA et al., 2013; KUMAR; LIPSHULTZ, 2019; RIBEIRO, 2013; SHRESTHA; JAWA, 2017).

Derivada do fruto de *coffea arabica* e espécies relacionadas, a cafeína é isolada na forma de citrato, sendo categorizada como um medicamento livre de prescrição quanto ao seu registro comercial e considerada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Resolução nº 656, de 15 de junho de 2020 do Conselho Federal de Nutrição (CFN) como um suplemento nutricional (BRASIL, 2020; COMER; PERRY; FIGGITT, 2001).

1.2.1 Efeitos neurológicos em prematuro

A cafeína usada para prevenir ou tratar a apneia em prematuros também está associada a redução das taxas de PC e comprometimento do desenvolvimento neurológico em bebês (SUPCUN et al., 2010). Os mecanismos responsáveis por essa neuroproteção ainda são pouco conhecidos (SUPCUN et al., 2010). No entanto, o uso de cafeína mostrou um efeito neuroprotetor no cérebro em desenvolvimento por meio de um bloqueio da diferenciação prematura de células precursoras de oligodendrócitos em PVL e diminuição do vazamento capilar na barreira hematoencefálica ou redução do fluxo sanguíneo cerebral em IVH (PARK et al., 2015).

Um dos efeitos neuroprotetores do citrato de cafeína, se dá através da estimulação do centro respiratório, sensibilizando-o à hipercapnia. Tal evento, gera o aumento da frequência respiratória média e do volume corrente, melhora do fluxo sanguíneo pulmonar, da sensibilidade ao dióxido de carbono, da função diafragmática e do padrão respiratório. A ação neuroprotetora pode ter efeitos diretos e pode também diminuir os insultos oxidativos e inflamatórios adicionais ao cérebro em desenvolvimento, preservando assim, a função cortical (MOSCHINO et al., 2020).

Acrescenta-se a isso o fato dela ser um inibidor não específico de dois receptores de adenosina: A1 e A2a. Por meio dessa ação, ela modula neurotransmissores, como noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, glutamina e ácido gama-aminobutírico. Também aumenta a adenosina 3', 5' monofosfato cíclico e o monofosfato de guanosina cíclico levando à broncodilatação. Além disso, a cafeína aumenta a atividade dos quimiorreceptores periféricos, portanto, pode interromper a apneia e estimular a respiração normal (ABDEL-HADY, 2015; MOSCHINO et al., 2020).

A ação de promoção do aumento do volume e da complacência pulmonar, associado à diminuição da resistência vascular pulmonar pelo citrato de cafeína, pode resultar em aumento da oxigenação. Seu efeito foi bem estabelecido na redução da frequência de apneia,

hipoxemia intermitente e falha de extubação em bebês prematuros ventilados mecanicamente (ABDEL-HADY, 2015; MOSCHINO et al., 2020; PACIFICI, 2014; SHRESTHA; JAWA, 2017).

1.2.2 Metabolismo e farmacocinética da cafeína

A cafeína como medicamento isento de prescrição ou suplemento nutricional, está disponível como citrato de cafeína, em formulações orais e injetáveis e a farmacocinética não é afetada pela via de administração. O citrato de cafeína dissolve-se imediatamente em solução aquosa. A porção de citrato é rapidamente metabolizada na infusão ou ingestão. Quando administrada por via oral é completamente absorvida pelo trato gastrointestinal e rapidamente distribuída para os tecidos. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas entre 30 minutos a 2 horas após sua administração (CATTAROSSO et al., 1988; MOSCHINO et al., 2020; RCM-Peyona, 2009). Anteriormente, a cafeína também estava disponível como injeção intramuscular de benzoato de cafeína, no entanto, haviam efeitos de hiperbilirrubinemia devido o deslocamento da bilirrubina de seus locais de ligação à albumina (COMER; PERRY; FIGGITT, 2001; RIBEIRO, 2013; SHRESTHA; JAWA, 2017). A administração intramuscular da solução de citrato de cafeína não é recomendada devido seu baixo pH, o que pode ser potencialmente perigoso para os tecidos musculares, provocando, por exemplo, necrose tissular (CATTAROSSO et al., 1988).

Geralmente o tratamento para apneia em prematuros inicia-se com uma dose de ataque (dose administrada no início do tratamento, com o objetivo de atingir rapidamente a concentração terapêutica desejada) baseada no peso corporal e administrada por infusão intravenosa lenta durante 30 minutos (RCM-Peyona, 2009). Após um intervalo de 24 horas, as doses de manutenção (série de doses repetidas ou infusão contínua para manter a concentração de equilíbrio do componente terapêutico) podem ser administradas por infusão intravenosa lenta durante 10 minutos a cada 24 horas. Alternativamente, as doses de manutenção podem ser administradas por via oral ou nasoenteral uma vez ao dia (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RCM-Peyona, 2009; SCHMIDT et al., 2006).

Não há consenso sobre a dose de cafeína a ser utilizada em prematuros. Entretanto, a dose de ataque varia de 10 a 20 mg/kg e a dose de manutenção varia de 2,5 mg a 5mg/kg (RCM-Peyona, 2009).

O metabolismo da cafeína ocorre no fígado, principalmente pelo citocromo hepático P450 1A2 (CYP1A2) que por desmetilação forma os principais metabólitos, a paraxantina (1,7-dimetilxantina), teofilina (1,3-dimetilxantina) e teobromina (3,7-dimetilxantina) (GOMES DE SOUZA; SICHIERI, 2005; MOSCHINO et al., 2020; RCM-Peyona, 2009; RIBEIRO, 2013). Em humanos, o principal metabólito da cafeína é a paraxantina (GOMES DE SOUZA; SICHIERI, 2005). No entanto, há ainda uma pequena percentagem de cafeína que não sofre metabolização. A excreção é efetuada por via urinária, onde podem ser encontrados os metabólitos juntamente com a cafeína inalterada (RIBEIRO, 2013). A meia-vida plasmática da cafeína em recém-nascidos prematuros é limitada, devido a imaturidades hepática e renal; aproximadamente 86% é excretado inalterado na urina (COMER; PERRY; FIGGITT, 2001; MOSCHINO et al., 2020; RCM-Peyona, 2009; SHRESTHA; JAWA, 2017). A meia-vida da cafeína é significativamente maior em neonatos prematuros do que em neonatos nascidos a termo (COMER; PERRY; FIGGITT, 2001; KUMAR; LIPSHULTZ, 2019; MOSCHINO et al., 2020; RCM-Peyona, 2009; RIBEIRO, 2013).

1.2.3 Toxicidade e efeitos colaterais em crianças recém-nascidas

Em adultos saudáveis, os efeitos fisiológicos da ingestão de cafeína incluem elevação aguda da pressão arterial e aumento da taxa metabólica e da diurese. A ingestão moderada de bebidas fontes de cafeína (aproximadamente 250 ml), não está associada a efeitos adversos, como efeitos estimuladores cardiovasculares e alterações comportamentais (BAE et al., 2014).

A cafeína é uma substância de rápida absorção pelo estômago que atinge altas das concentrações plasmáticas. Como resultado, os níveis tóxicos podem ser alcançados rapidamente e durar por períodos prolongados, secundários à meia-vida de 3 a 10 horas da cafeína. Outras substâncias que usam essas mesmas vias, como álcool ou medicamentos, podem prolongar a meia-vida da cafeína em aproximadamente 72%. Efeitos tóxicos desta substância incluem convulsões, vasoconstrição cerebral e coronária, taquicardia, vasodilatação periférica e hipotensão, além de hipertensão inicial, retenção de sódio e retenção de água (MURRAY; TRAYLOR, 2018).

A cafeína pode afetar uma variedade de receptores, fazendo com que os efeitos colaterais da overdose sejam mais profundos (MURRAY; TRAYLOR, 2018). Seus efeitos farmacológicos sobre o SNC e estimulação cardíaca, geralmente ocorrem em concentrações plasmáticas de 15 mg / kg ou mais. Características comuns da intoxicação por cafeína

incluem: ansiedade, agitação, inquietação, insônia, distúrbios gastrointestinais, tremores, agitação psicomotora e, em alguns casos, morte. Os sintomas de intoxicação por cafeína podem imitar os de ansiedade e outros distúrbios afetivos. Os efeitos cardiovasculares incluem taquiarritmias supraventriculares e ventriculares. A causa direta da morte é frequentemente descrita como fibrilação ventricular (CAPPELLETTI et al., 2018).

O abuso intencional ou não intencional de cafeína, devido à ingestão excessiva de alimentos fonte contendo cafeína, é relativamente frequente e responsável pelas manifestações clínicas clássicas de superestimulação. No entanto, a morte por intoxicação por cafeína é rara e os relatos de casos de mortes incluem principalmente tentativas de suicídio (NOJIMA et al., 2019; BONSIGNORE et al., 2014).

Em relação as intoxicações por cafeína em crianças, os casos incluem envenenamento, relacionados ao abuso e negligência. Além de causas acidentais, como erros de medicação iatrogênica, particularmente em unidade de terapia intensiva neonatal, onde a cafeína é rotineiramente usada no tratamento da apneia. Esses erros estão relacionados, na maioria dos casos, a processos de cálculo de dose (CAPPELLETTI et al., 2018).

A toxicidade da cafeína não foi relatada nas concentrações plasmáticas terapêuticas necessárias para tratar a apneia da prematuridade. Superdoses e reações sugestivas de hipersensibilidade raramente foram relatados, no entanto, nos casos em que houve toxicidade, os efeitos estavam relacionados com níveis plasmáticos maiores que 50 mg/L. Os sinais e sintomas relatados na literatura após a superdose de cafeína em crianças prematuras incluem hiperglicemia, hipocalcemia, tremores finos das extremidades, agitação, hipertonia, convulsões, taquipneia, taquicardia, vômito, irritação gástrica, hemorragia gastrointestinal, pirexia, nervosismo, aumento da ureia sanguínea e aumento na contagem de leucócitos e movimentos involuntários dos lábios e mandíbula. Foi relatado um caso de superdose de cafeína complicado pelo desenvolvimento de hemorragia intraventricular e sequelas neurológicas de longo prazo. Nenhum óbito associado à superdose de cafeína foi relatado em crianças prematuras (COMER; PERRY; FIGGITT, 2001; RCM-Peyona, 2009).

2 JUSTIFICATIVA

A PC é a causa mais comum de deficiência física grave na infância. Apesar do tratamento farmacológico da PC ser muito estudado, poucas pesquisas correlacionam a administração de compostos neuroprotetores à melhora dos parâmetros clínicos e à sobrevivência dos pacientes acometidos por essa doença. Entre as substâncias estudadas, a cafeína tem sido associada ao tratamento de distúrbios neurológicos, com potencial aplicação para prevenir o desenvolvimento da PC.

Diante disto, é relevante a compilação das evidências existentes, a fim de avaliar o grau/força desta evidência e colaborar com a possibilidade de recomendação de aplicação clínica da cafeína para esta finalidade. Sendo assim, o presente estudo surge de forma precursora e relevante para o desenvolvimento científico, uma vez que a pesquisa do cenário atual poderá auxiliar na elaboração de ações estratégicas relacionadas à prevenção da PC, fomentação de políticas públicas em prol desse grupo específico e, a possibilidade de direcionar, futuramente, novas investigações a serem realizadas. Portanto, é necessário considerar sistematicamente o impacto das intervenções a base de cafeína, e particularidades como dose, sobre o desenvolvimento da paralisia cerebral em crianças.

A partir do exposto, acredita-se que esta revisão sistemática, possa auxiliar no reconhecimento das evidências existentes sobre a efetividade terapêutica da cafeína na prevenção da PC.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Revisar sistematicamente os efeitos da cafeína no desenvolvimento da PC.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar e reunir os estudos que investigaram o efeito do uso da cafeína no desenvolvimento da PC;
- Analisar e apresentar os efeitos da cafeína na incidência de PC e em desfechos relacionados ao desenvolvimento neurológico, motor e cognitivo, além de desfechos relacionados ao crescimento e desenvolvimento;
- Avaliar os efeitos adversos da intervenção do citrato de cafeína.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Revisão sistemática da literatura conduzida de acordo com as diretrizes do “*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*” - PRISMA (PAGE et al., 2021).

A seguinte questão norteou a pesquisa: “Quais são os efeitos do uso de cafeína no desenvolvimento da paralisia cerebral em crianças?”

O protocolo não foi registrado, porém seguiu-se o apresentado no projeto apresentado na qualificação dessa dissertação.

4.2 Critérios de Elegibilidade

Foram definidos seguindo o acrônimo PICOT:

Pacientes: Gestantes ou recém-nascidos prematuros em risco de desenvolver lesão cerebral.

Intervenção/Exposição: uso de cafeína na forma de citrato de cafeína administrado nos primeiros dias de vida na criança ou exposição da gestante durante o período perinatal, ou administrados em períodos diferentes e comparados entre si.

Comparação: 1) crianças ou gestantes que não receberam a intervenção/exposição testada ou 2) crianças ou gestantes que receberam doses diferentes àquela testada ou 3) sem intervenção controle ou placebo. Considerar-se-á que outras intervenções possam ser o grupo de comparação desde que não veiculem o(s) mesmo(s) componente(s) da intervenção testada

Outcomes/Desfechos:

Desfechos primários - incidência de PC.

Desfechos secundários - aqueles relacionados ao desenvolvimento neurológico, desenvolvimento motor e cognitivo, além de desfechos relacionados ao crescimento e desenvolvimento.

Tipo de estudo: Ensaios clínicos controlados ou estudos de Coorte.

4.3 Métodos de Busca para identificação de Estudos

A identificação dos estudos foi realizada nas bases de dados *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, incluindo *Cochrane Controlled Trials Register*, *Scopus* e *Web of Science* incluindo artigos publicados até 19 de abril de 2021.

As listas de referências dos ensaios clínicos relevantes e revisões também foram consultadas. Não houve restrição de idioma e data de publicação para a busca bibliográfica.

Na estratégia de busca foi utilizada uma combinação de termos (*MeSH Terms* e *entree terms*) e palavras chaves: termos relacionados à paralisia cerebral AND termos relacionados à cafeína.

No quadro 4 abaixo encontram-se as estratégias de busca utilizadas

Quadro 4. Estratégias de Busca utilizadas na identificação de estudos elegíveis nas bases de dados.

Medline (OVID)	exp Cerebral Palsy/ or (little\$ disease or spastic diplegia\$ or cerebral pals\$).ti,ab. AND exp caffeine/ or (caffei\$ or coffe\$ or methylxanthine\$ or trimethylxanthine\$).ti,ab.
EMBASE	('caffeine'/exp OR 'caffeine' OR caffei*:ti,ab OR coffe*:ti,ab OR methylxanthin* or trimethylxanthine*:ti,ab) AND ('cerebral palsy' OR 'cerebral pals*':ti,ab OR 'little* disease':ti,ab OR 'spastic diplegia*':ti,ab))
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("cerebral pals*" OR "little* disease" OR "spastic diplegia*")) AND (TITLE-ABS-KEY (caffei* OR coffe* OR Methylxanthin* OR trimethylxanthine*))
CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Cerebral Palsy] explode all trees #2 ("little\$ disease" or "spastic diplegia\$" or "cerebral pals\$"):ti,ab,kw #3 #1 or #2 #4 MeSH descriptor: [Caffeine] explode all trees #5 (caffei\$ or coffe\$ or methylxanthine\$ or trimethylxanthine\$):ti,ab,kw #6 #4 or #5 #7 #3 and #6
Web of Science	TS= ("cerebral pals*" OR "little\$ disease" or "spastic diplegia\$") AND TS= (caffei* OR coffe* OR methylxanthine* OR trimethylxanthine*)

Adicionalmente, buscamos por registros de ensaios clínicos randomizados nas seguintes bases: ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov), the EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu), e the WHO International Clinical Trial Registry Platform (<https://ictrptest.azurewsbsites.net/default.aspx>). Os termos utilizados foram “*cerebral palsy*” and “*caffeine*”.

4.4 Seleção de Estudos

Os resultados encontrados nas bases de dados foram exportados para um gerenciador de referências (Rayyan QCRI) para identificação e quantificação dos estudos repetidos, e posterior, seleção dos elegíveis. A seleção foi realizada de forma independente por dois revisores (RSF e CCC) em duas etapas: 1) avaliação dos títulos e dos resumos de todos os estudos identificados ; 2) avaliação do texto completo daqueles com indicativo de elegibilidade identificado na etapa 1. Os estudos relevantes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos, quando de acordo com os dois revisores. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso.

4.5 Extração de Dados

A extração dos dados selecionados nos estudos foi feita de forma independente por dois revisores (RSF e CCC) a partir da leitura na íntegra dos artigos incluídos, com o auxílio de um formulário, padronizado construído para esse fim. Foram registrados os seguintes dados: título do artigo, nomes dos autores e ano do estudo, país do estudo, tipo de estudo, população e subgrupo (tamanho, idade e sexo), intervenção testada e suas características (tipo, dose, composição, duração, forma e momento de administração), características do grupo controle, bem como de qualquer intervenção de comparação que possa ter recebido, possíveis fatores de modificação do efeito testado (características metodológicas), dados clínicos utilizados para avaliação do desfecho e resultados encontrados, além de conflitos de interesse e fontes de financiamento.

4.6 Avaliação crítica da qualidade dos estudos

A qualidade metodológica do ensaio clínico randomizado selecionado foi avaliada utilizando a ferramenta proposta pelo Instituto Joanna Briggs (*Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Randomized Controlled Trials*) por dois revisores de forma independente (RSF e CCC). São 13 questões que abordam domínios de randomização e alocação dos participantes, mascaramento, intervenção, mensuração de desfecho e análises. Cada questão foi respondida com uma de quatro opções: Sim (S), Não (N), Não Claro (U) ou Não Aplicável (NA).

Já para estudos de coorte, a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada usando a ferramenta também proposta pelo Instituto Joanna Briggs (*Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews – Checklist for Cohort Studies*). Esta ferramenta inclui 12 questões abordando domínios sobre elegibilidade, fator de confusão, mensuração da exposição e desfecho, tempo de seguimento, perdas e análises. Cada questão foi respondida com uma de quatro opções: Sim (S), Não (N), Não Claro (U) ou Não Aplicável (NA).

Os resultados da avaliação crítica foram relatados de forma narrativa e em forma de tabela.

4.7 Síntese de dados

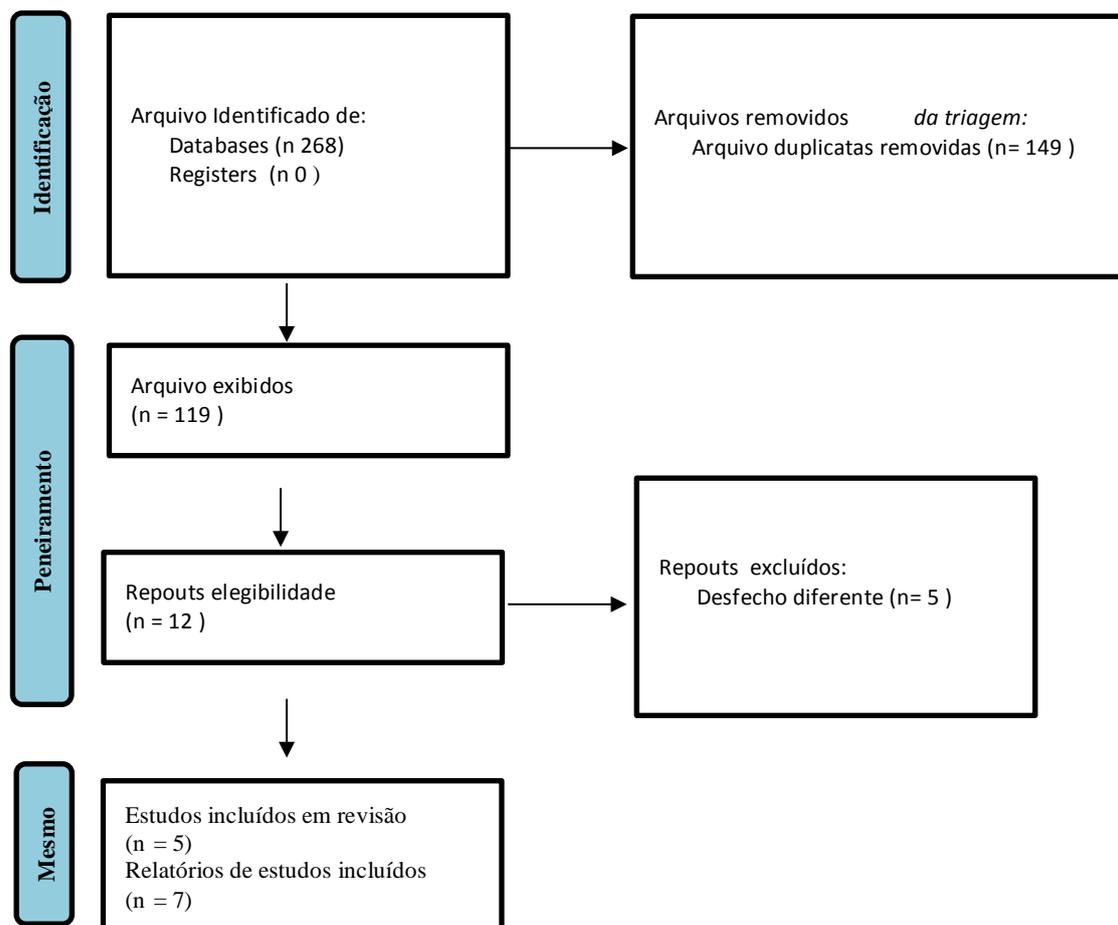
Uma síntese qualitativa dos estudos incluídos foi realizada, uma vez que a falta de homogeneidade impediu uma síntese quantitativa dos resultados.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados da Busca

Foram identificados um total de 268 estudos através das bases Medline, Embase, Cochrane Library, Scopus e Web of Science. Nenhum estudo foi identificado em registros de ensaios clínicos. Destes, 149 foram removidos por serem duplicatas, e 119 estudos permaneceram para a triagem de título e resumo. Doze publicações potencialmente relevantes tiveram texto completo avaliado para elegibilidade. Nenhum estudo foi identificado após o exame das listas de referências dos artigos selecionados. Destes 12 estudos, cinco foram excluídos por não contemplarem os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Finalmente, sete publicações foram elegíveis e compuseram esta revisão sistemática. O Fluxograma do procedimento de triagem e seleção dos estudos é apresentado na Figura 2.

Figura 2 - Diagrama de fluxo da pesquisa e seleção dos estudos.



5.2 Características e Resultados dos estudos incluídos

Cinco estudos de sete publicações foram incluídos nesta revisão. Em relação aos desenhos de estudo, um era um ensaio randomizado controlado por placebo (SCHMIDT et al., 2007), um estudo de coorte prospectivo (TOLLANES et al., 2016) e cinco eram estudos de coorte retrospectivos (LODHA et al., 2019, LODHA et al., 2018; FIRMAN et al., 2019; SCHMIDT et al., 2012; DOYLE et al., 2014) publicados entre 2007 e 2019 e realizados na Austrália, Canadá e Noruega. Das sete publicações incluídas, três são referentes ao mesmo estudo “CAP Trial” (SCHMIDT et al., 2007; SCHMIDT et al., 2012; DOYLE et al., 2014). Schmidt et al., 2007, apresentou os principais resultados do estudo avaliando os desfechos quando as crianças atingiam a idade de 18-21 meses. O estudo de Schmidt et al., 2012, teve como foco analisar se a cafeína apresentava efeitos duradouros no início da idade escolar, após 5 anos de seguimento. Já o estudo de Doyle et al., 2014 objetivou avaliar os efeitos da cafeína nas taxas de transtorno de coordenação do desenvolvimento. Apesar de também apresentarem as taxas de PC, ambos não apresentaram informações adicionais que pudessem ser aproveitadas pela presente análise. As médias das semanas gestacionais no nascimento variaram de 25 a 28 semanas e os pesos ao nascer de 850g a 1010g. Essas informações não foram apresentadas no estudo de Tollanes (2016). Os detalhes de cada estudo são descritos na Tabela 1.

Um ensaio clínico randomizou 2006 bebês com peso ao nascer de 500 a 1250g (com indicação para prevenção ou tratamento da apneia e/ou facilitação da remoção de tubo endotraqueal) para receber citrato de cafeína ou solução placebo durante os primeiros 10 dias de vida (SCHMIDT et al., 2007; SCHMIDT et al., 2012; DOYLE et al., 2014). Foi utilizada uma dose de ataque de 20 mg/kg de peso corporal seguida por uma dose de manutenção diária de 5 mg/kg de peso. Se a apneia persistisse, a dose de manutenção diária podia ser aumentada para um máximo de 10 mg/kg. A mediana do número de dias de administração do medicamento do estudo foi de 37 no grupo da cafeína (intervalo interquartil, 24 a 46) e 36 no grupo do placebo (intervalo interquartil, 23 a 46) (SCHMIDT et al., 2007; SCHMIDT et al., 2012; DOYLE et al., 2014). Nesse estudo foi verificada menor incidência de PC no grupo que recebeu o citrato de cafeína (40/909 (4.4%) vs 66/901 (7.3%); OR: 0,59 IC95% 0,39-0,89). Em relação aos desfechos secundários explorados, Schmidt et al., 2007, não verificou diferenças entre os grupos nas análises ajustadas para atraso cognitivo; perda auditiva grave,

cegueira, mortalidade e indicadores do estado nutricional (peso, altura e circunferência da cabeça).

Lodha et al.,2018, avaliou através de uma coorte retrospectiva, todos os bebês sobreviventes com peso ao nascer ≤ 1250 g internados em uma unidade de terapia intensiva neonatal no Canadá que receberam a primeira dose de cafeína na primeira semana de vida e que foram acompanhados por até três anos da idade corrigida. De 508 bebês elegíveis, 448 tinham todas as informações necessárias após o período de 3 anos de seguimento. A dose de ataque de citrato de cafeína utilizada foi de 10 mg / kg e a dose de manutenção variou de 2,5 mg/kg a 5 mg/kg a cada 24 horas. Os desfechos foram comparados dividindo a população em três grupos com base na interrupção da terapia com cafeína após o nascimento: Gr1 interrupção precoce ≤ 14 dias (ECC), Gr2 interrupção intermediária 15-30 dias (ICC) e Gr3 interrupção tardia > 30 dias (LCC). Não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação a incidência de PC, mesmo quando avaliaram de forma adicional os grupos de acordo com a semana gestacional. Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos em relação ao atraso da função cognitiva, perda auditiva e cegueira (os autores realizaram essas análises mas não apresentaram na publicação e não forneceram após tentativa de contato por e-mail).

Lodha et al.,2019, em um estudo de coorte retrospectivo incluiu 2108 bebês prematuros com até 29 semanas gestacionais admitidos em unidades de terapia intensiva do Canadá. Os bebês foram divididos em dois grupos de acordo com os dias no qual o citrato de cafeína foi administrado: precoce (até dois dias de vida) e tardio (após dois dias de vida). O tempo mediano de utilização da cafeína variou entre 49 e 51 dias. Nesse estudo a dosagem total não foi coletada, e os autores relatam que a dosagem usual nos hospitais canadenses envolve uma dose de ataque de 20 mg com uma dose de manutenção 5-10 mg/kg. Em relação a incidência de PC, este estudo apresentou uma menor taxa para o grupo que recebeu o citrato de cafeína de forma precoce (59/1545 (3,9%) vs. 43/563 (7,9%); OR=0,56 IC95%: 0,32-0,98). Resultado semelhante também encontrado para perda auditiva (100/1545 (6,8%) vs 54/563 (10,5%); OR=0,56 IC95% 0,36–0,89). O autor utilizou as escalas cognitivas e de linguagem Bayley-III para medir o atraso do neurodesenvolvimento e apesar de verificar menores *scores* na composição cognitiva, na linguagem e na composição motora no grupo que recebeu a cafeína de forma tardia em relação ao que receberam o citrato de cafeína de forma precoce, não foi observada diferença entre os grupos nas análises ajustadas. O mesmo foi verificado para a incidência de cegueira.

Firman et al., 2019, avaliou através de uma coorte retrospectiva 218 bebês prematuros com nascidos com até 28 semanas de gestação que receberam uma dose de ataque de citrato de cafeína nas primeiras 36 horas e que tiveram um período de seguimento de 3 anos. Dois grupos foram comparados: bebês que receberam alta dose de citrato de cafeína de (80 mg/kg) e bebês que receberam uma dose padrão (20 mg/kg). Ambos os grupos receberam 20 mg de dose de manutenção por um período de 34 a 36 semanas. Apesar do estudo de Firman et al., 2019 também não ter detectado diferenças entre os grupos avaliados, ressalta-se que daqueles que receberam altas doses de citrato de cafeína, 7% apresentaram o diagnóstico de PC, enquanto no grupo com a dose padrão, ninguém foi diagnosticado com PC. Também não houve diferença entre o grupo com alta dose de cafeína comparada com a dose padrão em relação ao neurodesenvolvimento, avaliadas pelas escalas Bayley-III e de avaliação do desenvolvimento neurossensorial motor – NSMDA (os autores realizaram essas análises, mas não apresentaram na publicação e não forneceram após tentativa por e-mail).

Tabela 1 – Características e resultados dos estudos incluídos

Estudo / País	Desenho do estudo e tamanho da amostra	Semana Gestacional Nascimento Média (DP)	Peso ao Nascer Média (DP)	Intervenção/Exposição Dose	Resultados
Schmidt 2007; Schmidt 2012; Doyle 2014¹ Canadá	Ensaio Clínico Randomizado n=2006	Int: 27,4 (1,8); Plac: 27,3 (1,8)	Int: 961g (186); Plac: 952g (181)	Grupos randomizados em: Int (n=1006): 20mg citrato de cafeína/kg dose de ataque + 5mg/kg de dose de manutenção; Placebo (n=1000): solução salina. Duração (mediana e intervalo interquartil): Intervenção: 37 dias (24 a 46) Placebo: 36 dias (23 a 46)	Aos 18-21 meses de idade corrigida: PC²: Int 40/909 (4.4%); Placebo 66/901 (7.3%); OR: 0,59 IC95% 0,39-0,89 Atraso da função cognitiva²: OR=0,83 IC95% 0,67-1,02; Perda auditiva grave²: OR=0,81 IC95% 0,43-1,55 Cegueira²: OR=0,79 IC95% 0,27-2,31 Mortalidade²: OR=0,99 IC95% 0,65-1,50 Altura percentil (média): DM=0,21; 95%IC: -2,48 - 2,90 Peso percentil (média): DM=0,59; 95%IC: -3,22 - 2,05 Circunferência da Cabeça percentil (média): DM=2,28; 95%IC: -0,63 - 2,05
Lodha 2018 Canadá	Coorte Retrospectiva n=448	Gr 1: 27 (3); Gr 2: 28 (2); Gr 3: 27 (2)	Gr 1: 979g (339); Gr 2: 1010g (210); Gr 3: 980g (210)	Grupos comparados de acordo com o tempo de interrupção da cafeína: Gr1 (n=139) precoce ≤ 14 dias; Gr2 (n=122) intermediária 15-30 dias; Gr3 (n=187) tardia > 30 dias Análises adicionais: interrupção da cafeína de acordo com as semanas gestacionais: Gr1 (n=144) < 30 semanas; Gr2 (n=148) 30-32 semanas; Gr3 (n=156) < 30 semanas Todos os grupos receberam 10 mg de citrato de cafeína/kg dose de ataque + 2,5 a 5mg/kg de dose de manutenção	Aos 3 anos de idade corrigida: PC: Gr1 3,6%; Gr2 4,3%; Gr3 2,7%; p=0,940 Atraso da função cognitiva: Gr1 11,6%; Gr2 17,1%; Gr3 14,1%; p=0,169 Perda auditiva: Gr1 1,5%; Gr2 2,1%; Gr3 0,7%; p=0,480 Cegueira: Gr1 1,5%; Gr2 3,6%; Gr3 3,4%; p=0,827
Lodha 2019 Canadá	Coorte Retrospectiva n=2108	Gr 1: 27 (25-28) ³ Gr 2: 26 (26-28) ³	Gr 1: 950g (790-1110) ³ Gr 2: 850g (700-1040) ³	Grupos comparados de acordo com os dias no qual o citrato de cafeína foi administrado: Gr1 (n= 1545) precoce (até 2 dias de vida) Gr2 vs (n=563) tardio (após 2 dias de vida) Dose de ataque/ Manutenção: Não apresentada Duração: Gr 1 - 51 (38-65) semanas; Gr 2 - 49 (31-64)	Aos 18-22 meses de idade corrigida: PC⁴: Gr1 59/1545 (3,9%); Gr2 53/563 (7,9%); OR: 0,56 IC 95% (0,32 - 0,98) Bayley-III CCS <85⁴: Gr1 194/1545 (13,4%); Gr2 91/563 (17,6%); OR=0,91 IC95% 0,65-1,29 Bayley-III LCS <85⁴: Gr1 459/1545 (33,1%); Gr2 205/563 (40,3%); OR=0,97 IC95% 0,74-1,28 Bayley-III MCS <85⁴: Gr1 275/1545 (19,8%); Gr2

					125/563 (25,3%); OR=1,04 IC95% 0,77-1,41 Cegueira⁴ : Gr122/1545 (1,5%); Gr2 13/563 (2,6%); OR=0.81 IC95% 0,35-1,85 Perda Auditiva⁴ : Gr1 100/1545 (6,8%); Gr2 54/563 (10,5%) OR=0.56 IC95% 0,36-0,89
Firman 2019 Austrália	Coorte Retrospectiva n=297	Gr 1: 25,6 (1.1) Gr 2: 25,8 (1.3)	Gr 1:852g (182) Gr 2: 934g (213)	Grupos comparados de acordo com a dose de citrato de cafeína recebida: Gr 1 (n= 86) 80 mg citrato de cafeína/kg dose de ataque + 20mg/kg de dose de manutenção Gr 2 (n= 42) Citrato de cafeína 20mg/kg de dose de ataque + 20mg /kg dose de manutenção. Duração: 34 a 36 semanas	Aos 2 anos de idade corrigida: PC⁵ : Gr1 7%; Gr2 0% p=0,18 OR: Não descrito Bayley-III CCS⁵ : Gr1 97,4 (14,3); Gr2 91,9 (18,3) p=0.088 Bayley-III LCS⁵ : Gr1 93,4 (19,1); Gr 2 91,1 (16,4) p=0.516 Bayley-III MCS⁵ : Gr1 92,0 (13,5); Gr2 92,6 (12,3) p=0.793 NSMDA⁵ : Gr1 8,5 (2,5); Gr2 8,6 (2,1) p=0.81
Tollanes 2016 Noruega	Coorte Prospectiva n= 95.200	Não descrito	Não descrito	Grupos comparados de acordo com o consumo de cafeína (mg/dia): Nenhum n=27,684 (27%) 1-100; n=48,487 (48%) 101-200; n=16,686 (17%) 201-300; n=5334 (5%) > 300; n=2969 (3%) Análises também por fonte de cafeína (café, chá, refrigerante) em porções: 0; 1-2; 3-5; >6	Por volta da 30ª semana de gestação: Total de Cafeína (mg/dia)⁶ – comparado com 0 mg/d (referência): 1-100 ; HR=0,9; IC 95% 0,6-1,3 101-200 ; HR=0,7; IC 95% 0,4-1,1 201-300 ; HR=0,7; IC 95% 0,4-1,4 >300 ; HR=0,9; IC 95% 0,5-1,9 Café⁶ – comparado com nenhum consumo (referência): 1-2 ; HR=0,9; IC 95% 0,6-1,2 3-5 ; HR=0,7; IC 95% 0,4-1,3 >6 ; HR=2,3; IC 95% 1,1-5,0 Chá⁶ – comparado com nenhum consumo (referência): 1-2 ; HR=0,8; IC 95% 0,6-1,1 3-5 ; HR=0,8; IC 95% 0,4-1,5 >6 ; HR=0,3; IC 95% 0,1-2,3 Refrigerante⁶ – comparado com nenhum consumo (referência): 1-2 ; HR=1,1; IC 95% 0,8-1,6 3-5 ; HR=1,7; IC 95% 1,1-2,8 >6 ; HR=0,9; 95% CI 0,4-2,3

CCS - Escore de Composição Cognitiva; DP – Desvio-Padrão; ECR – Ensaio Clínico Randomizado; Gr – Grupo; Int – Intervenção; LCS - Escore Composto de Linguagem; MCS - Escore de Composição Motor; NSMDA - Avaliação do desenvolvimento neurossensorial motor; OR – Razão de Chances; Plac – Placebo; DM – Média de diferença

¹ Os dados são referentes às informações do ensaio clínico, que são utilizadas da mesma forma nas outras publicações.

² A razão de chances foi ajustada para idade gestacional, sexo do bebê, educação materna, esteroides pré-natais e parto múltiplo.

³ Valores expressos em Mediana e Intervalo interquartil;

⁴ A razão de chances foi ajustada para idade gestacional, sexo do bebê, pequeno para idade gestacional, esteroides pré-natais e score SNAP-II

⁵ Valores expressos em Média e (desvio-padrão)

⁶ Ajustado por idade maternal, educação maternal, reprodução assistida, tabagismo e fonte de cafeína.

Diferente dos demais estudos avaliados, o estudo de Tollanes et al, 2016 não utilizou uma intervenção com cafeína, e sim avaliou o consumo de cafeína através de alimentos/bebidas fontes. Este foi um estudo de coorte prospectivo de base populacional, conduzido pelo Instituto Norueguês de Saúde Pública, incluindo 95.200 mães e 114.500 crianças entre os anos de 1999 e 2008. O consumo médio diário de cafeína antes da gravidez foi de 169 mg (mediana: 120 mg, IQR: 35–253 mg). Foi verificado consumo diário menor durante a gravidez: média de 72 mg (mediana: 40 mg, IQR: 0-100 mg) por volta da décima sétima semana, 90 mg (mediana: 60 mg, IQR: 23-125 mg) por volta da vigésima segunda semana e 97 mg (mediana: 70 mg, IQR: 20–143 mg) por volta da trigésima semana. As fontes da ingestão total de cafeína foram: 56% de café, 22% de chá, 14% de refrigerantes e apenas 8% de outras fontes, principalmente chocolate. Do total das crianças acompanhadas, 222 foram diagnosticadas com PC. Os autores avaliaram o risco de PC, observando o consumo antes da gestação, por volta das semanas gestacionais 17 e 30. Além de avaliar o consumo total de cafeína, os autores exploraram de acordo com a fonte de cafeína. Valores significativos foram observados apenas para o consumo de café: risco duas vezes maior de PC ao comparar gestantes com consumo de café ≥ 6 porções diárias com aquelas que não consumiam café na semana 30 (HR: 2,3; IC 95%: 1,1-5,0); consumo de refrigerante: mulheres com consumo médio ≥ 6 porções diárias antes da gravidez tiveram um risco 1,9 vezes maior de PC (HR: 1,9; IC 95%: 1,2-3,1). De forma semelhante, foi verificado aumento de risco com consumo materno de ≥ 6 porções diárias de refrigerantes com cafeína na semana 30 (HR: 0,9; IC 95%: 0,4-2,3). Nenhuma associação foi observada entre a ingestão de chá com cafeína na gravidez e o risco de PC em criança. Da mesma forma, o consumo total de cafeína pela mãe não foi associado ao risco de PC.

5.3 Avaliação crítica da qualidade dos estudos incluídos

Ao avaliar a qualidade do estudo de Schmidt (2007) (ensaio clínico randomizado), foram verificadas 11 respostas positivas. Estratégias não foram utilizadas para lidar com o seguimento incompleto, apesar da descrição das razões das perdas de seguimento, as diferenças entre os grupos não foram exploradas (Q8). Da mesma forma, não foram utilizadas análises de intenção de tratar (Q9) (Tabela 2 - ANEXO A).

A avaliação crítica dos quatro estudos de coorte (FIRMAN et al., 2019; LODHA et al., 2018; LODHA et al., 2019 e TOLLANES et al., 2016) é apresentada na tabela 3. Os estudos preencheram, no mínimo, 8 respostas “sim” de 11. Apenas um estudo (LODHA et al., 2018) identificou de forma adequada os principais fatores de confusão, a saber, idade gestacional, tabagismo materno, uso de corticoides e outras doenças ou complicações, como, displasia broncopulmonar (DBP), síndrome do desconforto respiratório (SDR), hemorragia intraventricular (IVH) e enterocolite necrotizante (Q4). Um estudo (TOLLANES et al., 2016) avaliou a informação da incidência de paralisia cerebral através de um banco de dados, o que não deixa claro se a mensuração foi adequada (Q7). Da mesma forma para esse mesmo estudo, não foram incluídos todos os participantes envolvidos na linha de base e detalhes sobre essas perdas não foram fornecidos ou explorados (Q9), além de não haver estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto (Q10). Como os demais estudos (FIRMAN et al., 2019; LODHA et al., 2018 e LODHA et al., 2019) eram coorte retrospectivas, os itens Q9 e Q10 não se aplicaram (ANEXO B).

Tabela 2. Avaliação crítica do ensaio clínico randomizado.

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13
SCHMDIT 2007	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓

✓ - Sim; ✗ - Não

Q1 - Grupos alocados por randomização?

Q2 - Alocação para grupos de tratamento foi oculta?

Q3 - Os grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base?

Q4 - Os participantes eram mascarados quanto à atribuição do tratamento?

Q5 - Quem administrou o tratamento era mascarado?

Q6 - Os avaliadores do desfecho eram mascarados?

Q7 - Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica?

Q8 - O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos foram descritas e analisadas?

Q9 - Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?

Q10 - Os resultados foram mensurados da mesma forma para os grupos de tratamento?

Q11 - Os resultados foram mensurados de forma confiável?

Q12 - Foi usada uma análise estatística apropriada?

Q13 - O desenho do estudo foi apropriado e quaisquer desvios foram considerados?

Tabela 3. Avaliação crítica dos estudos de coorte.

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11
FIRMAN 2019	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	NA	NA	✓
LODHA 2018	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NA	NA	✓
LODHA 2019	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	NA	NA	✓

TOLLANES 2016	✓	✓	✓	✗	✓	✓	?	✓	✗	✗	✓
TOTAL %	100	100	100	25	100	100	75	100	0	0	100

✓ - Sim; ✗ - Não; NA – Não aplicável

Q1 - Os dois grupos eram semelhantes e recrutados na mesma população?

Q2 - As exposições foram mensuradas de forma semelhante para designar as pessoas nos grupos de exposição

Q3 - A exposição foi medida de forma válida e confiável?

Q4 - Foram identificados fatores de confusão?

Q5 - Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?

Q6 - Os participantes estavam livres do desfecho no início do estudo?

Q7 - Os desfechos foram mensurados de forma válida e confiável?

Q8 - O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente?

Q9 - O acompanhamento foi completo e, se não, as razões foram descritas e exploradas?

Q10 - Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto?

Q11 - Foi usada uma análise estatística apropriada?

6. DISCUSSÃO

Esse estudo apresentou como resultado informações referentes ao uso de cafeína, na forma de citrato e/ou alimentos fontes, em prematuros e gestantes. Segundo Schmidt et al., 2007, a cafeína reduziu a incidência de paralisia cerebral e atraso cognitivo, mas não demonstrou efeitos significativos nas taxas de mortalidade, perda auditiva severa ou cegueira bilateral. O estudo de Lodha et al., 2018, revelou que a interrupção da cafeína entre 15-30 dias após o nascimento foi associada à menor incidência de comprometimento de desenvolvimento neurológico em bebês prematuros ≤ 1250 g de PC.

Firman et al., 2019, foi o único estudo encontrado que comparou uma dose muito alta de cafeína (80mg/kg) com uma dose “padrão” (20mg/kg). Apesar do estudo também não detectar diferenças entre os grupos avaliados, ressalta-se que daqueles que receberam altas doses 7% apresentaram PC, enquanto no grupo com a dose “padrão”, ninguém foi diagnosticado.

A única coorte prospectiva que avaliou os efeitos da exposição na gestação demonstrou um resultado divergente dos outros, pois o autor testou alimento fonte (café e refrigerante) e não a cafeína isolada. A análise desses alimentos mostrou que o maior consumo apresentou um risco elevado de PC. Visto que os filhos de mães consumidoras de café (≥ 6 porções diárias) durante as semanas 13 – 30 tiveram, em comparação com as que não consumiram, um risco 2x maior de PC. Já o consumo de refrigerante esteve associado a um risco 1,9 x maior de PC Tollanes et al., 2016

O único ensaio clínico incluído (Schmidt et al., 2006) verificou uma proteção do risco de PC de 40% no grupo que recebeu a cafeína. Assim também o estudo de Lodha et al., 2019, verificou uma menor incidência de PC em crianças expostas ao citrato de cafeína. Porém ressalta-se que nesse estudo os grupos foram comparados de acordo com o tempo no qual o citrato de cafeína foi administrado: precoce (até dois dias de vida) e tardio (após dois dias de vida). Os efeitos positivos foram verificados naqueles que receberam a intervenção de forma precoce, sendo um indicativo que o momento de administração da cafeína também pode interferir nos resultados.

Sob o mesmo ponto de vista o estudo de Gupte et al. 2016, que apesar de não avaliar a incidência de PC, também analisou o efeito da terapia precoce com cafeína, iniciada nas primeiras 48 horas de vida, no desenvolvimento neurológico de recém-nascidos de muito baixo peso. Foram verificados resultados positivos em que bebês que receberam cafeína nas

primeiras 48 horas de vida tiveram maiores escores cognitivos, de linguagem e motor de Bayley-III quando comparados aos bebês que receberam a cafeína após o terceiro dia de vida.

Além disso diferentes dosagens de ataque foram encontradas nessa revisão. Lodha et al., 2018 utilizou a menor taxa (10 mg/kg) e Firman et al., 2019 a maior taxa, (80 mg/kg). As doses de ataque/manutenção encontradas nos estudos incluídos foram semelhantes as utilizadas em estudos investigando o uso de citrato de cafeína para apneia da prematuridade (AOP), sendo as mesmas doses aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA): dose de ataque de 20 mg/kg seguida por uma dose de manutenção diária de 5 mg/kg em bebês nascidos entre 28 e 33 semanas de gestação (Moschino 2020). Outros estudos sugeriram que os regimes de doses mais altas transmitem vantagens terapêuticas sem aumentar os efeitos adversos. Em comparação com os regimes de dosagem padrão, os regimes de dosagem mais elevados (doses de ataque de até 80 mg/kg, doses de manutenção de 10–20 mg/kg/dia) demonstraram ser mais eficazes na redução da apneia e na prevenção do fracasso da extubação (Brattström, 2019).

O estudo de Firman et al., 2007, uma coorte retrospectiva, foi o único estudo encontrado que comparou uma dose muito alta de cafeína, teve como objetivo determinar a evolução neonatal em bebês prematuros extremos após a administração precoce de citrato de cafeína com uma alta dose de ataque (80 mg/kg). Mesmo que o grupo de citrato de cafeína em altas doses tivesse maior probabilidade de ser intubado ao nascimento e receber ventilação mecânica e surfactante, não houve diferença na duração da ventilação, na incidência de DBP ou no uso de oxigênio domiciliar em comparação com o grupo de lactentes com dose padrão (20 mg/kg). O outro resultado principal foi que não houve diferença nos resultados do neurodesenvolvimento entre os grupos; o grupo de alta dose teve uma forte tendência em direção a um escore cognitivo mais alto no Bayley-III.

Tollanes et al., 2016, divergiu dos demais em relação a intervenção, pois avaliou o consumo de cafeína através de alimentos/bebidas fontes e não com o uso citrato de cafeína. Os resultados apresentados demonstraram que a ingestão total de cafeína na gravidez, e em particular refrigerantes com cafeína, está associado ao risco de PC em crianças, com tendências significativas ou limítrofes de maior risco de PC com maior consumo. De acordo com o autor um relatório recente da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos concluiu que as mulheres grávidas devem limitar a ingestão diária de cafeína a <200 mg.

A paralisia cerebral é de multifatorial e de difícil diagnóstico no nascimento. Há necessidade urgente de acompanhamento de longo prazo de ECR de intervenções que

abordam fatores de risco para paralisia cerebral e consideração do uso de avaliações provisórias relativamente novas (incluindo a Avaliação de Movimentos Gerais). Como a paralisia cerebral é definida pela descrição clínica, a qual pode mudar com o tempo, um intervalo de tempo maior para o diagnóstico é considerado útil para confirmar que a condição atende aos critérios de paralisia cerebral, assim como descrever com precisão o comprometimento motor (SHEPHERD 2017).

Nem todos os estudos fizeram ajustes para fatores de confusão. Somente o estudo de Lodha et al., 2018 identificou de forma adequada os principais fatores de confusão o que pode limitar a confiabilidade dos achados.

6.1 Pontos fortes e limitações

O número reduzido de estudos encontrados é um ponto limitante.

Outra limitação é a falta de uniformidade dos padrões que foram analisados nos estudos. Os estudos possuem heterogeneidade metodológica. Ou seja, cada estudo utilizou um método, uma população, uma data inicial de intervenção, uma dose e uma intervenção diferente. Com a falta de uniformidade dos estudos analisados não foi possível gerar uma conclusão mais concreta sobre o assunto.

O grau de certeza da evidência apresentou-se muito baixo, pois a revisão apresentou apenas um ensaio clínico randomizado. Com isso a confiança na recomendação da intervenção com citrato de cafeína é limitada. Há importante grau de incerteza nos achados e qualquer estimativa de efeito torna-se incerta.

CONCLUSÃO

De acordo com os achados podemos concluir que apenas dois estudos apresentaram redução do risco (ECR e uma coorte).

Em relação a segurança da intervenção o resultado ainda é inconclusivo pois os estudos não avaliaram os efeitos adversos, somente o ensaio clínico.

Sendo necessário cautela pois ainda não é possível chegar a uma conclusão sobre a segurança da intervenção.

O efeito favorável pode existir, no entanto, ainda não pode ser confirmado devido a baixa força da evidência sobre o efeito da cafeína na PC.

Oportunidades de pesquisa futuras

São necessários testes quanto a dose (maiores e menores), quanto ao momento da administração, quanto a segurança e quanto ao consumo de alimentos fontes e não somente de suplemento isolado.

Essa temática torna-se importante para a realização de estudos mais abrangentes, com ajuste metodológico adequado.

Embora as estimativas tenham sido benéficas nos estudos incluídos, para avaliar a eficácia e segurança da terapia preventiva com cafeína, será necessária a realização de outros estudos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, D.V.P.; PEREIRA, NR.; MOREIRAD.A.R. Efeitos cardiovasculares da cafeína: Revisão de literatura, **Rev. Ciênc. Em Saúde**, v.3, n.2, 2013.

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

BAE, J.-H. et al. Integrative Medicine Research Coffee and health. **Integrative Medicine Research**, v. 3, n. 2, p. 189–191, 1 dez. 2014.

BARBOSA, T.; MAURUTTO, L.; KENPINSKI, E. Estudo Epidemiológico de crianças com diagnóstico de Paralisia Cerebral Diplégica e Hemiplégica da Escola Especial Albert Sabin. **REVISTA UNINGÁ**, v. 24, n. 1, 2010.

BONSIGNORE, A. et al. A case of suicide by ingestion of caffeine. **Forensic Science, Medicine, and Pathology**, v. 10, n. 3, p. 448–451, 27 abr. 2014.

BRANDENBURG, J. E.; FOGARTY, M. J.; SIECK, G. C. **A Critical Evaluation of Current Concepts in Cerebral Palsy Physiology (Bethesda, Md.)**NLM (Medline), , 1 maio 2019. Disponível em: <www.physiologyonline.org>. Acesso em: 3 jul. 2020

BRASIL, M. d S. **Diretrizes de atenção à pessoa com paralisia cerebral**. 2013.

BRATTSTROM P, RUSSO C, LEY D, BRUSCHETTINI M. Alta versus baixa dose de cafeína em bebês prematuros: uma revisão sistemática e meta-análise. **Acta Paediatr**. 2019; 108 : 401–10. doi: 10.1111 / apa.14586.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica Goodman & Gilman**. [s.l: s.n.].

CAPPELLETTI, S. et al. Caffeine-related deaths: Manner of deaths and categories at risk Nutrients **MDPI AG**, 14 maio 2018.

Disponível em: </pmc/articles/PMC5986491/?report=abstract>. Acesso em: 6 jul. 2020

CATTAROSSO, L. et al. Oral versus intramuscular loading of caffeine in idiopathic apnoea of prematurity. **European journal of pediatrics**, v. 148, n. 3, p. 262-263, 1988.

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

COMER, A. M.; PERRY, C. M.; FIGGITT, D. P. **Caffeine citrate: A review of its use in apnoea of prematurity Paediatric Drugs**, 2001.

DE SOUZA, R. A. G.; SICHIERI, R. Caffeine intake and food sources of caffeine and prematurity: a case-control study. **Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública**, 2005.

DIAS, A. C. B. et al. Functional performance of children with cerebral palsy undergoing multidisciplinary treatment. **Fisioterapia e Pesquisa**, 2010.

DIX, L. M. L. et al. Effects of caffeine on the preterm brain: An observational study. **Early Human Development**, v. 120, p. 17–20, 1 maio 2018.

DOBSON, N. R.; PATEL, R. M. The Role of Caffeine in Noninvasive Respiratory Support **Clinics in Perinatology**, 2016.

DOYLE, Lex W. et al. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. **The Journal of pediatrics**, v. 165, n. 2, p. 356-359. e2, 2014.

ECHEVERRI, D. et al. Caffeine's vascular mechanisms of action **International Journal of Vascular Medicine**, 2010.

FINCH-EDMONDSON, M. et al. Emergent prophylactic, reparative and restorative brain interventions for infants born preterm with cerebral palsy. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n. JAN, p. 15, 2019.

FIRMAN, Brooke; MOLNAR, Attila; GRAY, Peter H. Early high dose caffeine in extremely preterm infants: Neonatal and neurodevelopmental outcomes. **Journal of paediatrics and child health**, v. 55, n. 12, p. 1451-1457, 2019.

-dose caffeine

GUPTE, A. S. et al. Effect of early caffeine on neurodevelopmental outcome of very low-birth weight newborns. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, 2016.

HALLMAN-COOPER, J. L.; GOSSMAN, W. **Cerebral Palsy**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2020.

HENDERSON **SMART, David**
endotracheal extubation in preterm infants. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 12, 2010.

KAKOOZA-MWESIGE, A. et al. Prevalence of cerebral palsy in Uganda: a population-based study. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 12, p. e1275–e1282, 1 dez. 2017.

KHWAJA, O.; VOLPE, JJ Patogênese da lesão da substância branca cerebral da prematuridade. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 93, n. 2,

pág. F153-F161, 2008.

KORZENIEWSKI, S. J. et al. The complex aetiology of cerebral palsy *Nature Reviews Neurology* **Nature Publishing Group**, 1 set. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/>>. Acesso em: 1 set. 2020

KUA, Kok Pim; LEE, Shaun Wen Huey. Systematic review and meta-outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. **British journal of clinical pharmacology**, v. 83, n. 1, p. 180-191, 2017. -analysis of cli

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

KUPERMINC, M. N.; STEVENSON, R. D. Growth and nutrition disorders in children with cerebral palsy *Developmental Disabilities Research Reviews* **John Wiley and Sons Inc.**, 2008. Disponível em: <[pmc/articles/PMC2830751/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2830751/)>. Acesso em: 3 ago. 2020

LODHA, A., RABI, Y., SORAISHAM, A. et al. A duração da terapia com cafeína em bebês prematuros nascidos com ≤ 1250 g ao nascer influencia os resultados de neurodesenvolvimento (ND) aos 3 anos de idade ?. **J Perinatol** 38, 889–899 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0106-y>

LODHA, ABHAY et al. Administração precoce de cafeína e resultados de neurodesenvolvimento em bebês prematuros. **Pediatrics** , v. 143, n. 1, 2019.

MATIAS, F.; JERI, A.; RODRIGUES, S. Consumo de cafeína: o que aconselhar na preconcepção e gravidez? TT - Caffeine consumption: what to recommend during preconception and pregnancy? **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, 2017.

MCINTYRE, S. et al. Cerebral palsy-Don't delay. **Developmental Disabilities Research Reviews**, 2011.

MCPHERSON C, Neil JJ, Tjoeng TH, Pineda R, Inder TE. Um ensaio piloto randomizado de terapia com altas doses de cafeína em bebês prematuros. **Pediatr Res**. 2015; 78 : 198–204. doi: 10.1038 / pr.2015.72.

MICHAEL-ASALU, A. et al. Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. **Advances in pediatrics**, v. 66, p. 189–208, 1 ago. 2019.

MOOLA S, MUNN Z, TUFANARU C, AROMATARIS E, SEARS K, SFETCU R, CURRIE M, QURESHI R, MATTIS P, LISY K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>.

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

MURRAY, A.; TRAYLOR, J. **Caffeine Toxicity**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2018.

NOJIMA, T. et al. **Caffeine Intoxication in Pregnancy; a case Report** **Archives of Academic Emergency Medicine**. [s.l.] Shahid Beheshti University of Medical Sciences, 2019. Disponível em: <<http://journals.sbmu.ac.ir/aaem>>. Acesso em: 6 jul. 2020.

O'SHEA, T. M. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 51, n. 4, p. 816–828, dez. 2008.

PACHECO, A. H. D. R. N. et al. Caffeine consumption during pregnancy and prevalence of low birth weight and prematurity: A systematic review. **Cadernos de Saude Publica**, 2007.

PACIFICI, G. M. Clinical pharmacology of caffeine citrate in preterm infants. **Medical Express**, 2014.

PARK, H. W. et al. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 30, n. 12, p. 1828–1835, 2015.

PATEL, D. R. et al. Cerebral palsy in children: A clinical overview **Translational Pediatrics AME Publishing Company**, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3782248/>>. Acesso em: 9 jul. 2020.

PICARD, N. et al. Maternal caffeine ingestion during gestation and lactation influences respiratory adaptation to acute alveolar hypoxia in newborn rats and adenosine A2A and GABAA receptor mRNA transcription. **Neuroscience**, v. 156, n. 3, p. 630-639, 2008.

PUIA-DUMITRESCU M, SMITH PB, ZHAO J, SORIANO A, PAYNE EH, HARPER B, et al. Dosagem e segurança do uso off-label de citrato de cafeína em bebês prematuros. **J Pediatr**. 2019; 211 : 27–32.e1. doi: 10.1016 / j.jpeds.2019.04.028.

RAVICHANDRAN S, CHOUTHAI NS, PATEL B, SHARMA A, GRUPTA A, Ma MM, et al. Doses diárias mais altas de cafeína diminuíram a incidência de deficiências de desenvolvimento neurológico moderadas a graves em bebês de muito baixo peso ao nascer. **Acta Paediatr**. 2019; 108 : 430–5. doi: 10.1111 / apa.14465.

RCM-Peyona (2009). Chiesi Farmaceutici S.p.A. Consultado em 16 de agosto de 2020, disponível em <http://www.ema.europa.eu>.

REBEL, M. et al. Prognóstico motor e perspectivas atuais na paralisia cerebral motor prognosis and current perspectives in. **Rev.Bras. Crescimento e desenvolvimento hum.**, 2010.

RIBEIRO, C. P. Benefícios da cafeína na terapêutica. p. 85, 2013.

ROSENBAUM, P. et al. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006 **Developmental Medicine and Child Neurology**, 2007.

ROTTA, N. T. **Cerebral palsy, new therapeutic possibilities** **Jornal de Pediatria**, 2002.

SADOWSKA, M.; SARECKA-HUJAR, B.; KOPYTA, I. <p>Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options</p>. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. Volume 16, p. 1505–1518, jun. 2020.

SANTANA BRAGA, W.; FROSSARD RIBEIRO MENDES, J. Avaliação do estado nutricional, terapia nutricional e queixas gastrointestinais em crianças com paralisia cerebral: uma revisão da literatura. **Com. Ciências Saúde**, 2013.

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

SCHMIDT B, 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, ANDERSON PJ, DOYLE LW, et al. Sobrevivência sem deficiência até a idade de 5 anos após a terapia neonatal com cafeína para apnéia da prematuridade. **JAMA**. Janeiro de 2012; 307 (3): 275-282. DOI: 10.1001 / jama.2011.2024. PMID: 22253394.

SHEPHERD, E. et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: An overview of Cochrane systematic reviews **Cochrane Database of Systematic Reviews** John Wiley and Sons Ltd, ago. 2017. Disponível em: </pmc/articles/PMC6483544/?report=abstract>. Acesso em: 22 jul. 2020

SHEPHERD, E. et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: An overview of Cochrane Systematic Reviews **Cochrane Database of Systematic Reviews** **John Wiley and Sons Ltd**, 20 jun. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6513209/?report=abstract>. Acesso em: 29 jun. 2020.

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

SILVA, CAROLINE SANTANA; LACERDA, R. A. M. V. Efeitos do protocolo pedia suit no tratamento de crianças com paralisia cerebral. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro–Unipac ISSN**, v. 2178, p. 6925, 2017.

SILVA, C. J. R. S. DA et al. Determining caffeine content in different coffee types. **Demetra: alimentação, nutrição & saúde**, 2018.

SOUZA, RITA ADRIANA GOMES de; SICHIERI, ROSELY. Consumo de cafeína e de alimentos-fonte de cafeína e prematuridade: um estudo caso-controle. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 1919-1928, 2005.

SUPCUN, S. et al. Caffeine Increases Cerebral Cortical Activity in Preterm Infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 156, n. 3, p. 490–491, mar. 2010.

SWEET, DAVID G. et al. Diretrizes de consenso europeu sobre o gerenciamento da síndrome da angústia respiratória - atualização de 2019. **Neonatology**, v. 115, n. 4, pág. 432-450, 2019.

TAVARES, C.; SAKATA, R. K. Caffeine in the Treatment of Pain. *Revista Brasileira de Anestesiologia Elsevier*, 1 maio 2012.

TOLLANES, M. C. et al. Intake of caffeinated soft drinks before and during pregnancy, but not total caffeine intake, is associated with increased cerebral palsy risk in the norwegian mother and child cohort study. **Journal of Nutrition**, v. 146, n. 9, p. 1701–1706, set. 2016.

TUFANARU C, MUNN Z, AROMATARIS E, CAMPBELL J, HOPP L. CHAPTER 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>.

VELDE et al. Early Diagnosis and Classification of Cerebral Palsy: An Historical Perspective and Barriers to an Early Diagnosis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 10, p. 1599, 3 out. 2019.

TRIVIĆ,I.; HOJSAK,I. Evaluation and treatment of malnutrition and associated gastrointestinal complications in children with cerebral palsy. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416384/>. Acesso em: 3 ago. 2020.

YU, TIAN et al. Pregnancy -induced changes in metabolites. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, n. 5, p. 590-596, 2016.

YUAN, J. et al. Paediatric cerebral palsy prevalence and high-risk factors in Henan Province, central China. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 51, n. 1, p. 47–53, 2019.

ZEN LEE, C. Y.; CHAKRANON, P.; HUEY LEE, S. W. Comparative efficacy and safety of neuroprotective therapies for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: A network meta-analysis **Frontiers in Pharmacology Frontiers Media S.A.**, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3242259/>. Acesso em: 27 set. 2020

ANEXO A – FERRAMENTA JBI PARA AVALIAÇÃO CRÍTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS CONTROLADOS

Reviewer _____ Date _____
 Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

ANEXO B – FERRAMENTA JBI PARA AVALIAÇÃO CRÍTICA DE ESTUDOS DE COORTE

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

ANEXO C – COMUNICAÇÃO CIENTÍFICA

CONTEXTUALIZAÇÃO:

A prematuridade é uma causa significativa de morbidade e mortalidade para bebês e continua sendo um fator de risco significativo para paralisia cerebral (PC). A PC é a causa mais comum de deficiência física grave na infância. Apesar do tratamento farmacológico da PC ser muito estudado, poucas pesquisas correlacionam a administração de compostos neuroprotetores e a melhora dos parâmetros clínicos e a sobrevivência dos pacientes acometidos por essa doença. Entre as substâncias estudadas, a cafeína tem sido associada ao tratamento de distúrbios neurológicos, com potencial aplicação para prevenir a PC, especialmente aquelas cuja origem está em causas peri e pós-natais.

OBJETIVOS

Este estudo é uma Revisão Sistemática que busca identificar evidências científicas que investigaram o efeito do uso da cafeína no desenvolvimento da Paralisia Cerebral (PC). Analisar e apresentar os efeitos da cafeína na incidência de PC e em desfechos relacionados ao desenvolvimento neurológico, motor e cognitivo, além de desfechos relacionados ao crescimento e desenvolvimento; Além de avaliar os efeitos adversos da intervenção.

Serviço de produção de evidências
para apoio à tomada de decisão

REVISÃO RÁPIDA SOBRE O EFEITO DA CAFEÍNA NA PREVENÇÃO DA PARALISIA CEREBRAL

29 de julho de 2021



Universidade do Estado
do Rio de Janeiro

Centro Biomédico
Instituto de Nutrição



MÉTODO

Foram consultadas as bases de dados Medline, Embase, Lilacs, Cochrane Library, incluindo Cochrane Controlled Trials Register, Scopus and Web of Science. As listas de referências dos ensaios clínicos relevantes e revisões também foram consultadas. Não houve restrição de idioma e ano de publicação para a busca bibliográfica. Títulos e resumos foram rastreados, e posteriormente, textos completos foram avaliados para extração de dados e síntese descritiva dos resultados. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta do Instituto Joanna Briggs.

BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados 268 estudos. Destes, 119 estudos permaneceram para a triagem de título e resumo. Ao final, 7 estudos foram incluídos: sendo 1 ensaio randomizado controlado por placebo, 1 estudo de coorte prospectivo e 5 coortes retrospectivas.



CONCLUSÃO

Este estudo identificou que a terapia com cafeína foi associada a chances reduzidas de PC e melhora na função cognitiva em comparação com a terapia com placebo. Assim como a terapia precoce (até dois dias de vida) apresentou melhor resultado comparada a terapia tardia (após dois dias de vida). Embora as estimativas tenham sido benéficas nos estudos incluídos, para avaliar a eficácia e segurança da terapia preventiva com cafeína, será necessário mais estudos.

