



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Cafeína como Terapia para Apneia da Prematuridade: Revisão de Evidências Clínicas

João Vitor Macedo de Oliveira ¹, Luan Gabriel Affonso ¹, Ana Clara Pinheiro Andrade ¹, Milla Daudt Ribeiro ¹, Maria Victória da Costa Farfan ¹, Paula Kling Ramalho ², Carlos Alberto Bhering ³



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n3p629-641>

Artigo recebido em 10 de Fevereiro e publicado em 10 de Março de 2026

REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

A cafeína, a substância psicoativa mais consumida no mundo, tem sido estudada no tratamento da apneia da prematuridade (AOP), um distúrbio respiratório comum em bebês prematuros. Sua ação de antagonismo aos receptores de adenosina é percebida no sistema nervoso central, estimulando a oxigenação e contratilidade do diafragma. O objetivo dessa revisão foi analisar a eficácia do tratamento e possíveis efeitos colaterais nos prematuros. Foi realizada uma busca por trabalhos prévios nas plataformas PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), considerando os descritores "caffeine" e "apnea of prematurity". Vinte e dois (22) artigos foram incluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Através dos estudos analisados foi observado que a maioria considerou a cafeína o tratamento mais eficaz para apneia em prematuros, enquanto um estudo indicou efeitos colaterais e eficácia limitada, e outro sugeriu eficácia similar à aminofilina. Em conclusão, a cafeína mostrou-se eficaz e segura no manejo clínico da apneia da prematuridade, mas não está isenta de riscos. Portanto, o uso dessa substância deve ser utilizado de acordo com protocolos pré estabelecidos

Palavras-chave: Apneia da Prematuridade; Cafeína; Distúrbios respiratórios; Pretermo; Metilxantinas.

Caffeine as a Therapy for Apnea of Prematurity: A Review of Clinical Evidence.

ABSTRACT

Caffeine, the most widely consumed psychoactive substance in the world, has been studied in the treatment of apnea of prematurity (AOP), a common respiratory disorder in premature infants. Its antagonism to adenosine receptors is perceived in the central nervous system, stimulating oxygenation and diaphragm contractility. The objective of this review was to analyze the efficacy of the treatment and possible side effects in premature infants. A search for previous studies was carried out on the PubMed and Virtual Health Library (BVS) platforms, considering the descriptors "caffeine" and "apnea of prematurity". Twenty-two (22) articles were included after applying the inclusion and exclusion criteria. Through the studies analyzed, it was observed that the majority considered caffeine the most effective treatment for apnea in premature infants, while one study indicated side effects and limited efficacy, and another suggested similar efficacy to aminophylline. In conclusion, caffeine proved to be effective and safe in the clinical management of apnea of prematurity, but it is not without risks. Therefore, the use of this substance must be used in accordance with previously established protocols.

Keywords: Apnea of Prematurity; Caffeine; Respiratory disorders; Preterm; Methylxanthines.

Instituição afiliada – 1 Universidade de Vassouras; 2 Faculdade de ciências médicas e da saúde de juiz de fora. 3 Professor da Universidade de Vassouras.

Autor correspondente: João Vitor Macedo de Oliveira _joao1102@outlook.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A cafeína, substância psicoativa mais consumida no mundo, é uma metilxantinabioativa encontrada em uma variedade de alimentos e bebidas (1). Estudos demonstraram que a cafeína exerce efeitos significativos na função de diversos sistemas do corpo humano, por meio da combinação de mecanismos moleculares, sendo os efeitos no sistema nervoso central os mais conhecidos, devido a regulação do sistema de sono-vigília, funções de memória e aprendizagem, entre outros(1). Isso explica o fato de muitas pessoas terem incorporado a cafeína na dieta, como estratégia para combater a fadiga causadapela privação do sono e o distúrbio do ritmo circadiano causado pelo trabalho em turnos, por exemplo (1).

Em relação a sua ação no sistema nervoso central, a cafeína age no centro respiratório antagonizando os receptores de adenosina A1 e A2A, aumentando a sensibilidade e a resposta ao dióxido de carbono e oxigênio, além de melhorar a função diafragmática (2). Devido a estes efeitos, passou a ser avaliada no tratamento de uma das instabilidades respiratórias mais comuns no período neonatal, mais especificamente no tratamento da apneia da prematuridade (AOP)(3).

A imaturidade do centro respiratório dos prematuros pode levar a uma cessação abrupta da respiração, comprometendo a oxigenação tecidual (3). A apneia pode ser definida como uma parada da respiração por 20 segundos ou mais ou uma parada de aproximadamente 10 segundos, acompanhado por uma queda da frequência cardíaca ou na saturação de O₂ <85% (3). Se não tratada, a AOP pode levar a atrasos no desenvolvimento e outras morbidades secundárias a hipóxia tecidual, além de aumentar a mortalidade(3).

Portanto, por sua ação excitatória no sistema nervoso central, aumentando o impulso respiratório, diminuindo o limiar de sensibilidade à hipercapnia e aumentando a contratilidade do diafragma, a cafeína tornou-se opção na abordagem da apneia de recém-nascidos prematuros(4). Contudo, existem riscos a serem avaliados, uma vez que a inibição dos receptores de adenosina causada pela substância pode comprometer a

preservação dos níveis de ATP no cérebro, o que é crucial para proteger as células cerebrais durante episódios de hipóxia e isquemia. (5).

As metilxantinas também aumentam o consumo de oxigênio em bebês prematuros e podem, portanto, diminuir o crescimento(5).

O objetivo desta revisão é avaliar a eficácia da cafeína na AOP, bem como rever outros possíveis efeitos nesta população.

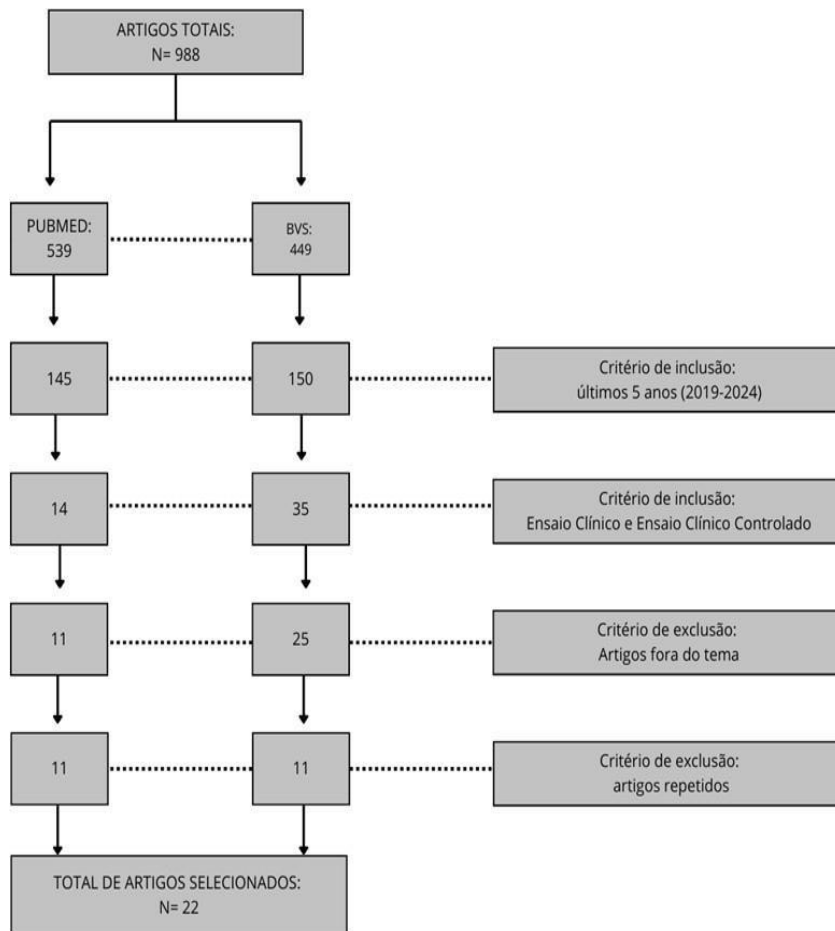
METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS Regional) e a National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores "caffeine" e "apnea of prematurity", utilizando o operador booleano "and". A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados; e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024) e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico e ensaio clínico controlado. Foram excluídos os artigos fora do tema abordado e artigos em duplicidade.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 988 trabalhos. Foram encontrados 539 artigos na base de dados PubMed e 449 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 11 artigos na base de dados PubMed e 11 artigos na base de dados BVS, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos escolhidos nas bases de dados PubMed e BVS.



Dos 22 artigos selecionados, 18 são ensaios clínicos randomizados e 4 ensaios clínicos (Tabela 1). Dos artigos selecionados, 20 estudos observaram que a cafeína é o tratamento mais eficaz para a apneia em recém-nascidos prematuros, 1 estudo apontou a cafeína como causadora de efeitos colaterais indesejáveis e nem sempre eficaz e outro estudo mostrou a mesma eficácia entre a cafeína e a aminofilina. Destes estudos, 6 abordaram a dose ideal de cafeína na manutenção do tratamento e todos apoiam a dosagem de 10 mg/kg/dia de cafeína como sendo a manutenção ideal. Oito artigos abordam ainda o momento ideal para início da terapia, sendo seis favoráveis para intervenção precoce com cafeína e dois desfavoráveis ao início precoce do tratamento.

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
Ozkan H, Cetinkaya M, Cakir SC, Saglam O, Koksal N. (6)	2023	Ensaio clínico randomizado controlado	Aponta a cafeína como o tratamento de escolhana apneia da prematuridade, mas doses feitas nas primeiras 24 horas podem desenvolver enterocolite necrosante.
Dani C, Cecchi A, Ciarcià M, Miselli F, LuzzatiM, Remaschi G,et al. (7)	2023	Ensaio clínico randomizado controlado	Apoia o uso de cafeína no tratamento precoce da apneia da prematuridade e mostraque é eficaz a administração enteral ouintravenosa.
Jiang Q, Wu X. (8)	2023	Ensaio clínico randomizado controlado	O uso de cafeína preventiva pode diminuir a ocorrência de apneia e broncodisplasia pulmonar em nascidos prematuros.
Bruschettini M, Brattström P, Russo C, Onland W, DavisPG, Soll R.(9)	2023	Ensaio clínico	A cafeína é o tratamentode escolha para a apneia da prematuridade, mas altas doses não mostram efeito sobre a mortalidade.
Iranpour R, Armanian AM, Miladi N, Feizi A. (10)	2022	Ensaio clínico randomizado controlado	Afirma a cafeína como oprincipal tratamento da apneia da prematuridade e sugereque dose preventiva reduza a necessidade de ventilação em pressão positiva.
Sajjadian N, Taheri PA, Jabbari M. (11)	2022	Ensaio clínico randomizado controlado	A cafeína é eficaz para otratamento da apneia daprematuridade e doses precoces foram aprovadas na diminuição dessa alteração clínica.
Prakash R, Pournami F, Prabhakar J, Nandakumar A, Nair PMC, JainN. (12)	2021	Ensaio clínico randomizado controlado	Evidências apoiam o uso de cafeína na apneia em prematuros, mas continuar obrigatoriamente a terapia até 34 semanasde PMA não parece diminuir o risco de recorrência de apneia.
Elmowafi M, Mohsen N, Nourl, Nasef N. (13)	2021	Ensaio clínico randomizado controlado	Aponta a terapia com cafeína benéfica para recém-nascidos prematuros e afirma quedose profilática reduz as intervenções médicas e tempo de internação.
Kori AMM, Rostenberghe HV, Ibrahim NR,Yaacob NM, Nasir A. (14)	2021	Ensaio clínico randomizado controlado	Afirma a cafeína como aescolha para o tratamento da apneia daprematuridade e apoia amanutenção da doençacom dose de 10mg/kg/dia.
Li XL, Cai YJ, Zhang Z, Li J, Chen XW, SongYY, et al. (15)	2021	Ensaio clínico randomizado controlado	Mostra que cafeína em doses de manutenção 10mg/kg/dia causou menos ocorrência de apneia e reintubação em prematuros.
Mageed ASA, Olama KA, Rahman	2021	Ensaio clínico randomizado	A estimulação sensorialcom cafeína reduz a apneia da prematuridade.

SA, El-Gazzar HE (16)		controlado	
Duchamp-ViretP, Nguyen HK, Maucort-Boulch D, Remontet L, Guyon A, Franco P, et al. (17)	2021	Ensaio clínico randomizado controlado	Afirma que o tratamentoda apneia em prematuros feito com cafeína tem efeitos colaterais indesejáveis enem sempre é eficaz.
Wan L, Huang L, Chen P. (18)	2020	Ensaio clínico randomizado controlado	Apoia o uso da cafeína para o tratamento da apneia da prematuridade e apontaque dose de 10mg/kg/dia é benéficana manutenção da patologia.
He T, Liao ZC, Ding Y, Wang MJ, Li W, Gan JM, et al. (19)	2020	Ensaio clínico randomizado controlado	A cafeína importada e anacional são igualmenteeficazes e seguras no tratamento da apneia daprematuridade.
Oliphant EA, McKinlay CJD, McNamara DG, Alsweiler JM. (20)	2020	Ensaio clínico randomizado controlado	Afirma a cafeína comoredutora da apneia emrecém-nascidos prematuros.
Du L, Tong X, Chen C, Gao X,Gagnatelli A, LiJ, et al. (21)	2020	Ensaio clínico	Prematuros com histórico de apneia quereceberam cafeína tiveram probabilidade menor de apresentar novos eventos.
Zhang X, ZhangHT, Lyu Y, WangLF, Yang ZY. (22)	2019	Ensaio clínico randomizado controlado	Prematuros que receberam 10mg/kg de dose de cafeína tiverammelhor resposta à apneia.
Puia-DumitrescuM, Smith PB, Zhao J, SorianoA, Payne EH, Harper B, et al. (23)	2019	Ensaio clínico	Apoia o uso de cafeínapara tratar apneia em prematuros e mostra que uso prolongado e doses de 10mg/kg/dia da medicação não foi relacionado à agravantes do estado clínico.
Zulqarnain A, Hussain M, Suleri KM, ChZA. (24)	2019	Ensaio clínico randomizado controlado	Estudo aponta que a cafeína é melhor que ateofilina no tratamentoda apneia da prematuridade.
Jain, V., Saroha,V., Patel, RM et al. (25)	2019	Ensaio clínico	O uso de cafeína é apoiado no tratamento da apneia em prematuro, mas o início precoce não trouxe benefícios aos recém- nascidos.
Shivakumar M, Nayak K, LeslieL, Kamath A, Purkayastha J. (26)	2019	Ensaio clínico randomizado controlado	Demonstra a mesma eficácia entre cafeína eaminofilina, além de resultados de parâmetros cardíacos similares.
Kou C, Han D, LiZ, Wu W, Liu Z, ZhangY, et al. (27)	2019	Ensaio clínico randomizado controlado	Afirma que doses profiláticas de cafeínareduziram a incidênciade apneia e displasia broncopulmonar.

DISCUSSÃO

Os achados descritos nesta revisão confirmam os resultados anteriormente publicados e mostram que a cafeína é um tratamento eficaz para apneia em prematuros, especialmente em recém-nascidos com baixo peso e sistema respiratório imaturo (Oliphant et al., 2024). Ao analisar os estudos selecionados é percebido que maioria apoia o uso de cafeína porque é capaz de estimular o centro respiratório e com isso, aumentar a sensibilidade à concentração de dióxido de carbono, o que estimula a respiração e reduz episódios de apneia (Du et al., 2020). Além disso, melhora a contratilidade do diafragma ao bloquear a receptores de adenosina e aumentar a liberação de neurotransmissores estimulantes, como a dopamina e norepinefrina. Como esclarecido por Schoen et al.(2014), esses neurotransmissores aumentam a excitabilidade dos nervos diafragmáticos, principal músculo responsável pela respiração.

Dos 22 estudos abordados, 20 afirmam efeitos benéficos no uso da metilxantina em questão, enquanto um estudo destaca efeitos colaterais indesejáveis e a eficácia limitada em alguns casos. As diferenças identificadas podem ser explicadas por variações na dosagem e tempo de início do tratamento, indicando a necessidade de estabelecimento de um padrão para iniciar a terapia e a dose mais coerente para um manejo eficaz. O estudo de Ozkan et al.(2023) e Kou et al.(2019) mencionam a importância das doses profiláticas precoces, não somente para reduzir casos de apneia, mas também para minimização de outras complicações respiratórias, como displasia broncopulmonar.

Em se tratando de posologia, 10 mg/kg/dia foi a dose de manutenção mais indicada nos estudos, pois apresentou menos toxicidade em relação a doses maiores, ao mesmo tempo em que atingiu o limiar terapêutico, o que não foi visto em doses menores. No entanto, os autores discordam quanto à viabilidade da terapia do prematuro. Seis estudos apoiam o início precoce da terapia, embora dois mostrem diferenças com relação aos riscos de doença relacionada à cafeína, incluindo enterocolite necrosante, conforme mostraram os estudos de Florence et al.(2023) e Ozkan et al.(2023). O risco se

dá pelo aumento da demanda de oxigênio nos tecidos, incluindo os intestinos. No caso dos prematuros, a cafeína pode causar vasoconstrição em um fluxo sanguíneo que é comprometido, distúrbio que leva a hipóxia tecidual e possível lesão.

As comparações entre a cafeína e outras metilxantinas, como a teofilina, Zulqarnain et al.(2019) e Shivakumar et al.(2019) apontam que a primeira não apenas é mais eficaz do que seus análogos sistêmicos, mas também tem menos efeitos colaterais. Além disso, por ter uma meia-vida mais longa, a cafeína permanece ativa no organismo por mais tempo e permite que a frequência de doses seja menor. Outro fator que desfavorece o uso da teofilina é a margem terapêutica estreita, o que requer monitoramento mais rigoroso pela chance de toxicidade maior. Ainda assim, a cafeína pode apresentar efeitos adversos, como o aumento do consumo de oxigênio e chance de déficit no crescimento em neonatos prematuros (Duchamp-Viret et al., 2021).

Por fim, as implicações clínicas deste estudo mostram a importância da administração da cafeína de forma criteriosa, avaliando cada paciente de maneira individualizada. Estudos futuros devem buscar otimizar dosagem e tempo de terapia da substância em questão, além de investigar os efeitos dessa intervenção sobre o desenvolvimento neurológico dos recém-nascidos prematuros.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A apneia da prematuridade é uma doença comum em recém-nascidos prematuros, na qual o tratamento inadequado pode comprometer a oxigenação dos tecidos e resultar em atrasos do desenvolvimento, danos neurológicos e cardiovasculares. Este estudo confirma a eficácia e a segurança do uso de cafeína no tratamento da apneia da prematuridade. A capacidade dessa substância em estimular o sistema respiratório imaturo é o principal efeito causador da melhora do quadro clínico. Além disso, a dosagem de 10 mg/kg/dia foi a mais apoiada para o manejo da AOP, levando em consideração o risco e os benefícios trazidos por essa posologia. Ademais, houve uma discreta preferência por iniciar o tratamento precocemente, mas ainda sem evidências

que determinam a conduta médica. Entretanto, a terapia com cafeína não está isenta de riscos, sendo necessária uma avaliação criteriosa e individualizada na conduta do profissional de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Dai HR, Guo HL, Hu YH, Xu J, Ding XS, Cheng R, et al. Precision caffeine therapy for apnea of prematurity and circadian rhythms: New possibilities open up. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 1];13:1053210.
2. Oliphant EA, Hanning SM, McKinlay CJD, Alsweiler JM. Caffeine for apnea and prevention of neurodevelopmental impairment in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Jul 16];44(6):785–801.
3. Pergolizzi J, Kraus A, Magnusson P, Breve F, Mitchell K, Raffa R, et al. Treating Apnea of Prematurity. *Cureus*. 2022 Jan 31;14(1).
4. Schoen K, Yu T, Stockmann C, Spigarelli MG, Sherwin CMT. Use of Methylxanthine Therapies for the Treatment and Prevention of Apnea of Prematurity. *Pediatric Drugs*. 2014 Jan 8;16(2):169–77.
5. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2006 May 18;354(20):2112–21.
6. Ozkan H, Cetinkaya M, Cakir SC, Saglam O, Koksall N. Effects of Different Onset Times of Early Caffeine Treatment on Mesenteric Tissue Oxygenation and Necrotizing Enterocolitis: A Prospective, Randomized Study. *Am J Perinatol*. 2023 Jan;40(1):28-34.
7. Dani C, Cecchi A, Ciarcia M, Miselli F, Luzzati M, Remaschi G, et al. Enteral and Parenteral Treatment with Caffeine for Preterm Infants in the Delivery Room: A Randomised Trial. *Paediatr Drugs*. 2023 Jan;25(1):79-86. Epub 2022 Oct 27. Erratum in: *Paediatr Drugs*. 2024 Mar;26(2):215.
8. Jiang Q, Wu X. Effect of early preventive use of caffeine citrate on prevention together with treatment of BPD within premature infants and its influence on inflammatory factors. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 2023;1–15.
9. Bruschetti M, Brattström P, Russo C, Onland W, Davis PG, Soll R. Caffeine dosing regimens in preterm infants with or at risk for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 11;4(4):CD013873.
10. Iranpour R, Armanian AM, Miladi N, Feizi A. Effect of Prophylactic Caffeine on Noninvasive Respiratory Support in Preterm Neonates Weighing 1250-2000 g: A Randomized Controlled Trial. *Arch Iran Med*. 2022 Feb 1;25(2):98-104.

11. Sajjadian N, Taheri PA, Jabbari M. Is Early Preventive Caffeine Safe and Effective in Premature Neonates? A Clinical Trial. *Int J Pediatr.* 2022 Jun 2;2022:8701598.
12. Prakash R, Pournami F, Prabhakar J, Nandakumar A, Nair PMC, Jain N. Duration of Caffeine for Apnea of Prematurity-A Randomized Controlled Trial. *Indian Journal of Pediatrics [Internet].* 2021 Dec 1;88(12):1174–9.
13. Elmowafi M, Mohsen N, Nour I, Nasef N. Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022Dec;35(25):6053-61.
14. Kori AMM, Rostenberghe HV, Ibrahim NR, Yaacob NM, Nasir A. A Randomized Controlled Trial Comparing Two Doses of Caffeine for Apnoea in Prematurity. *Int J EnvironRes Public Health.* 2021 Apr 23;18(9):4509.
15. Li XL, Cai YJ, Zhang Z, Li J, Chen XW, Song YY, et al. Effect of different maintainedoses of caffeine citrate on ventilator weaning in very preterm infants with respiratory distress syndrome: a prospective randomized controlled trial. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2021 Nov 15;23(11):1097-102.
16. Abdel Mageed ASA, Olama KA, Abdel Rahman SA, El-Gazzar HE. The effect of sensory stimulation on apnea of prematurity. *J Taibah Univ Med Sci.* 2021 Dec 10;17(2):311-9.
17. Duchamp-Viret P, Nguyen HK, Maucort-Boulch D, Remontet L, Guyon A, Franco P, et al. Protocol of controlled odorant stimulation for reducing apnoeic episodes in premature newborns: a randomised open-label Latin-square study with independent evaluation of the main endpoint (PREMODEUR). *BMJ Open.* 2021 Sep 13;11(9).
18. Wan L, Huang L, Chen P. Caffeine citrate maintenance doses effect on extubation and apnea postventilation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Oct;55(10):2635-40.
19. He T, Liao ZC, Ding Y, Wang MJ, Li W, Gan JM, et al. [Comparison of the efficacy of domestic and imported caffeine citrate in the treatment of apnea in preterm infants: a prospective randomized double-blind controlled trial]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020 Jul;22(7):684-9.
20. Oliphant EA, McKinlay CJD, McNamara DG, Alsweller JM. (Rad 8)Caffeine prophylaxis to improve intermittent hypoxaemia in infants born late preterm: a randomised controlled dosage trial (Latte Dosage Trial). *BMJ Open.* 2020 Oct 20;10(10):e038271. Erratum in: *BMJ Open.* 2020 Nov 6;10(11):1
21. Du L, Tong X, Chen C, Gao X, Gagnatelli A, Li J, et al. Caffeine Citrate for Apnea of Prematurity: A Prospective, Open-Label, Single-Arm Study in Chinese Neonates. *Front Pediatr.* 2020 Mar 11;8:76.
22. Zhang X, Zhang HT, Lyu Y, Wang LF, Yang ZY. [Clinical effect and safety of different maintenance doses of caffeine citrate in treatment of apnea in very low birth weight preterm infants: a prospective randomized controlled trial]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke ZaZhi.* 2019 Jun;21(6):558-61.
23. Puia-Dumitrescu M, Smith PB, Zhao J, Soriano A, Payne EH, Harper B, et al. Dosing and



- Safety of Off-label Use of Caffeine Citrate in Premature Infants. *J Pediatr.* 2019 Aug;211:27-32.
24. Zulqarnain A, Hussain M, Suleri KM, Ch ZA. Comparison of Caffeine versus Theophylline for apnea of prematurity. *Pak J Med Sci.* 2019 Jan-Feb;35(1):113-6.
 25. Jain V, Saroha V, Patel RM, et al. Is early caffeine therapy safe and effective for ventilated preterm infants? *J Perinatol.* 2019;39:754-7.
 26. Shivakumar M, Nayak K, Lewis LES, Kamath A, Purkayastha J. Acute hemodynamic effects of methylxanthine therapy in preterm neonates: effect of variations in subgroups. *J Trop Pediatr.* 2019 Jun;65(3):264-72.
 27. Kou C, Han D, Li Z, Wu W, Liu Z, Zhang Y, Gao Z. Influence of prevention of caffeine citrate on cytokine profile and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with apnea. *Minerva Pediatr.* 2020 Apr;72(2):95-100.