

## COMPARAREA EFICIENȚEI CAFEINEI VERSUS AMINOFILINĂ PENTRU TRATAMENTUL APNEEI DE PREMATURITATE

Gabriela Ildikó Zonda<sup>1</sup>, Andreea Avasiloaiei<sup>1</sup>, Mihaela Moscalu<sup>2</sup>,  
Maria Stamatini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamentul Medicina Mamei și a Copilului, Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Cuza-Vodă”,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

<sup>2</sup>Departamentul Medicină Preventivă și Interdisciplinaritate,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

### REZUMAT

**Scop.** Evaluarea eficienței cafeinei comparativ cu aminofilina în tratamentul apneei de prematuritate.

**Material și metodă.** Am realizat un studiu retrospectiv comparativ pe două loturi de nou-născuți prematuri admiși în Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală din cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza-Vodă”, Iași, în perioada iunie 2012 – iunie 2015.

**Rezultate.** La nou-născuții care au primit cafeină s-a înregistrat o reducere semnificativă statistic a numărului crizelor de apnee în ziua a 3-a, respectiv a 14-a de tratament comparativ cu cei care au fost tratați cu aminofilină. Tratamentul cu cafeină s-a asociat o ușoară scădere a necesității instituirii CPAP și a ventilației mecanice comparativ cu aminofilina, dar diferențele nu au fost semnificative statistic. Anemia, hemoragia intraventriculară, persistența de canal arterial și boala pulmonară cronică s-au corelat cu creșterea duratei tratamentului pentru apnee de prematuritate. Nou-născuții din lotul cu cafeină au prezentat mai multe episoade de agitație, tahicardie și intoleranță digestivă, însă o incidență mai mică a enterocolitei ulcero-necrotice, a scăderii ponderale și a HTA, față de cei care au primit aminofilină. Durata de spitalizare a fost mai redusă la nou-născuții tratați cu cafeină, comparativ cu cei din lotul cu aminofilină.

**Concluzii.** Avantajele terapeutice ale cafeinei sunt remarcabile prin incidența scăzută a efectelor adverse semnificative și raportul cost/beneficiu pe termen lung, pledând pentru recomandarea acesteia ca tratament de elecție pentru apneea de prematuritate. Aceste aspecte justifică inițierea unui studiu multicentric la nivel național care să includă un număr mult mai semnificativ de nou-născuți prematuri pentru evaluarea eficienței tratamentului cu cafeină la toate categoriile de vârstă gestațională.

**Cuvinte cheie:** apnee, prematuritate, metilxantine, cafeină

### INTRODUCERE

Apneea de prematuritate, definită ca oprirea respirației pentru cel puțin 20 de secunde, sau mai puțin de 20 de secunde, dar însoțită de bradicardie sau cianoză, la un nou-născut cu vârsta de gestație mai mică de 37 de săptămâni (1), este consecința imaturității fiziologice a centrilor ce controlează respirația. Cu cât vârsta de gestație este mai mică, incidența și severitatea apneei sunt mai mari. Episoadele de apnee pot avea cauză centrală (efort inspirator absent), obstructivă (obstrucția căilor ae-

riene cu efort inspirator prezent) sau mixtă (cea mai frecventă formă) (2).

Apneea severă cu durată mai mare de 20 de secunde este însoțită frecvent de bradicardie sau desaturare, care pot duce la perturbarea hemodinamicii cerebrale și la tulburări în dezvoltarea neurologică (3). Tratamentul apneei de prematuritate include poziționarea în decubit ventral, administrarea de metilxantine și ventilație în mod CPAP (continuous positive airway pressure) sau NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation). Doxapramul este un stimulator potent al centrului

Adresa de corespondență:

Andreea Avasiloaiei, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: andreea.avasiloaiei@umfiasi.ro

respirator care crește minut-volumul prin creșterea frecvenței respiratorii la adult. Utilizarea Doxapramului a fost documentată și la nou-născuți în crize de apnee refractare la tratamentul cu metilxantine, însă utilizarea sa este controversată din cauza efectelor adverse numeroase și a lipsei datelor pe termen lung (4).

Alte măsuri terapeutice precum stimularea senzorială, inhalarea de CO<sub>2</sub> și transfuziile de masă eritocitară nu sunt recomandate ca tratament de rutină în apneea de prematuritate și necesită studii suplimentare (5).

Episoadele recurente de apnee reprezintă o patologie frecventă la nou-născuții prematuri, incidența și severitatea acestora fiind invers corelate cu vârsta gestațională (6). Apneea se poate produce spontan, putând fi atribuită exclusiv prematurității, însă, de asemenea, poate fi provocată sau agravată de factori precum infecția, hipoxemia, anemie, tulburări metabolice, patologia sistemului nervos central, reflux gastroesofagian sau anumite medicamente. Efectul stimulator asupra centrului respirator al metilxantinelor este bine cunoscut, acestea fiind folosite în practica clinică pentru tratamentul crizelor de apnee încă din anii 1970. Eficiența metilxantinelor comparativ cu placebo a fost evaluată în cadrul unei analize Cochrane care a stabilit rolul lor în reducerea crizelor de apnee, însă nu a stabilit mecanismul exact de acțiune. Au fost luate în calcul îmbunătățirea răspunsului la chemoreceptori (pe baza creșterii răspunsului la CO<sub>2</sub>), creșterea performanței musculaturii respiratorii și efectul excitator asupra sistemului nervos central (7). Cafeina are un potențial avantaj terapeutic asupra aminofilinei datorită raportului terapeutic mai bun, a absorbției enterale crescute și a timpului de înjumătățire mai lung, care fac posibilă administrarea în priză unică zilnică (8).

Scopul lucrării propuse este de a evalua comparativ eficiența cafeinei și a aminofilinei în tratamentul apneei de prematuritate.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu retrospectiv comparativ pe două loturi de nou-născuți prematuri admiși în Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală (CRTIN) din cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza-Vodă” Iași în perioada iunie 2012 – iunie 2015. Astfel, în primul lot au fost repartizați 46 de nou-născuți prematuri admiși în perioada 1 iunie – 31 decembrie 2012, la care s-a administrat aminofilină în doză de încărcare de 5 mg/kg la extubare, continuându-se ulterior cu

doză de întreținere de 2-3 mg/kg/zi în 2 prize până la dispariția episoadelor de apnee. Al doilea lot a inclus 301 nou-născuți prematuri admiși în perioada 1 ianuarie 2013 – 30 iunie 2015, la care s-a administrat cafeină în doză de încărcare de 20 mg/kg/zi, urmată de doză de întreținere de 5 mg/kg/zi în priză unică.

Pentru ambele loturi am analizat următorii parametri: vârsta gestațională (VG), greutatea la naștere (GN), scorul Apgar la 1, 5 și 10 minute, patologia primară, necesitatea și durata ventilației mecanice, momentul instituirii tratamentului cu metilxantine, numărul, severitatea și evoluția crizelor sub tratament, efectele adverse ale tratamentului cu metilxantine, durata administrării metilxantinelor, patologia asociată care ar putea influența durata și severitatea crizelor de apnee (anemie, persistența de canal arterial, boala pulmonară cronică), durata spitalizării. Boala pulmonară cronică a fost definită ca nevoia de oxigen suplimentar la 28 de zile post-natal sau 36 de săptămâni vârstă postconcepțională (9).

## REZULTATE

În intervalul iunie 2012 – iunie 2015 din totalul nou-născuților cu VG ≤ 35 săptămâni admiși în CRTIN, 22,61% au prezentat apnee de prematuritate, incidența variind invers proporțional cu VG: 61,38% (≤ 29 săptămâni), 43,03% (30-31 săptămâni), 18,8% (32-33 săptămâni), respectiv 2,99% (34-35 săptămâni).

Pentru nou-născuții din lotul 1 (aminofilină) VG medie a fost de 29,13 săpt. (min = 25 săptămâni, max = 34 săptămâni), iar greutatea medie la naștere a fost de 1174.3 g (GNmin = 650 g, GNmax = 1.900 g). În lotul 2 (cafeină) VG medie a fost de 29,92 săpt. (min = 25 săptămâni, max = 35 săptămâni) (p = 0,037534; IC = 95%), iar greutatea medie la naștere a fost de 1325.1 g (GNmin = 500 g, GNmax = 2.560 g) (p = 0,007798; IC = 95%). Valoarea mediană a scorului Apgar la 1, 5 și respectiv 10 minute a fost 5, 7 și respectiv 7 pentru lotul 1, iar pentru lotul 2, 6, 7 și respectiv 7 (p<sub>1</sub> = 0,187460, p<sub>5</sub> = 0,100796, p<sub>10</sub> = 0,109985; IC = 95%).

În ambele loturi de studiu patologia primară a fost reprezentată în principal de detresa respiratorie prin deficit de surfactant (89,13%, respectiv 60,13%; p=0,00014; IC=95%), urmată de bronhopneumonia congenitală, (4,35%, respectiv 9,30%; p=0,265; IC=95%), hemoragia pulmonară (2,17%, respectiv 2,33%; p=0.948; IC = 95%) și pneumotorax (2,17%, respectiv 2,66%; p=0,847; IC = 95%).

În ceea ce privește necesitatea ventilației mecanice pentru tratamentul patologiei primare a pa-

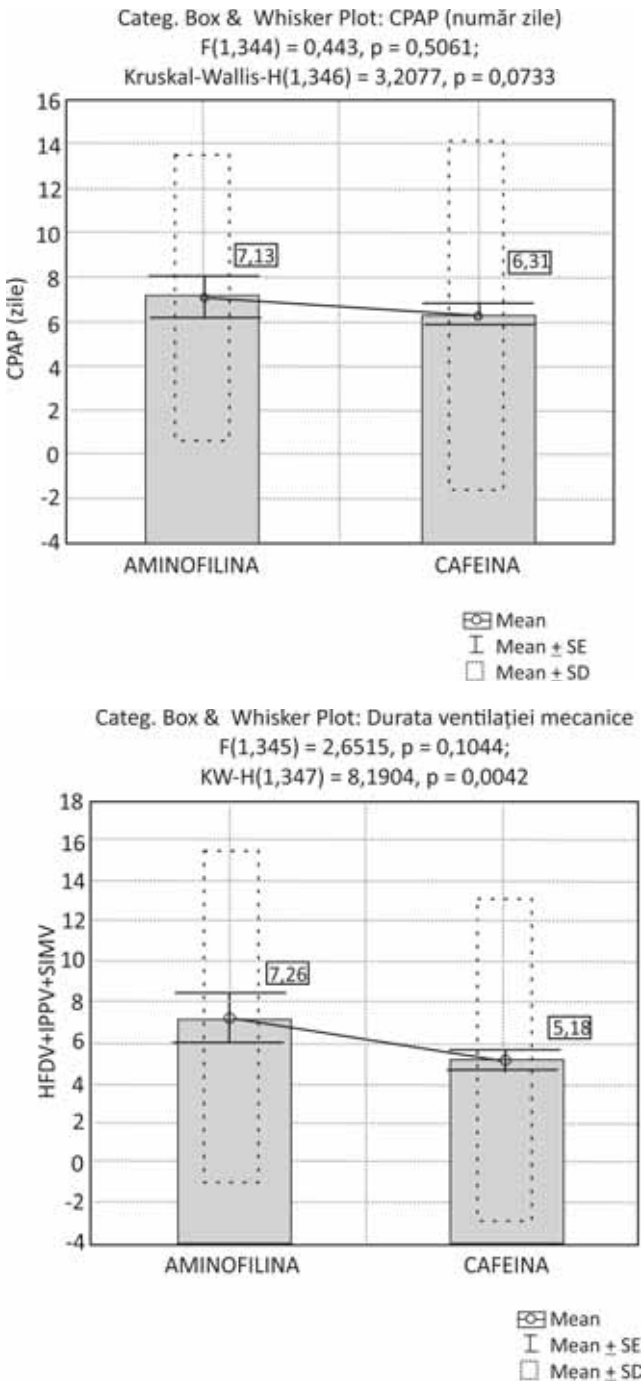
cienților din loturile studiate, 17,39% din nou-născuții din lotul 1 (aminofilină), respectiv 11,63% din lotul 2 (cafeină) ( $p=0,26919$ ; IC = 95%) au fost ventilați în mod HFOV (high frequency oscillatory ventilation), 73,91% din nou-născuții din lotul 1, respectiv 58,8% din lotul 2 ( $p=0,04532$ ; IC = 95%) în mod IPPV (intermitent positive pressure ventilation), iar 50% din nou-născuții din lotul 1, respectiv 36,5% din lotul 2 ( $p=0,08044$ ; IC = 95%) în mod SIMV (synchronized intermittent mechanical

ventilation). Suport respirator de tip CPAP au necesitat 95,65% din pacienții din lotul 1, respectiv 84,96% din pacienții incluși în lotul 2 ( $p=0,02849$ ; IC = 95%).

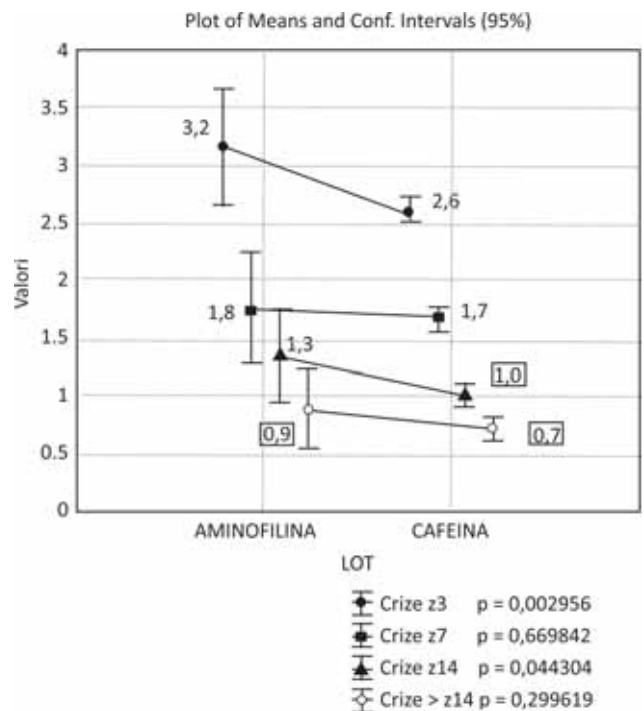
În ceea ce privește durata medie a suportului respirator, atât invaziv (HFOV+IPPV+SIMV), cât și non-invaziv (CPAP), am observat o durată mai mică la nou-născuții tratați cu cafeină comparativ cu cei care au primit aminofilină, respectiv 5,18 vs 7,26 zile ( $p=0,104364$ ; IC = 95%) pentru ventilația mecanică și 6,31 vs 7,13 zile ( $p=0,506142$ ; IC = 95%) pentru CPAP (Fig. 1). Deși diferențele privind durata medie a ventilației sunt semnificative atât în cazul suportului respirator invaziv, cât și al celui de tip CPAP, corelația nu are semnificație statistică din cauza diferenței majore între dimensiunile celor două loturi.

Durata medie a administrării aminofilinei a fost de 15,98 zile, în timp ce pentru cafeină a fost de 22,8 zile ( $p=0,006454$ ; IC = 95%). Analiza evoluției crizelor de apnee după inițierea administrării de metilxantine a relevat o scădere semnificativă statistic a frecvenței crizelor în ziua a 3-a și a 14-a de tratament la nou-născuții care au primit cafeină, comparativ cu cei care au primit aminofilină. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește frecvența crizelor de apnee în ziua a 7-a de tratament și după 14 zile (Fig. 2).

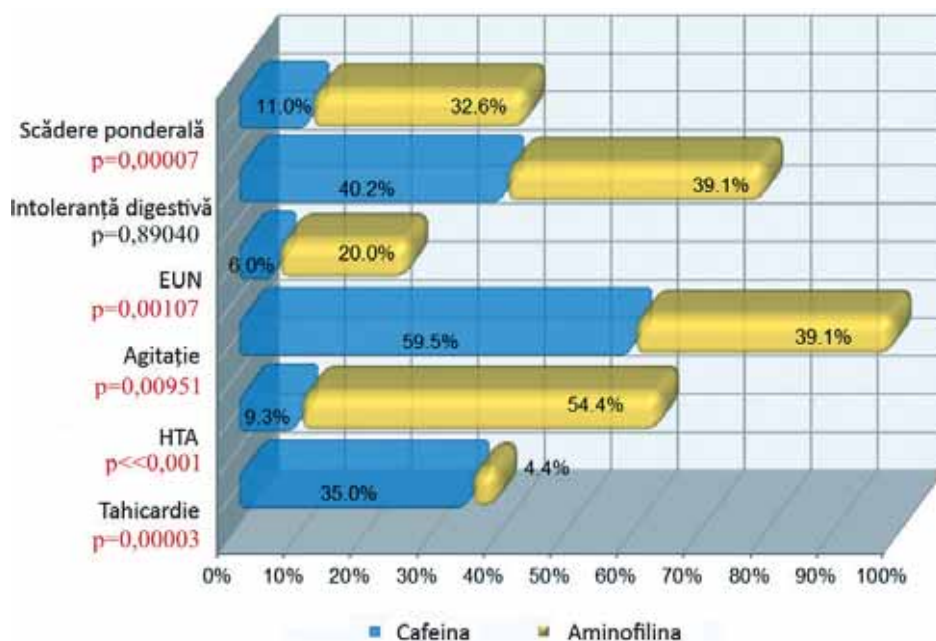
Analizând severitatea cizelor de apnee, în ambele loturi au predominat crizele ce au necesitat intervenție (stimulare tactilă, ventilație cu presiune



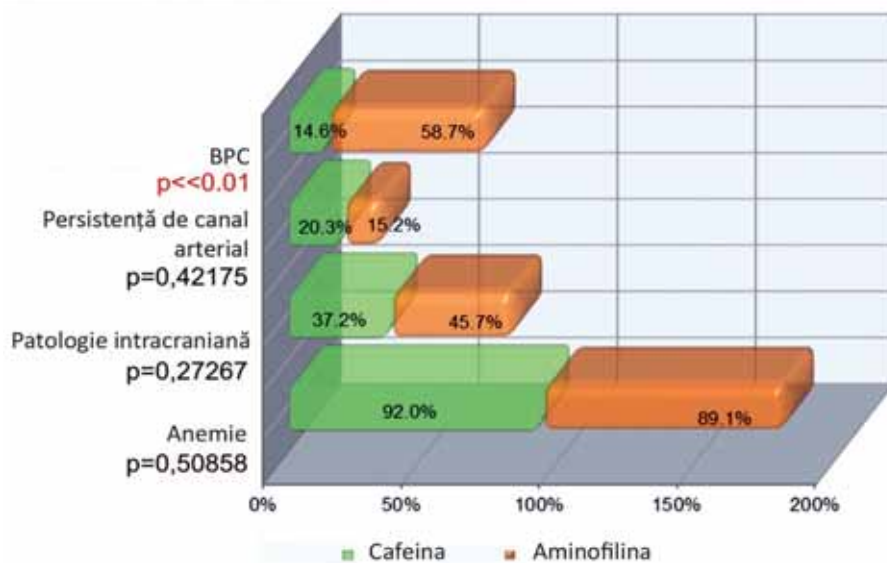
**FIGURA 1.** Indicatorii statistici ai duratei suportului ventilator pentru patologia primară în loturile studiate CPAP – continuous positive airway pressure (presiune pozitivă continuă în căile aeriene)



**FIGURA 2.** Evoluția frecvenței crizelor de apnee după inițierea tratamentului cu metilxantine



**FIGURA 3.** Analiza comparativă a efectelor adverse ale tratamentului la loturile studiate  
EUN – enterocolită ulcero-necrotică  
HTA – hipertensiune arterială



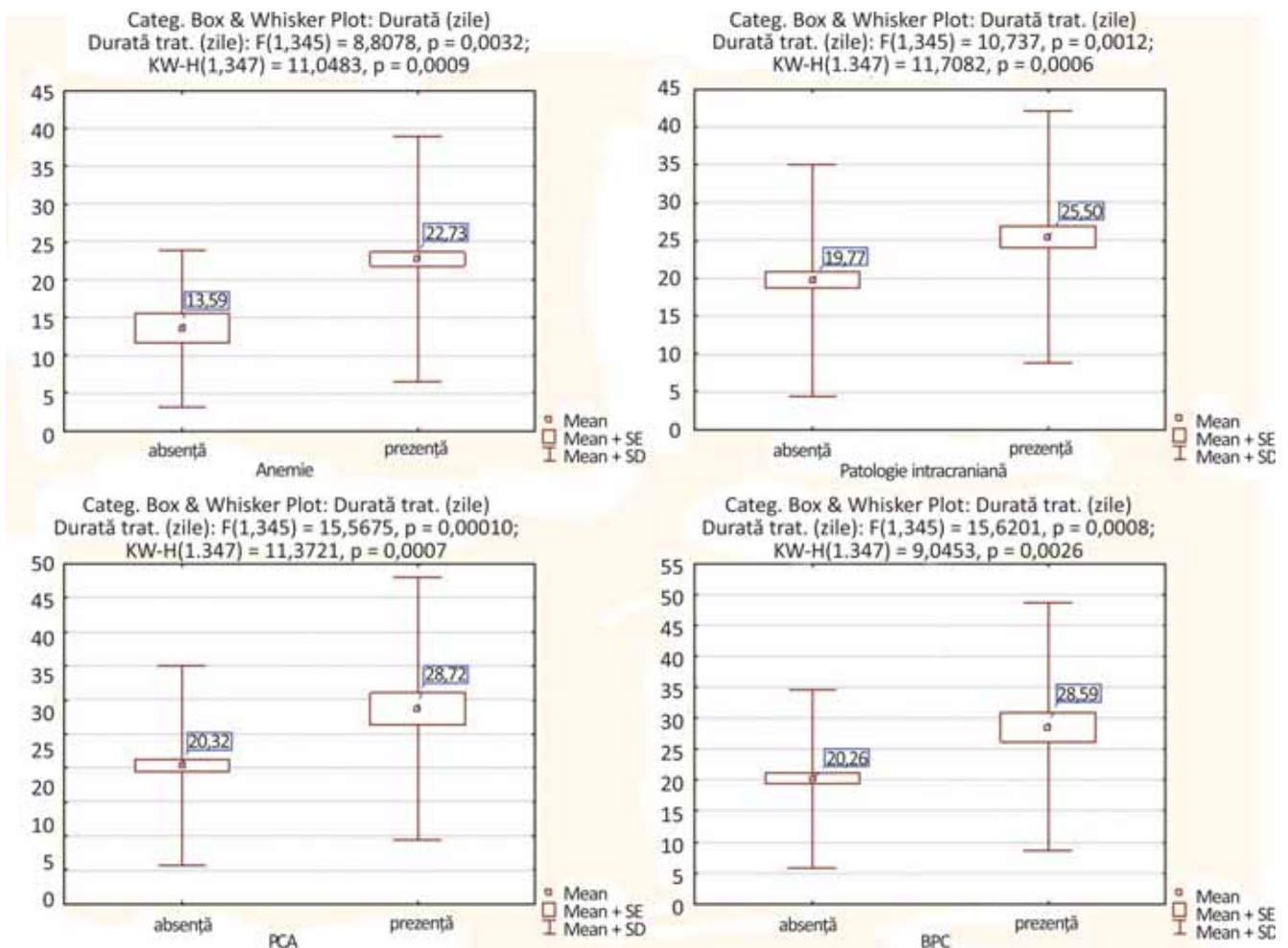
**FIGURA 4.** Patologia asociată (comparație între loturile studiate)  
BPC – boală pulmonară cronică

pozitivă sau CPAP) – 86,96% în lotul 1, respectiv 88,37% în lotul 2 – în timp ce crizele cu revenire spontană au avut o prevalență de 13,04%, respectiv 11,63%, loturile fiind similare statistic. În ceea ce privește tipul de intervenție necesar, în lotul care a primit cafeină stimularea tactilă a fost raportată în 91,36% din crize comparativ cu 60,87% din crize în lotul care a primit aminofilină ( $p<<0,001$ ; IC = 95%). În schimb, nou-născuții din lotul tratat cu aminofilină au necesitat mai frecvent ventilație cu presiune pozitivă (5,32% vs 2,17%;  $p=0,35788$ ; IC

= 95%) și CPAP (63,04% vs 49,50%;  $p=0,08701$ ; IC = 95%).

Analiza incidenței efectelor adverse ale tratamentului comparativ la loturile studiate a relevat o incidență mai mare a agitației, tahicardiei și intoleranței digestive la prematurii tratați cu cafeină, însă totodată o incidență mai mică a enterocolitei ulcero-necrotice (EUN), a scăderii ponderale și a hipertensiunii arteriale (HTA), față de cei care au primit aminofilină (Fig. 3).





**FIGURA 5.** Corelația între patologia asociată și durata tratamentului pentru apnee de prematuritate

PCA – persistență de canal arterial

BPC – boală pulmonară cronică

Având în vedere implicarea anemiei, a hemoragiei intraventriculare, a persistenței de canal arterial și a bolii pulmonare cronice în etiopatogenia apneei de prematuritate, am analizat incidența acestor afecțiuni în cele două loturi studiate (Fig. 4), precum și influența acestora asupra duratei tratamentului cu metilxantine (Fig. 5).

Durata medie de spitalizare a nou-născuților din lotul cu aminofilină a fost de 69,85 zile, comparativ cu 59,33 zile în lotul cu cafeină ( $p=0,0052$ ; IC = 95%).

## DISCUȚII

Apneea reprezintă cea mai frecventă patologie întâlnită la nou-născuții prematuri. Aproximativ 70% dintre nou-născuții cu VG < 34 de săptămâni prezintă apnee semnificativă clinic, bradicardie sau desaturare pe parcursul perioadei de spitalizare. De asemenea, 25% din nou-născuții cu greutate la naștere sub 2.500 g și 84% din cei cu greutatea la naștere sub 1.000 g vor prezenta apnee în perioada postnatală (10). Carlo și Barrington au arătat că ap-

neea poate apărea din prima zi de viață chiar și la prematurii fără detresă respiratorie. (11,12) Incidența apneei variază larg în funcție de vârsta de gestație. Astfel, Martin și colab. (13) au raportat o incidență de 7% la prematurii cu VG cuprinsă între 34 și 35 de săptămâni, 15% la cei cu VG între 32 și 33 de săptămâni, 54% la cei cu VG între 30 și 31 de săptămâni, 15% la 32-33 săptămâni, 54% la 30-31 de săptămâni, în timp ce Robertson și colab. (14) au afirmat că aproape toți nou-născuții cu VG < 29 de săptămâni sau cu GN < 1.000 g prezintă crize de apnee. Cu toate acestea, trebuie luat în calcul faptul că apneea de prematuritate este întotdeauna un diagnostic de excludere, întrucât multe afecțiuni precum expunerea intrapartum la magneziu, infecțiile sistemice sau sindromul de răspuns inflamator sistemic fetal, patologia intracraniană, convulsiile, hipoglicemia sau alte tulburări metabolice se pot manifesta cu apnee (10). Incidențele raportate în studiul nostru, 61,38% (< 29 săptămâni), 43,03% (30-31 săptămâni), 18,8% (32-33 săptămâni), și respectiv 2,99 % (34-35 săptămâni) sunt mai mici

comparativ cele menționate din literatura de specialitate.

Din totalul nou-născuților admiși în CRTIN în perioada iunie 2013 – iunie 2015, au fost considerați eligibili de a fi incluși în studiu prematurii cu VG mai mică de 35 de săptămâni care au necesitat administrare de metilxantine pentru profilaxia sau tratamentul crizelor de apnee sau pentru facilitarea extubării.

Protocolele de administrare pentru cele două metilxantine au fost diferite. În cazul aminofilinei, doza de încărcare s-a administrat la extubare, continuându-se cu doza de întreținere până la dispariția crizelor de apnee sau până când efectele adverse au determinat sistarea tratamentului. În ceea ce privește cafeina, în funcție de vârsta de gestație, patologie și starea clinică a nou-născutului, s-a administrat doza de încărcare fie precoce, în primele 3 zile de viață, fie la extubare, fie pentru combaterea crizelor semnificative de apnee, tratamentul fiind menținut până la 34-36 săptămâni (vârstă corectată) sau până la dispariția crizelor de apnee. Astfel, durata administrării cafeinei a fost mai mare decât în cazul aminofilinei.

La nou-născuții care au primit cafeină s-a înregistrat o reducere semnificativă statistic a numărului crizelor de apnee în ziua a 3-a, respectiv a 14-a de tratament comparativ cu cei care au fost tratați cu aminofilină, fără diferențe semnificative statistic în ceea ce privește frecvența crizelor de apnee în ziua a 7-a de tratament și după 14 zile, ceea ce demonstrează eficiența metilxantinelor în combaterea crizelor de apnee, efectul cafeinei instalându-se mai rapid decât în cazul aminofilinei. În ansamblu, pe termen scurt cafeina pare a avea efecte similare teofilinei asupra apneei/bradicardiei, rezultat similar cu cele raportate în literatura de specialitate (8).

Întărcarea de pe ventilator și extubarea prematurilor poate fi îngreunată de dinamica respiratorie deficitară a acestora, existând tendința de a dezvolta hipercarbii și apnee, mai ales la cei cu vârste de gestație mici. Astfel, inițierea tratamentului cu metilxantine înaintea extubării ar putea facilita renunțarea la suportul respirator în cazul prematurilor ventilați mecanic, probabil prin stimularea respirației și reducerea apneei post-extubare (15). Studiul nostru a arătat că administrarea de cafeină s-a asociat o ușoară scădere a necesității instituirii CPAP și a ventilației mecanice comparativ cu aminofilina, dar diferențele nu au fost semnificative statistic.

Pe termen lung, incidența bolii pulmonare cronice a fost semnificativ statistic mai redusă la nou-născuții care au primit tratament cu cafeină, rezultat concordant cu datele raportate în literatură (15). Pe

de altă parte, anemia, hemoragia intraventriculară, persistența de canal arterial și boala pulmonară cronică s-au corelat cu creșterea duratei tratamentului pentru apnee de prematuritate.

Analiza efectelor secundare ale administrării de metilxantine a arătat că nou-născuții din lotul cu cafeină au prezentat mai multe episoade de agitație, tahicardie și intoleranță digestivă, însă tratamentul cu aminofilină s-a asociat cu o incidență mai mare a EUN, HTA și scăderii ponderale. Henderson-Smart și Steer (8) au realizat o meta-analiză pe 5 studii însumând 108 prematuri, la care s-au administrat metilxantine pentru tratamentul apneei (54 – cafeină, 54 – teofilină) cu VG medie de 30 de săptămâni și au concluzionat că teofilina se asociază cu o rată mai mare de toxicitate (tahicardie, agitație, intoleranță digestivă, EUN, curbă ponderală deficitară). Discordanța datelor raportate de studiul nostru s-ar putea explica prin numărul mult mai mic al pacienților din lotul care a primit aminofilină (46), față de cei la care s-a administrat cafeină (301).

Durata de spitalizare mai redusă la nou-născuții tratați cu cafeină, comparativ cu cei din lotul cu aminofilină, precum și scăderea duratei suportului respirator invaziv și non-invaziv, pledează pentru un raport cost/beneficiu în favoarea cafeinei, recomandând-o ca tratament de elecție pentru apnee la prematuri.

## CONCLUZII

Atât cafeina, cât și aminofilina s-au demonstrat a fi eficiente în reducerea numărului crizelor de apnee și facilitează întărcarea de pe ventilator și extubarea prematurilor cu vârstă de gestație mică.

De asemenea, administrarea cafeinei se corelează cu scăderea incidenței bolii pulmonare cronice.

Avantajele terapeutice ale cafeinei față de aminofilină, reprezentate de absorbție enterală mai bună, timp de înjumătățire mai lung ce face posibilă administrarea în priză unică zilnică, frecvența redusă a efectelor adverse, precum și raportul cost/beneficiu pe termen lung pledează pentru recomandarea acesteia ca tratament de elecție pentru apneea de prematuritate.

Punând în balanță avantajele administrării cafeinei cu costul mai ridicat al acesteia comparativ cu aminofilina, ar fi extrem de utilă elaborarea unui set de recomandări la nivel național privind profilaxia și tratamentul apneei de prematuritate, precum și realizarea unui studiu multicentric pe un număr mai mare de nou-născuți prematuri care să demonstreze eficiența și siguranța administrării cafeinei privind efectele pe termen lung asupra dezvoltării neurologice.