

Consumo de cafeína e prematuridade

Caffeine intake and prematurity

Rita Adriana Gomes de SOUZA¹

Rosely SICHIERI¹

RESUMO

A cafeína (1, 3, 7-trimetilxantina) é uma metilxantina que facilmente atravessa a barreira placentária, com quantidades substanciais passando para o líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, plasma e urina dos neonatos. As maiores fontes de cafeína são café, chá, chocolate e refrigerantes do tipo cola. Além disso, cerca de mil drogas prescritas e 2 mil drogas não prescritas contêm cafeína, e 25 dessas drogas podem ser usadas na gravidez. Embora estudos em animais indiquem que a cafeína leve à diminuição no crescimento intrauterino fetal, redução do peso ao nascer, reabsorção fetal e teratogênese, nos estudos epidemiológicos os achados são, ainda, inconclusivos. Pelo fato de os alimentos com cafeína serem amplamente consumidos na gravidez, é importante avaliar se o uso dessa substância está associado com a redução da idade gestacional. Este artigo examina o conhecimento atual do consumo de cafeína durante a gravidez, abordando os estudos epidemiológicos sobre a associação entre consumo de cafeína e prematuridade, as fontes de cafeína e seu consumo na gravidez, a bioquímica, a fisiopatologia e a plausibilidade biológica da associação e as principais limitações dos estudos sobre cafeína e prematuridade.

Termos de indexação: consumo de cafeína, gravidez, prematuridade.

ABSTRACT

Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) is a methylxanthine that easily crosses the placental barrier, substantial amounts passing into the amniotic fluid, umbilical cord blood, and the plasma and urine of the neonates. The main sources of caffeine are coffee, tea, chocolate and cola soft drinks. Moreover, about 1000 prescribed drugs and 2000 non-prescribed drugs contain caffeine, and 25 of these drugs can be used during pregnancy. Although animal studies indicate that caffeine leads to a decrease in fetal intrauterine growth, low birth weight, fetal re-absorption and teratogenesis, these findings are still inconclusive in the epidemiological studies. Since foods containing caffeine are widely consumed during pregnancy, it is important to evaluate if the consumption of this substance is associated with a reduction in gestational age. This article examines current knowledge on caffeine intake during pregnancy, based on epidemiological studies evaluating the association between caffeine intake and prematurity, the sources of caffeine and its consumption during pregnancy, the biochemistry, physiopathology and biological plausibility of the association, and the main limitations of the studies on caffeine and prematurity.

Indexing terms: caffeine intake, pregnancy, prematurity.

¹ Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rua São Francisco Xavier, 524, Bloco E, 20550-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: R.A.G. SOUZA. E-mails: <ritadriana@ims.uerj.br>, <ritadriana@bol.com.br>.

INTRODUÇÃO

O interesse pelo estudo da cafeína começou na década de setenta, quando estudos em animais indicaram que a cafeína estaria relacionada à diminuição no crescimento intra-uterino fetal, redução do peso ao nascer, reabsorção fetal e teratogênese^{1,2}.

Com base nesses achados, ainda na década de setenta, ocorreram os dois primeiros estudos de coorte sobre o consumo de cafeína na gravidez, um nos Estados Unidos³ e outro na Alemanha⁴. Ambos mostraram associação entre consumo de cafeína e baixo peso ao nascer (BPN), mas somente o primeiro mostrou associação com a prematuridade.

Desde então, tem-se estudado a relação entre a cafeína e os possíveis efeitos indesejáveis durante a gravidez, sobretudo nos Estados Unidos da América (EUA), onde o *Food and Drug Administration* (FDA), em 1980, com base nos achados de estudos em animais, sugeriu que as mulheres grávidas evitassem ou diminuíssem o consumo de alimentos e/ou bebidas contendo cafeína⁵. Os resultados de estudos experimentais em animais, entretanto, não podem ser aplicados à experiência humana, pois a absorção, metabolismo, excreção e toxicidade à cafeína podem ser diferentes⁶. Além disso, muitos dos efeitos da cafeína em animais ocorreram com o uso de doses que não estão dentro do limite do consumo humano⁷.

Os Anexos 1 e 2 trazem um resumo dos artigos publicados sobre a associação entre cafeína e prematuridade. As tabelas se referem aos artigos recuperados no Medline sob os temas "*preterm*", "*premature infants*", "*prematurity*", "*coffee*", "*caffeine intake*", "*consumption*".

No Brasil, somente três estudos abordaram o consumo de cafeína na gravidez. O primeiro⁸, realizado em Campinas, mostrou um efeito dose-resposta e restrição de crescimento intra-uterino (RCIU). O segundo, realizado em Pelotas⁹, pesquisou a relação entre consumo de cafeína e BPN e não encontrou associação. O terceiro,

realizado também em Campinas¹⁰, não mostrou associação entre o consumo de cafeína e BPN, prematuridade ou RCIU.

Em 1998, foram publicadas duas meta-análises sobre o consumo de cafeína e desenlaces na gravidez. A primeira¹¹ indicou uma modesta mas significativa relação entre os consumos médio e alto de cafeína na gravidez e o risco de aborto espontâneo e BPN. Já a segunda¹² sugeriu um provável efeito da cafeína no peso ao nascer, mas não na prematuridade. Porém, como os estudos foram muito heterogêneos entre si, essa segunda metanálise concluiu que não haveria a possibilidade de obter uma medida sumária.

Os dois estudos mais recentes foram estudos de coorte com avaliação prospectiva durante toda a gravidez sobre o consumo de cafeína e ambos não mostraram associação com a prematuridade^{13,14}. O estudo de Bracken et al.¹⁴, entretanto, indica possibilidade de associação entre BPN e altas doses de cafeína.

Fontes de cafeína e seu consumo na gravidez

As maiores fontes de cafeína são café, chá, chocolate e refrigerantes do tipo cola¹⁵. Nesses alimentos o conteúdo de cafeína pode variar enormemente. O conteúdo de cafeína no café pode variar de 29 a 176mg/xícara, no chá, de 8 a 107mg/xícara, no chocolate de 5 a 10mg/xícara e no refrigerante do tipo cola de 32 a 65mg/360mL¹⁶.

O FDA⁵, em 1980, relatou que cerca de mil drogas prescritas e 2 mil drogas não prescritas contêm cafeína, e isso pode ser uma importante fonte para uma minoria de pessoas, particularmente para aquelas que não consomem alimentos e/ou bebidas cafeinadas¹⁷.

A cafeína pode ser encontrada em comprimidos para resfriados e alergias, e em analgésicos (15 a 64mg/U), moderadores de apetite (50 a 200mg/U) e estimulantes (100 a 200mg/U)¹⁸. Entre drogas prescritas, a dosagem

varia de 30 a 100mg de cafeína por cápsula e entre drogas não prescritas varia de 15 a 200mg por cápsula, dependendo do tipo de produto e marca envolvida¹⁵, e 25 dessas drogas podem ser usadas na gravidez¹⁹.

A cafeína é, provavelmente, a droga mais freqüentemente ingerida no mundo, sendo consumida por pessoas em todas as idades²⁰. O seu consumo é tão amplo que cerca de 95% das mulheres grávidas ingerem alguma cafeína, seja através da alimentação ou através de medicação²¹.

A prevalência do consumo de cafeína durante a gravidez é relativamente alta. Em uma pesquisa nos EUA, Pastore & Savitz²², estudando o consumo de cafeína durante a gravidez e a sua relação com a prematuridade, encontraram uma prevalência de consumo de cafeína no final da gestação de 68,1% entre os casos e 73,1% entre os controles. Fortier et al.²³, no Canadá, também estudaram a mesma relação e encontraram uma prevalência de 78,4% entre a população estudada. Santos et al.⁹, estudando a relação entre consumo de cafeína e BPN no Sul do Brasil, encontraram uma prevalência de consumo durante a gestação de 93,0% entre os casos e 92,0% entre os controles. Camargo et al.²⁴, analisando o consumo diário de cafeína dos produtos brasileiros (café, chá, produtos achocolatados e bebidas carbonadas) em uma amostra com 600 indivíduos de 9 a 80 anos, encontraram que 81,0% dos indivíduos consumiram regularmente refrigerante, 75,0% café, 65,0% produtos achocolatados e 37,0% chá, com uma média de consumo diário de 2,74mg/kg/dia e mediana de 1,85mg/kg/dia.

O consumo diário *per capita* de cafeína, considerando todas as fontes, é cerca de 3-7mg/kg/dia, aproximadamente 200mg/dia na população geral. Entretanto, grávidas parecem consumir menos cafeína do que outros adultos, com uma redução de 20% a 22% no consumo, que decorre principalmente da redução de café fervido ou instantâneo¹⁵. Essa redução pode estar relacionada a uma temporária perda do paladar para o café durante a gravidez^{21,25} e também,

possivelmente, em resposta a muitos relatos publicados sobre os efeitos adversos reprodutivos.

Bioquímica, fisiopatologia da cafeína e plausibilidade biológica

A cafeína (1, 3, 7-trimetilxantina) é uma metilxantina que facilmente atravessa a barreira placentária, passando quantidades substanciais para o líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, plasma e urina dos neonatos¹¹. O metabolismo hepático é o mecanismo dominante de eliminação, com menos de 5% de uma dose ingerida sendo eliminada inalterada na urina. A biotransformação da cafeína é complexa, e pelo menos dezessete metabólitos urinários podem ser detectados seguindo o consumo de cafeína²⁶. A cafeína é metabolizada à paraxantina (1,7-dimetilxantina), teofilina (1,3-dimetilxantina) e teobromina (3,7-dimetilxantina). Em humanos o principal metabólito da cafeína é a paraxantina²⁷.

O interesse no estudo da cafeína é baseado no fato de que o *clearance* da cafeína é alterado durante a gravidez, sobretudo no segundo e terceiro trimestres, quando a meia-vida da cafeína é de cerca de sete e dez/onze horas, respectivamente, quando o normal é de duas horas e meia a quatro horas e meia em mulheres não grávidas²⁸. Esse aumento da meia-vida da cafeína nas mães coincide com o período durante o qual o desenvolvimento fetal é exponencial e então um acúmulo dessa substância pode representar um potencial risco para o feto e para a placenta, que é a responsável pela transferência de nutrientes²⁹.

Alguns mecanismos têm sido postulados para explicar tal fenômeno. A diminuição no *clearance* da cafeína durante a gravidez coincide com as mudanças dramáticas na concentração dos hormônios esteróides. Níveis aumentados de estrogênio e progesterona têm um efeito antagonista no metabolismo da cafeína, pois são hormônios metabolizados por enzimas hepáticas do tipo envolvidas no metabolismo das

metilxantinas^{30,31}. Esses hormônios levariam a um progressivo decréscimo no citocromo P-450 (enzima hepática), que é considerado, primariamente, o responsável pela desmetilação da cafeína em adultos³². Devido a isso, há um aumento da concentração de cafeína. A cafeína inibe a fosfodiesterase e essa enzima degrada a adenosina monofosfato cíclica (cAMP), elevando, dessa maneira, os níveis de cAMP, podendo interferir no crescimento e desenvolvimento das células fetais³³.

A cafeína é, também, uma substância farmacologicamente ativa, com efeitos diferentes em muitos sistemas orgânicos. Os efeitos vasoconstritores da cafeína, pelo aumento das catecolaminas (especialmente a epinefrina), podem também influenciar o desenvolvimento placentário, diminuindo o suprimento fetal de oxigênio³⁴. Morte fetal, diminuição do peso fetal, malformação fetal e diminuição da idade gestacional podem ser conseqüências da hipóxia fetal³⁵. Os níveis sanguíneos materno e fetal de cafeína são virtualmente o mesmo e as enzimas necessárias para o metabolismo da cafeína estão ausentes no feto e até o oitavo mês após a gravidez³⁶.

Além disso, por causa da similaridade química entre a cafeína e os componentes de purina dos ácidos nucléicos, e, portanto, o ácido desoxirribonucléico, investigadores têm se interessado pelo potencial mutagênico da cafeína^{6,37}. A possível incorporação de cafeína no material genético pode alterar as instruções de replicação celular⁶, diminuindo a fase G2 da mitose e, conseqüentemente, o tempo para reparo do dano no cromossomo, aumentando, dessa maneira, o percentual de células mortas³⁸. Embora a cafeína seja mutagênica em organismos inferiores e sistemas celulares simples, seu efeito mutagênico em humanos é ainda incerto⁷.

Limitações dos estudos sobre cafeína na associação com a prematuridade

Dentre os principais fatores que dificultam a avaliação dos possíveis efeitos nocivos da cafeína

na gravidez, podemos citar: múltiplos fatores de confusão que podem dificultar a análise do efeito da cafeína sobre a prematuridade (um dos mais importantes é o tabagismo); ampla variação no conteúdo de cafeína contido em comidas e bebidas, dificultando a obtenção de interpretações válidas de muitos estudos em humanos³⁷; mensuração incompleta do consumo de cafeína, ou seja, não inclusão da informação sobre todas as fontes de cafeína¹¹; possível viés de memória por parte das mães (muitos estudos foram caso-controle, nos quais a prematuridade pode afetar o relato do consumo de cafeína, particularmente se as mulheres conhecem a possibilidade de associação entre o consumo e a prematuridade)²¹; tamanho pequeno de amostra, principalmente com relação ao grupo de mulheres que consomem grandes quantidades de cafeína; e mudanças no consumo de cafeína durante a gravidez²⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista as questões metodológicas levantadas nas pesquisas que avaliaram cafeína, estudos que contemplem esses aspectos, particularmente em populações com alto consumo de cafeína, e que incluam tanto prematuridade quanto BPN seriam conclusivos em relação ao efeito de alimentos-fonte de cafeína na gestação. Enquanto não houver tais estudos, parece prudente que os profissionais de saúde informem as gestantes sobre o risco de consumo elevado de alimentos-fonte de cafeína durante a gestação.

REFERÊNCIAS

1. Terada M, Nishmura H. Mitigation of caffeine-induced teratogenicity in mice by prior chronic caffeine ingestion. *Teratology*. 1975; 12(1):79-87.
2. Soyka LF. Effects of methylxanthines on the fetus. *Clin Perinatol*. 1979; 6(1):37-51.
3. van den Berg BJ. Epidemiologic observations of prematurity: effects of tobacco, coffee and alcohol. In: Reed MD, Stanley FJ. *The epidemiology of prematurity*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1997. p.157-76.

4. Mau G, Netter P. Are coffee and alcohol consumption risk factors in pregnancy? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1974; 34(12):1018-22.
5. Goyan JE. Food and Drug Administration. Washington (DC): FDA; 1980. p.80-36. News release; September 4; 1980.
6. Dlugosz L, Belanger K, Hellenbrand K, Holford TR, Leaderer B, Bracken MB. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a prospective cohort study. *Epidemiology.* 1996; 7(3):250-5.
7. Nehling A, Debry G. Potential genotoxic, mutagenic and antimutagenic effects of coffee. *Review Mutat Res.* 1994; 317(2):145-62.
8. Rondo PH, Rodrigues LC, Tomkins AM. Coffee consumption and intrauterine growth retardation in Brazil. *Eur J Clin Nutr.* 1996; 50(11):705-9.
9. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Carvalho JB. Caffeine intake and low birth weight: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1998; 147(7):620-7.
10. Bicalho GG, Barros Filho AA. Peso ao nascer e influência do consumo de cafeína. *Rev Saúde Pública.* 2002; 36(2):180-7.
11. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 1998; 12(4):435-44.
12. Santos IS, Victora CG, Huttly, Morris S. Caffeine intake and pregnancy outcomes: a meta-analytic review. *Cad Saúde Pública.* 1998; 14(3):523-30.
13. Clausson B, Granath F, Ekblom A, Lundgren S, Nordmark A, Signorello LB, et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(5):429-36.
14. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(5):456-66.
15. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol.* 1996; 34(1):119-29.
16. Bunker ML, McWilliams M. Caffeine content of common beverages. *J Am Diet Assoc.* 1979; 74(1):28-32.
17. Bracken MB, Bryce-Buchanan C, Silten R, Srisuphan W. Coffee consumption during pregnancy. *N Engl J Med.* 1982; 306(25):1548-9.
18. Srisuphan W, Bracken MB. Caffeine consumption during pregnancy and association with late spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154(1):14-20.
19. Srisuphan W. Caffeine consumption during pregnancy and association with miscarriage [doctoral dissertation]. Connecticut: Yale University; 1983.
20. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. *Annu Rev Med.* 1990; 41:277-88.
21. Watkinson B, Fried PA. Maternal caffeine use before, during and after pregnancy and effects upon offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1985; 7(1):9-17.
22. Pastore LM, Savitz DA. Case-control study of caffeinated beverages and preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(1):61-9.
23. Fortier I, Marcoux S, Beaulac-Baillargeon L. Relation of caffeine intake during pregnancy to intrauterine growth retardation and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 1993; 137(9):931-40.
24. Camargo MC, Toledo MC, Farah HG. Caffeine daily intake from dietary sources in Brazil. *Food Addit Contam.* 1999; 16(2):79-87.
25. Hook EB. Dietary cravings and aversions during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31(8):1355-62.
26. Arnaud MJ. Metabolism of caffeine and other components of coffee. In: Garattini S. Caffeine, coffee and health. New York: Raven Press; 1993. p.43-95.
27. Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med.* 1999; 341(22):1639-44.
28. Knutti R, Rothweiler H, Schlatter C. The effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. *Arch Toxicol Suppl.* 1982; 5:187-92.
29. Beaulac-Baillargeon L, Desrosiers C. Caffeine-cigarette interaction on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157(5):1236-40.
30. Stavric B. Methylxanthines: toxicity to humans. 2. Caffeine. *Food Chem Toxicol.* 1988; 26(7):645-62.
31. Curatolo PW, Robertson D. The health consequences of caffeine. *Ann Intern Med.* 1983; 98(5 Pt 1):641-53.
32. Scott NR, Chakraborty J, Marks V. Urinary metabolites of caffeine in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 22(4):475-8.
33. Snyder SH. Adenosine as a mediator of the behavioral effects of xanthines. Berlin: Springer-Verlag; 1984.
34. Kirkinen P, Jouppila P, Koivula A, Vuori J, Puukka M. The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147(8):939-42.

35. Anton AH. Catecholamines during pregnancy and their effects on the fetus. *Pediatr Adolesc Endocrinol.* 1979; 5:110-25.
36. James JE, Paull I. Caffeine and human reproduction. *Rev Environ Health.* 1985; 5(2):151-67.
37. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology.* 2001; 64(1):51-78.
38. Gonzalez-Fernandez A, Hernandez P, Lopez-Saez JF. Effect of caffeine and adenosine on G2 repair: mitotic delay and chromosome damage. *Mutat Res.* 1985; 149(2):275-81.
39. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. No association between coffee consumption and adverse outcomes of pregnancy. *N Engl J Med.* 1982; 306(3):141-5.
40. Martin TR, Bracken MB. The association between low birth weight and caffeine consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1987; 126(5):813-21.
41. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ.* 1995; 311(7004):531-5.
42. Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. Smoking during pregnancy and preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103(8):800-5.
43. Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. *Epidemiology.* 1996; 7(4):369-76.
44. Eskenazi B, Stapleton AL, Kharrazi M, Chee WY. Associations between maternal decaffeinated and caffeinated coffee consumption and fetal growth and gestational duration. *Epidemiology.* 1999; 10(3):242-9.
45. Berkowitz GS, Holford TR, Berkowitz RL. Effects of cigarette smoking, alcohol, coffee and tea consumption on preterm delivery. *Early Hum Dev.* 1982; 7(3):239-50.
46. Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and fetal growth. *Am J Public Health.* 1991; 81(4):458-61.
47. Olsen J, Overvad K, Frische G. Coffee consumption, birthweight, and reproductive failures. *Epidemiology.* 1991; 2(5):370-4.
48. Williams MA, Mittendorf R, Stubblefield PG, Lieberman E, Schoenbaum SC, Monson RR. Cigarettes, coffee, and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Epidemiol.* 1992; 135(8):895-903.
49. Weathersbee PS, Olsen LK, Lodge JR. Caffeine and pregnancy. A retrospective survey. *Postgrad Med.* 1977; 62(3):64-9.
50. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health.* 1992; 82(1):87-90.

Recebido para publicação em 31 de novembro de 2003 e aceito em 13 de julho de 2004.

ANEXO 1

RESUMO DOS ESTUDOS DE COORTE PUBLICADOS SOBRE A ASSOCIAÇÃO ENTRE CAFEÍNA E PREMATURIDADE

Autor(es) e ano	n	Variáveis de ajuste	Fonte de cafeína	Níveis de consumo	OR (IC 95%)
Van den Berg (1977) ²	470/8 040 (só brancos)	Nenhuma	Café	≤1 xícara/dia 2-6 xícaras/dia ≥7 xícaras/dia	1,0 1,1 (1,0-1,7) 1,8 (1,7-2,0)
Linn et al. (1982) ³⁹	860/10 750	Idade, raça, álcool, tabagismo, história obstétrica, religião, estado civil, bem-estar, escolaridade	Café	Para RPMO*: <4 xícaras/dia ≥4 xícaras/dia	1,0 1,5 (1,0-2,2)
Martin & Bracken (1987) ⁴⁰	3 881	Nenhuma	Café, chá, refrigerante cola, medicação	0 ≥301mg/dia	1,0 1,4 (0,8-2,2)
Fortier et al. (1993) ²³	391/6 342	Tabagismo, renda, história obstétrica	Café, chá, refrigerante cola, chocolate	0-10mg/dia 11-150mg/dia 151-300mg/dia >300mg/dia	1,0 1,0 (0,8-1,4) 1,0 (0,7-1,5) 0,8 (0,5-1,5)
Peacock et al. (1995) ⁴¹	113/1 513	Nenhuma	Não divulgado	Nenhum 1-1 400mg/dia 1 401-2.800mg/dia ≥2801mg/dia	0,56****
Wisborg et al. (1996) ⁴²	177/3 934	Nenhuma	Café, chá, chocolate e refrigerante cola	<400mg/dia <400mg/dia + tabagismo ≥400mg/dia ≥400mg/dia + tabagismo	1,0 1,0 (0,6-1,5) 1,0 2,8 (1,6-4,9)
Lang et al. (1996) ⁴³	9 490	Fatores genéticos, constitucionais, demográficos, psicossociais, obstétricos, nutricional, pré-natal, morbidade materna, exposição a tóxicos	Café ou chá	0 1-2 xícaras/dia ≥3 xícaras/dia	1,0 1,0 (0,9-1,3) 1,2 (0,9-1,6)
Eskenazi et al. (1999) ⁴⁴	7 855	Idade, paridade, raça, altura, escolaridade, adequação do pré-natal, tabagismo no 3º trimestre, chá e refrigerante cola	Café descafeinado, bebidas cafeinadas (chá, café, cola)	Não consumo x café cafeinado Não consumo x café descafeinado Não consumo x café cafeinado + café descafeinado	1,3 (1,0-1,7) 1,1 (0,7-1,7) 2,3 (1,3-4,0)
Clausson et al. (2002) ¹³	873	Idade, IMC**, altura, país de origem, filho anterior c/BPN***, vômito, escolaridade, trabalho, náusea, fadiga, diabetes, hipertensão	Café, chocolate, refrigerante, medicação	0-99mg/dia 100-299mg/dia 300-499mg/dia ≥500mg/dia	0,85*** (segundo a média de nº dias de gestação/nível de consumo)
Bracken et al. (2003) ¹⁴	160/2 131	Idade, paridade, número de gestações, peso, situação conjugal, raça, educação, altura, tabagismo no 3º trimestre	Café, chá, soda	1º trimestre 0 1-149mg/dia 150-299mg/dia ≥300mg/dia 3º trimestre 0 1-149mg/dia 150-299mg/dia ≥300mg/dia	1,0 1,2 (0,8-1,8) 1,7 (0,9-3,2) 1,7 (0,7-3,8) 1,0 0,8 (0,6-1,2) 1,2 (0,6-2,5) 1,8 (0,5-6,0)

*RPMO= ruptura precoce das membranas ovulares; **IMC= índice de massa corporal; ***BPN= baixo peso ao nascer; ****p da tendência;

ANEXO 2

RESUMO DOS ESTUDOS CASO-CONTROLE E TRANSVERSAIS PUBLICADOS SOBRE A ASSOCIAÇÃO ENTRE CAFEÍNA E PREMATURIDADE

Autor (es) e ano	n	Variáveis de ajuste	Fonte de cafeína	Níveis de consumo	OR (IC 95%)				
Berkowitz et al. (1982) ⁴⁵	Caso-controle 166/299	Raça, peso materno, nível socioeconômico, ganho de peso, história obstétrica, atividade física	Café, chá	Para o café:					
				Nenhuma	1,0				
				1 xícara	0,6 (0,4-1,1)				
				2 xícaras	1,1 (0,6-2,0)				
				3 xícaras	1,5 (0,7-3,0)				
				≥4 xícaras	0,5 (0,2-1,1)				
				Para o chá:					
				Nenhuma	1,0				
				1 xícara	1,2 (0,7-1,9)				
				2 xícaras	1,3 (0,7-2,0)				
3 xícaras	0,7 (0,3-1,5)								
≥4 xícaras	1,5 (0,8-3,1)								
Fenster et al. (1991) ⁴⁶	Caso-controle 1 230	Raça, hipertensão, tabagismo, álcool, educação	Café, chá e refrigerante cola	Total	1,3 (0,6-2,7)				
				0	1,0				
				>300mg/dia	1,7 (0,7-4,2)				
Olsen et al. (1991) ⁴⁷	Caso-controle 370/11 180	Tabagismo, álcool, grupo social, paridade	Café, chá	Para o café:					
				0-3 xícaras/dia	1,0				
				4-7 xícaras/dia	1,1 (0,9-1,4)				
				≥8 xícaras/dia	1,2 (0,8-1,7)				
				Para o chá:					
				0-3 xícaras/dia	1,0				
				4-7 xícaras/dia	1,1 (0,8-1,4)				
				≥8 xícaras/dia	1,6 (1,0-2,7)				
				Williams et al. (1992) ⁴⁸	Caso-controle 307 c/RPMO*, 488 s/RPMO, 2 252 controles	Raça, escolaridade, idade, bem-estar, situação conjugal, uso de subs. tóxicas, paridade, tabagismo, história obstétrica, IMC**	Café, chá	RPMO com	
								≥3 xícaras/dia: cafés/	2,2 (1,5-3,3)
RPMO com									
≥3 xícaras/dia: café	1,4 (1,0-1,9)								
1º trimestre:									
0	1,0								
1-150mg/dia	1,3 (0,9-2,0)								
151-300mg/dia	1,1 (0,7-1,8)								
301-400mg/dia	0,7 (0,4-1,5)								
≥401mg/dia	1,0 (0,5-2,1)								
2º trimestre:									
0	1,0								
1-150mg/dia	1,6 (1,1-2,3)								
151-300mg/dia	1,3 (0,8-2,0)								
301-400mg/dia	1,0 (0,5-2,0)								
≥401mg/dia	1,0 (0,4-2,5)								
3º trimestre:									
0	1,0								
1-150mg/dia	0,9 (0,7-1,3)								
151-300 mg/dia	0,8 (0,5-1,3)								
301-400mg/dia	0,5 (0,2-1,1)								
≥401mg/dia	0,6 (0,3-1,4)								
Bicalho & Barros Filho (2002) ¹⁰	Caso-controle 354/354	Idade, renda, cor, escolaridade, situação conjugal, paridade, filhos anteriores c/BPN***, tabagismo, peso prévio à gestação, trabalho, intervalo interpartal, pré-natal, hipertensão materna	Café, chá, refrigerante	0	1,0				
				<300mg/dia	0,6 (0,3-1,1)				
				≥300mg/dia	0,3 (0,2-0,7)				
Weathersbee et al. (1977) ⁴⁹	Transversal 489	Nenhuma	Café, chá, refrigerante cola	0 miligrama (mg)/dia	1,0				
				≥300mg/dia	6,4 (1,7-24,1)				
McDonald et al. (1992) ⁵⁰	Transversal 2 800/34 250	Idade, peso, raça, história obstétrica, tabagismo, álcool, emprego, educação	Café	Nenhuma	1,0				
				1-2 xícaras/dia	1,0 (0,9-1,1)				
				3-4 xícaras/dia	1,1 (0,9-1,2)				
				5-9 xícaras/dia	1,1 (0,9-1,3)				
				≥10 xícaras/dia	1,2 (0,9-1,8)				

*RPMO= ruptura precoce das membranas ovulares; **IMC= índice de massa corporal; ***BPN= baixo peso ao nascer.