

Ana Saianda<sup>1</sup>  
Ricardo M Fernandes<sup>1</sup>  
Joana Saldanha<sup>2</sup>

Uso do método INSURE *versus* CPAP nasal isolado em recém-nascidos de muito baixo peso com 30 ou menos semanas de gestação

*Early nasal continuous positive airway pressure versus INSURE in VLBW neonates*

Recebido para publicação/*received for publication*: 19.10.09  
Aceite para publicação/*accepted for publication*: 05.07.10

**Resumo**

**Introdução:** Pretende-se determinar se a utilização do método INSURE em recém-nascidos de muito baixo peso, com idade gestacional (IG)  $\leq 30$  semanas se associa a menor morbilidade e mortalidade quando comparado com uso de nCPAP isolado. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva dos RNMBP nascidos num hospital de apoio perinatal diferenciado entre Janeiro/2002-Agosto/2008. Incluíram-se as crianças registadas na Vermont-Oxford Network com IG  $\leq 30$  semanas e com uso de nCPAP logo após o nascimento (N=96).

**Abstract**

**Background:** Evidence suggests the INSURE strategy (INtubate-SURfactant administration and Extubate to nasal continuous positive airway pressure [nCPAP]) is superior to mechanical ventilation (MV) with rescue surfactant for the management of respiratory distress syndrome (RDS) in very low birth weight (VLBW) neonates. There is limited data, however, to assess whether INSURE is superior to nCPAP alone. We aimed to compare these two strategies regarding early and late outcomes. **Methods:** Retrospective cohort

<sup>1</sup> Interno do Complementar. Departamento da Criança e da Família. Hospital de Santa Maria – Lisboa/*Resident. Child and Family Health Service. Hospital de Santa Maria – Lisboa*

<sup>2</sup> Assistente graduada. Departamento da Criança e da Família. Unidade de Neonatologia. Hospital de Santa Maria – Lisboa/*Consultant. Child and Family Health Service. Neonatal Unit. Hospital de Santa Maria – Lisboa*

**Correspondência/Correspondence to:**

Ana Saianda  
Departamento de Pediatria. Hospital de Santa Maria  
Av. Professor. Egas Moniz  
1649-035 Lisboa  
e-mail: asaiana@gmail.pt

Estabeleceu-se Grupo nCPAP – uso de nCPAP isolado (N=40) e Grupo INSURE (N=56). Consideraram-se *outcomes* precoces: síndrome de dificuldade respiratória (SDR), necessidade de administrar surfactante com intuito terapêutico ou recurso a ventilação invasiva. Compararam-se igualmente *outcomes* tardios: doença pulmonar crónica da prematuridade (DPC), mortalidade e o *outcome* composto DPC-mortalidade. **Resultados:** No grupo INSURE verificou-se menor IG, não se registando diferenças relativamente ao peso ao nascer e indução da maturação pulmonar. Verificou-se SDR em 21/40 (53%) casos do grupo nCPAP e em 17/56 (30%) casos do grupo INSURE (OR ajustado [IC 95%] – 0,2 [0,1-0,6]). No grupo nCPAP todos estes casos realizaram surfactante com intuito terapêutico, não tendo sido efectuada nenhuma dose adicional de surfactante no grupo INSURE. Verificou-se maior número de casos com necessidade de VI no grupo nCPAP do que no grupo INSURE (11/40, 28% *vs* 9/56, 12%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas relativamente aos *outcomes* tardios. **Conclusão:** Em RNMBP com IG  $\leq$ 30sem, o uso isolado de nCPAP poderá traduzir-se numa ligeira desvantagem em *outcomes* precoces, sem evidentes repercussões em termos de DPC ou mortalidade.

Rev Port Pneumol 2010; XVI (5): 779-795

**Palavras-chave:** Recém-nascido muito baixo peso, nCPAP, INSURE, síndrome de dificuldade respiratória neonatal, doença pulmonar crónica da prematuridade, mortalidade.

study from Jan/2002 to Aug/2008. We included VLBW neonates with gestational age (GA)  $\leq$  30 weeks registered in the Vermont Oxford Network that used either nCPAP alone (nCPAP group, N=40), or with INSURE (INSURE group, N=56).

We assessed early (RDS, need for rescue surfactant, and CPAP failure with MV) and late outcomes (chronic lung disease of prematurity (CLD), mortality, and composite outcome of mortality and/or CLD). **Results:** Neonates in the INSURE group had lower mean GA, while other baseline variables were comparable. The proportion of RDS was significantly superior in the nCPAP group (53% *vs.* 30%; adjusted OR [95% CI] – 0.2 [0.1-0.6]). Therapeutic surfactant was administered to all cases with RDS in the nCPAP group, but to none from the INSURE group. MV was more frequently required in the nCPAP group (11/ 40, 28% *vs.* 9/ 56, 12%;  $p=0.04$ ). No statistically significant differences were found in either of the late outcomes. **Conclusion:** The use of nCPAP alone in VLBW neonates with GA  $\leq$  30 weeks may be associated with slightly poorer early outcomes than the INSURE strategy, but there were no significant differences in CLD or mortality.

Rev Port Pneumol 2010; XVI (5): 779-795

**Key-words:** Very low birth weight, nCPAP ventilation, INSURE, respiratory distress syndrome (new-born), chronic lung disease of prematurity, mortality.

## Siglas

DPC: Doença pulmonar crónica  
INSURE: *Intubate – surfactant – extubate*  
nCPAP: *Nasal continuous positive airway pressure*  
RNMBP: Recém-nascido de muito baixo peso  
SDR: Síndrome de dificuldade respiratória  
VI: Ventilação invasiva  
VON: Vermon-Oxford Network

## Introdução

A descida do limiar de viabilidade e o aumento da sobrevivência dos recém-nascidos de muito baixo peso (<1500g – RNMBP) verificado nas últimas décadas levou a um aumento do número de crianças susceptíveis de desenvolverem uma síndrome de dificuldade respiratória (SDR) e de necessitarem de ventilação mecânica. Jónsson e colaboradores em 1997<sup>1</sup> demonstraram que no RNMBP se poderia optar por uma estratégia ventilatória não invasiva, nomeadamente pressão positiva contínua na via aérea por via nasal (nCPAP). Amari e Aly e respectivos colaboradores<sup>2,3</sup> demonstraram em 2005 que o sucesso desta estratégia é directamente proporcional a maior idade gestacional; no entanto, as recomendações europeias indicam a sua utilização em todas as crianças com menos de 30 semanas de gestação que estejam em risco de desenvolverem SDR e que não necessitem de imediato de ventilação mecânica<sup>4</sup>. Esta atitude parece resultar em menor incidência de SDR e doença pulmonar crónica, embora não previna esta última uniformemente. Extensa controvérsia tem sido suscitada em torno da necessidade de administrar surfactante nestes recém-nascidos e da altura ideal para o fazer. Diversos estudos sistemáticos demonstram que o método INSURE (*intubate – surfactant – extubate to CPAP*), quando

## Abbreviations

CPD: Chronic pulmonary disease  
INSURE: INtubate – SURfactant – Extubate  
nCPAP: nasal Continuous Positive Airway Pressure  
VLBW: Very low birth weight (neonates)  
RDS: Respiratory distress syndrome  
MV: Mechanical ventilation  
VON: Vermont Oxford Network

## Introduction

The drop in limit of the viability and the increase in survival of very low birth weight neonates (<1500g – VLBW) seen in the last few decades has led to an increased number of children liable to develop respiratory distress syndrome (RDS) and the need for mechanical ventilation. Jónsson *et al.*<sup>1</sup> showed in 1997 that a noninvasive form of mechanical ventilation was possible in VLBW neonates, i.e. nasal continuous positive airway pressure (nCPAP). Amari and Aly and their teams<sup>2,3</sup> showed in 2005 that the success of this strategy is in direct proportion to increased gestational age and European guidelines specify its use in all infants with under 30 weeks of gestation who are at risk of developing RDS and who do not immediately require mechanical ventilation<sup>4</sup>. This attitude seems to bring about decreased RDS and chronic pulmonary disease, although not prevent the latter uniformly.

There is a lot of debate surrounding the need for rescue surfactant in these newborns and the ideal time at which to administer it. A series of systematic studies has shown that the INSURE (*intubate – surfactant – extubate to CPAP*) method has better results than the administration of surfactant followed by brief ventilation

comparado com a administração de surfactante seguida de ventilação invasiva, está associada à melhoria dos resultados em termos de necessidade de ventilação mecânica, incidência de DPC e síndromas de fuga de ar<sup>5</sup>, sendo indicado o uso de surfactante profilático em todos os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 27 semanas e considerada para os recém-nascidos com 27 a 30 semanas que necessitem intubação na sala de partos ou a cujas mães não tenham sido administrados corticóides para induzir maturação pulmonar<sup>4</sup>.

A utilização de nCPAP baseia-se no princípio da distensão alveolar, com manutenção da sua patência durante a expiração, tendo, desta forma, efeito semelhante ao surfactante, contribuindo mesmo para evitar a sua depleção. Em função disto, especula-se se será necessária a administração de surfactante profilático aos recém-nascidos submetidos a nCPAP e, sobretudo, àqueles em menor risco de desenvolver SDR<sup>3</sup>. Na literatura é limitado o número de estudos que comparam as vantagens da utilização do método INSURE com o uso isolado de nCPAP<sup>6,7</sup>. Neste contexto, o objectivo deste estudo foi determinar se a utilização do método INSURE em RNMBP com idade gestacional igual ou inferior a 30 semanas se associa a menor incidência de SDR, necessidade de realização de surfactante terapêutico e de ventilação mecânica, assim como a um melhor prognóstico a mais longo prazo quando comparado com a utilização de nCPAP de forma isolada.

## População e métodos

### População

Estudou-se de forma retrospectiva uma coorte de RNMBP com idade gestacional  $\leq 30$

in terms of need for mechanical ventilation, rate of CPD and air-leak<sup>5</sup>. The prophylactic use of surfactant is recommended in all newborns with gestational age below 27 weeks and considered for all newborns with 27 to 30 weeks who need intubation in the delivery room or whose mothers did not receive corticosteroids to induce pulmonary maturation<sup>4</sup>.

The use of nCPAP is based on the principle of alveolar distension, with maintenance of its patency during expiration having in this way a similar effect to surfactant, thus contributing to avoiding its depletion. Here there is debate about the need to administer prophylactic surfactant to newborns undergoing nCPAP and particularly those at a lesser risk of developing RDS<sup>3</sup>. There are only a few studies in the literature comparing the advantages of using the INSURE method with the isolated use of nCPAP<sup>6,7</sup>. Accordingly, the aim of our study was to see if the INSURE method in VLBW neonates with gestational age of or under 30 weeks is associated with a lesser rate of RDS, less need for therapeutic surfactant and mechanical ventilation as well as with a better long-term prognosis than using nCPAP alone.

## Population and methods

### Population

We performed a retrospective cohort study of VLBW neonates with gestational age  $\leq 30$  weeks, inpatients at the neonatal special care unit (NSCU) of a specialist perinatal support hospital from January 1 2002 to August 31 2008 who underwent noninvasive ventilation support and were registered

semanas, internados na unidade de cuidados especiais ao recém-nascido (UCERN) de um hospital de apoio perinatal diferenciado no período de 1 de Janeiro de 2002 a 31 de Agosto de 2008, submetidos a suporte ventilatório não invasivo e registados na Vermont-Oxford Network (VON)<sup>8</sup>. Esta rede inclui o registo das crianças com peso entre 401 e 1500g e/ ou com idade gestacional (IG) entre 22 semanas (sem) e 0 dias e 29 semanas e 6 dias que nasceram nos hospitais participantes ou que aí foram admitidas nos primeiros 28 dias de vida.

A reanimação destes recém-nascidos, na sala de partos do HSM, é em geral efectuada com máscara ou intubação orotraqueal e ventilação de pressão positiva com fluxo constante habitualmente com uma pressão de pico de 20cmH<sub>2</sub>O e pressão no final da expiração de 3cmH<sub>2</sub>O (*neopuff infant resuscitator*, Fisher & Paykel Healthcare, Inc, Auckland, New Zealand), ou com insuflador manual com concentrador, com recurso a FiO<sub>2</sub> variável. Definiu-se reanimação invasiva como a necessidade de intubação orotraqueal e ventilação com pressão positiva na presença de sinais de falência respiratória.

### Intervenção

Pretendeu-se comparar, em RNMBP com IG igual ou inferior a 30 semanas, a morbilidade e a mortalidade associada às seguintes estratégias: 1) utilização precoce e exclusiva de ventilação não invasiva, na forma de nCPAP; 2) utilização do método INSURE (intubação, administração de surfactante de forma profiláctica, extubação e conexão a nCPAP).

Considerou-se a realização de surfactante com intuito profiláctico se administrado nos

in the Vermont Oxford Network<sup>8</sup>. This network includes the registration of children with weight between 401 and 1500g and/ or with gestational age (GA) between 22 weeks and 0 days to 29 weeks and 6 days who were born in the participating hospitals or who were admitted within 28 days of birth.

Resuscitation of these newborns in the HSM delivery room is in general performed via mask or orotracheal intubation and positive pressure ventilation with constant flow with peak pressure usually 20cmH<sub>2</sub>O and pressure at end of expiration 3cmH<sub>2</sub>O (*Neopuff infant resuscitator*, Fisher & Paykel Healthcare, Inc, Auckland, New Zealand). Another method is with a manual ventilation device with concentrator, with recourse to variable FiO<sub>2</sub>. Invasive resuscitation is defined as the need for orotracheal intubation and ventilation with positive pressure when there are signs of respiratory failure.

### Study

We sought to compare in VLBW neonates with GA of or below 30 weeks the morbidity and mortality associated with early use of noninvasive ventilation alone in the form of nCPAP and the use of the INSURE (“intubate – surfactant – extubate to CPAP”) method.

We considered surfactant as a prophylactic if it was administered within 30 minutes of birth<sup>9</sup>. This definition was conditioned by the fact that at the beginning of surfactant use in this cohort, surfactant was sometimes not administered in the delivery room, but immediately upon arrival at the Unit. Natural porcine-origin modified surfactant (Po-

primeiros 30 minutos de vida<sup>9</sup>. Esta definição foi condicionada pelo facto de no início do uso de surfactante nesta coorte a administração não ser por vezes efectuada na sala de partos, sendo efectuada logo após a chegada à unidade. Utilizou-se surfactante natural modificado de origem porcina (Poractant alfa), na dose de 100 a 200mg/kg, administrado em bólus, seguido de ventilação com pressão positiva.

### Outcomes

Definiram-se como *outcomes* precoces: o surgimento de SDR (definido de acordo com os critérios da VON como  $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg ou cianose central em ar ambiente, necessidade de  $\text{O}_2$  suplementar para manter  $\text{PaO}_2 > 50$  mmHgS ou  $\text{SatO}_2 > 85\%$  nas primeiras 24h de vida ou radiografia do tórax com padrão reticulogranular nas primeiras 24h de vida), a necessidade de realizar surfactante com intuito terapêutico e a necessidade de ventilação invasiva (VI); foram considerados como *outcomes* tardios a presença de DPC (definida de acordo com os critérios da VON como dependência de  $\text{O}_2$  às 36 semanas de idade corrigida), mortalidade e o *outcome* composto DPC-mortalidade. Adicionalmente consideraram-se outras morbilidades definidas pelos critérios da VON (pneumotórax, persistência de canal arterial com necessidade de intervenção terapêutica, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular graus III e IV, retinopatia da prematuridade graus III e IV) e duração do internamento.

Quando efectuado surfactante com intuito terapêutico (habitualmente na presença de  $\text{PaCO}_2 > 55-60$  mmHg,  $\text{pH} < 7,25$ , hipoxemia com necessidade de  $\text{FiO}_2 > 0,4 - 0,45$ ,

ractant alfa) was used at doses of 100 to 200mg/kg, given in a bolus, followed by positive pressure ventilation.

### Outcomes

Early outcomes were defined as (i) onset of RDS (defined in line with the VON criteria as  $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg or central cyanosis in room air; (ii) need for supplementary  $\text{O}_2$  to maintain  $\text{PaO}_2 > 50$  mmHgS, (iii)  $\text{SatO}_2 > 85\%$  in the first 24hrs of life; (iv) chest X-ray with reticulogranular pattern in the first 24hrs of life; (v) the need to administer therapeutic surfactant; and (vi) need for invasive ventilation.

Late outcomes were defined as (i) CPD (defined in line with the VON criteria as dependence on  $\text{O}_2$  at 36 weeks of corrected age); (ii) mortality; and (iii) the compound CPD-mortality outcome.

In addition, we took into account other morbidities defined by the VON criteria (pneumothorax, patent ductus arteriosus with need for treatment, necrotising enterocolitis, grade III and IV intraventricular haemorrhage, grade III and IV retinopathy of prematurity) and length of hospital stay. When therapeutic surfactant is administered (usually when there is  $\text{PaCO}_2 > 55-60$  mmHg,  $\text{pH} < 7.25$ , hypoxaemia with need for  $\text{FiO}_2 > 0.4 - 0.45$ , apnoea with need for ventilation with mask and inflator, X-ray evidence of hyaline membrane disease above grade II), it is considered "early rescue" and administered within 2hrs of birth and "late rescue" when administered after this period.

Our unit has practiced for several years initial use of nCPAP (Infant Flow System™, Viasys, Warwick, UK) with 5-6cm  $\text{H}_2\text{O}$

apneia com necessidade de ventilação com máscara e insuflador, evidência radiológica de doença de membrana hialina superior a grau II), considerou-se *early rescue* a administração até às 2 horas de vida e *late rescue* em qualquer altura após este período.

Desde já há alguns anos tem sido prática na unidade a utilização inicial de nCPAP (Infant Flow System™, Viasys, Warwick, UK) com pressão de 5-6cmH<sub>2</sub>O nos RNMBP que demonstrem ao nascer uma razoável autonomia respiratória. A falha de nCPAP e a necessidade de ventilação invasiva é geralmente estabelecida na presença dos seguintes critérios: aumento da necessidade em O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub> 0,5 – 0,6), aumento do esforço respiratório, ocorrência frequente de apneia, acidose respiratória (PaCO<sub>2</sub> > 60mm Hg, pH<7,25).

### Análise de dados

Utilizaram-se dados de todas as crianças submetidas a suporte ventilatório não invasivo inscritas na VON durante o período referido. Não se imputaram dados ausentes e não se fizeram cálculos de tamanho amostral.

Efectuou-se uma análise descritiva dos parâmetros de base entre os dois grupos. Comparámo-los por análise bivariada, usando testes paramétricos ou não paramétricos consoante as características dos dados ( $\chi^2$  ou Fisher para variáveis categoriais, e T ou Mann-Whitney para variáveis contínuas). A associação entre a intervenção e cada *outcome* foi determinada por análise bivariada e por modelos de regressão logística, incluindo variáveis predeterminadas (IG (em semanas), peso ao nascer (em gramas), corticoterapia pré-natal e reanimação invasiva). Apresentamos os valores de *odds ratio*

pressure in VLBW neonates with a reasonable respiratory autonomy at birth. Failure of nCPAP and need for invasive ventilation (IV) is usually established when there is increased need for O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub> 0.5 – 0.6), increased respiratory effort, frequent apnoea and respiratory acidosis (PaCO<sub>2</sub> > 60mm Hg, pH<7.25).

### Data analysis

We used data from all children undergoing noninvasive ventilation enrolled in VON during the study period. We did not impute missing data or calculate the size of the sample.

We performed a descriptive analysis of the base parameters of both groups. We compared them by bivariate analysis using parametric or non-parametric tests depending on the characteristics of the data; the  $\chi^2$  or Fisher test for categorical variables and the Student T or Mann-Whitney test for continuous variables. The association between treatment and each outcome was calculated using bivariate analysis and logistical regression models including the pre-determined variables of gestational age in weeks, birth weight in grams, pre-natal corticosteroids and invasive resuscitation.

We presented the raw and adjusted odds ratios. We also explored any modification of the effect of treatment in a subgroup defined *a priori* (GA < 26 weeks), using a term of interaction in the multivariate analysis. The cases which were lost to follow-up and about which no information on the parameters considered for definition of the early or late outcomes was known were not considered in the analysis of the results.

brutos e ajustados. Adicionalmente, explorámos a existência de uma modificação do efeito da intervenção num subgrupo definido *a priori* (IG < 26 semanas), usando um termo de interacção na análise multivariada. Os casos em que tenha havido perda de seguimento e não seja conhecida informação em qualquer dos parâmetros considerados para a definição de *outcomes* precoces ou tardios não foram considerados na análise de resultados.

Consideraram-se valores  $p < 0,05$  como significativos e calculamos intervalos de confiança a 95%. Para todas as análises utilizamos o SPSS v15.0.

### Resultados

No período de estudo foram incluídas 414 crianças na VON, cujas características podem ser observadas no Quadro I. Destes recém-nascidos, 315 tinham IG inferior ou igual a 30 semanas, tendo 304 necessitado de suporte respiratório: 96 foram submetidas a nCPAP e 208 a VI inicialmente. No período 2002-2004 foram submetidas a esta estratégia 39 crianças e no período 2005-2008 57 crianças; quando consideradas as crianças com IG  $\leq 26$  sem (2005-2008), o nCPAP foi utilizado em apenas 9 (9%) casos. As 96 crianças que cumpriram critérios para inclusão na coorte estabelecida distribuíram-se da seguinte forma: Grupo nCPAP 40 crianças, Grupo INSURE 56. Apresentamos as suas características de base no Quadro II. O grupo nCPAP apresenta uma IG média de 28,9 semanas e o grupo INSURE 28,3 semanas, verificando-se uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p=0.006$ ); não se registaram diferenças significativas no PN.

We considered  $p < 0.05$  as a level of significance and calculated confidence intervals of 95%. We used the SPSS version 15.0 software package for all analysis.

### Results

The study period encompassed 414 children in the VON. Their characteristics are given in Table I. 315 of these newborns had GA of or lower than 30 weeks, with 304 needing respiratory support. 96 had nCPAP and 208 initial IV. During 2002-2004 39 children underwent these treatments and 57 in 2005-2008. When we consider children with  $GA \leq 26$  weeks (2005-2008) nCPAP was used in only 9 (9%) cases. The 96 children who met criteria for inclusion in the cohort established were divided into 40 in the nCPAP group and 56 in the INSURE. Table II shows their baseline characteristics. The nCPAP group had a mean GA of 28.9 weeks and the INSURE group 28.3 weeks, with a statistically significant difference seen between the groups ( $p=0.006$ ). There were no significant differences in birth weight.

We assessed the groups in terms of manoeuvres or treatment performed in the perinatal period with the aim of inducing pulmonary maturity, and the need for invasive resuscitation. Table II shows that in both groups pulmonary maturity was induced in the majority of cases (90 to 89%). In the nCPAP group 3 (8%) children needed invasive resuscitation, while in the INSURE group these manoeuvres were needed in 18 (32%) cases ( $p=0.003$ ).

No early or late intubation complications were seen.

**Quadro I** – Características dos RNMBP incluídos na VON\*

Característica	N = 414		
PN, média±DP, g	1076,14±282,857		
IG, média±DP, sem	28,60±2,727		
Indução da maturação pulmonar, n (%)	326 (79%)		
	Sem suporte ventilatório, n	nCPAP inicial, n	Ventilação invasiva inicial, n
≤ 26 sem	1	9	88
27-30 sem	9	87	120
≥ 31 sem	43	46	11
DPC, n (%)	51 (12%)		
Mortalidade, n (%)	53 (13%)		

\* PN – peso ao nascer, IG – idade gestacional, DPC – doença pulmonar crónica da prematuridade; DP – desvio-padrão

**Table I** – Characteristics of the ELBW neonates included in the VON\*

Characteristics	N = 414		
BW, mean±SD, g	1076.14±282.857		
GA, mean±SD, weeks	28.60±2.727		
Pulmonary maturation induction, n (%)	326 (79%)		
	No ventilatory support, n	Initial nCPAP, n	Initial invasive ventilation, n
≤ 26 weeks	1	9	88
27-30 weeks	9	87	120
≥ 31 weeks	43	46	11
CPD, n (%)	51 (12%)		
Mortality, n (%)	53 (13%)		

\*BW – birth weight, GA – gestational age, CPD – chronic pulmonary disease of prematurity, SD – standard deviation

Avaliaram-se os grupos relativamente a manobras ou terapêuticas efectuadas no período perinatal, nomeadamente realização de corticoterapia pré-natal com intenção de induzir a maturação pulmonar e necessidade de reanimação invasiva. No Quadro II constata-se que em ambos grupos considerados foi realizada indução da maturação pulmonar na maioria dos casos (90 e 89%). No grupo nCPAP, 3 (8%) crianças necessitaram de reanimação invasiva, enquanto no grupo INSURE houve necessidade de recor-

### Early outcomes

We studied 96 cases with no loss to follow-up registered. Table III gives the results.

There was RDS and recourse to IV in 21 (53%) and 11 (28%) in turn of the nCPAP group and 17 (30%) and 9 (16%) of the INSURE group [adjusted OR 0.2 (0.1-0.6 IC 95%) and 0.3 (0.1-0.9), respectively]. In all RDS cases in the nCPAP group therapeutic surfactant was administered, as both “early” (13/21, 62%), and

**Quadro II** – Peso ao nascer, realização de indução da maturação pulmonar e necessidade de reanimação invasiva por grupos considerados

Característica	nCPAP (N = 40)	INSURE (N = 56)	p
PN (M±DP) g	1191±220	1147±225	0,254
IG (M±DP) sem	28,9±1,5	28,3±1,4	0,006
Indução da maturação pulmonar	36 (90%)	50 (89%)	0,594
Reanimação Invasiva	3 (8%)	18 (32%)	0,003

PN – peso ao nascer, IG – idade gestacional

**Table II** – Birth weight, pulmonary maturation induction and need for invasive resuscitation in the groups studied

Characteristics	nCPAP (N = 40)	INSURE (N = 56)	p
BW (M±DP) g	1191±220	1147±225	0.254
GA (M±DP) weeks	28.9±1.5	28.3±1.4	0.006
Pulmonary maturation induction	36 (90%)	50 (89%)	0.594
Invasive resuscitation	3 (8%)	18 (32%)	0.003

BW – birth weight, GA – gestational age

rer a estas manobras em 18 (32%) dos casos (p=0,003).

Não foram registadas complicações da intubação (imediatas ou tardias).

### Outcomes precoces

Nesta análise foram considerados 96 casos, não se tendo registado perdas de seguimento. Apresenta-se o conjunto de resultados no Quadro III.

Verificou-se SDR e de recurso a VI em 21(53%) e 11 (28%), respectivamente, dos casos do grupo nCPAP e 17 (30%) e 9 (16%) dos casos do grupo INSURE [OR ajustados 0,2 (0,1-0,6 IC 95%) e 0,3 (0,1-0,9), respectivamente]. Em todos os casos de SDR no grupo nCPAP adminis-

“late rescue” (8/21, 38%). No additional administration was made in the INSURE group.

Analysing the treatment performed in the subgroups with GA over and under 26 weeks did not show modification of effect in any of the early outcomes.

### Late outcomes

The nCPAP group had 2 (5%) CPD cases, 2 (5%) deaths and 4 (10%) cases when the compound CPD-mortality outcome is considered (Table III). The INSURE group experienced 3 (6%) cases of CPD, 1 (2%) death and 4 (7%) cases of compound outcome considered (p> 0.05 for all the late outcomes considered).

# USD DD MÉTDDD INSURE *VERSUS* CPAP NASAL ISDLADD EM RECÉM-NASCIDDS DE MUITD BAIXD PESD CDM 30 DU MENDS SEMANAS DE GESTAÇÃO

Ana Saianda, Ricardo M Fernandes, Joana Saldanha

**Quadro III** – *Outcomes* precoces e tardios nos grupos nCPAP e INSURE – medidas de associação por análise bivariada e multivariada

<i>Outcomes</i>	Grupo nCPAP n/ N(%)*	Grupo INSURE n/ N(%)*	OR não ajustado (análise bivariada) [IC 95%]#	Valor p	OR ajustado (análise multivariada) [IC 95%]#	Valor p
<b>Precoces</b>						
SDR	21/ 40 (53%)	17/ 56 (30%)	0,4 [0,2-0,9]	0,03	0,2 [0,1-0,6]	0,03
Surfactante Terapêutico	21/ 40 (53%)	0	–◇	<0,001	–◇	–
Ventilação Invasiva	11/ 40 (28%)	9/ 56 (16%)	0,5 [0,2-1,4]	0,18	0,3 [0,1-0,9]	0,04
<b>Tardios</b>						
DPC	2/ 38 (5%)	3/ 53 (6%)	1 [0,2-6,6]	0,97	1 [0,2-6,8]	0,99
Mortalidade	2/ 40 (5%)	1/ 56 (2%)	0,3 [0,1-3,9]	0,39	0,1 [0,1-4,9]	0,27
DPC ou Mortalidade	4/ 40 (10%)	4/ 56 (7%)	0,7 [0,2-3]	0,62	0,6 [0,1-2,8]	0,5

\*Participantes sem dados referentes aos *outcomes* foram excluídos da análise desse *outcome*

# OR: *odds-ratio*, IC: intervalo de confiança; OR não ajustado obtido por análise bivariada; OR ajustado à idade gestacional (em semanas), peso ao nascer (em gramas), corticoterapia pré-natal, e reanimação Invasiva

◇ OR não calculado por ausência de eventos num dos grupos; apresenta-se unicamente o valor p da análise bivariada

**Table III** – Early and late outcomes in the nCPAP and INSURE groups – association measurements by bivariate and multivariate analysis

<i>Outcomes</i>	nCPAP group n/ N(%)*	INSURE group n/ N(%)*	Unadjusted OR (bivariate analysis) [CI 95%]#	p value	Adjusted OR (multivariate analysis) [CI 95%]#	p value
<b>Early</b>						
RDS	21/ 40 (53%)	17/ 56 (30%)	0.4 [0.2-0.9]	0.03	0.2 [0.1-0.6]	0.03
Therapeutic surfactant	21/ 40 (53%)	0	–◇	<0.001	–◇	–
Invasive ventilation	11/ 40 (28%)	9/ 56 (16%)	0.5 [0.2-1.4]	0.18	0.3 [0.1-0.9]	0.04
<b>Late</b>						
CPD	2/ 38 (5%)	3/ 53 (6%)	1 [0.2-6.6]	0.97	1 [0.2-6.8]	0.99
Mortality	2/ 40 (5%)	1/ 56 (2%)	0.3 [0.1-3.9]	0.39	0.1 [0.1-4.9]	0.27
CPD or mortality	4/ 40 (10%)	4/ 56 (7%)	0.7 [0.2-3]	0.62	0.6 [0.1-2.8]	0.5

\*Participants with no data on outcomes were excluded from the analysis of this outcome

# OR: odds ratio, CI: confidence interval; unadjusted OR obtained via bivariate analysis; OR adjusted for gestational age (in weeks), birth weight (in grams), pre-natal corticosteroids, and invasive resuscitation

◇ OR not calculated owing to lack of events in one of the groups; only the p value of the bivariate analysis is presented

trou-se surfactante com intuito terapêutico, como *early* (13/21, 62%), ou *late rescue* (8/21, 38%). No grupo INSURE não foi feita qualquer administração adicional de surfactante.

The groups in question were similar in the remaining mortality parameters considered in the VON and the total length of hospital stay (50.3 ± 18.5 days in the nCPAP group *versus* 55 ± 19 days in the INSURE group).

A análise das intervenções nos subgrupos de IG superior e inferior a 26 semanas não revelou modificação do efeito em qualquer um dos *outcomes* precoces.

### **Outcomes tardios**

No grupo nCPAP verificaram-se 2 (5%) casos de DPC, 2 (5%) óbitos e 4 (10%) casos quando considerado o *outcome* composto DPC-mortalidade (Quadro III). No grupo INSURE ocorreram 3 (6%) casos de DPC, 1 (2%) óbito e 4 (7%) casos no *outcome* composto considerado ( $p > 0,05$  para todos os *outcomes* tardios considerados).

Os grupos considerados foram semelhantes no que se refere aos restantes parâmetros de morbilidade considerados pela VON e à duração total de internamento ( $50,3 \pm 18,5$  dias no Grupo nCPAP *versus*  $55 \pm 19$  dias no Grupo INSURE)

### **Discussão**

Os resultados deste estudo revelam que a estratégia de utilização profiláctica de surfactante associado a ventilação não invasiva (nCPAP) em RNMBP com IG  $\leq 30$  semanas, diminui a incidência de SDR e a necessidade de ventilação invasiva, quando comparada com a utilização exclusiva de nCPAP. Esta vantagem aparente nos *outcomes* precoces não se verificou, porém, nos *outcomes* tardios estudados, para os quais não se registaram diferenças significativas entre grupos.

Nas últimas décadas tem sido evidente o crescente interesse pela utilização da ventilação não invasiva em prematuros com IG cada vez mais baixa, no sentido de evitar o baro e volutrauma associados à ventilação invasiva num pulmão com susceptibilidade aumenta-

### **Discussion**

The results of this study show that the strategy of using prophylactic surfactant associated to noninvasive ventilation (nCPAP) in VLBW neonates with GA  $\leq 30$  weeks lowers the rate of RDS and the need for invasive ventilation in comparison to using nCPAP alone. This seeming advantage in early outcomes is not, however, seen in the late outcomes studied, for which there were no significant differences seen between the groups.

The last few decades have seen a growing interest in the use of noninvasive ventilation in premature babies with increasingly lower GA, to avoid the baro and volutrauma associated with invasive ventilation in the lung with susceptibility increased by immaturity. Our study provided evidence of the advantages associated with this strategy, i.e. the drop in RDS rate. The use of surfactant was also seen to be effective, mainly when used as prophylaxis and associated to IV. In the cohort studied we saw a temporal growth of the use of initial nCPAP, with this temporal distribution more marked in the group with GA  $< 26$  weeks, something partially explained by the fact that this practice was only begun in 2005. Thus, it is in this way a change in policy and attitudes of the last few years, with clinics' growing safety in the use of nCPAP rather than IV as initial respiratory support in increasingly lower gestational age premature babies evident.

The advantage in use of nCPAP alone *versus* surfactant associated to the use of nCPAP has not yet been fully defined. Recent European guidelines restrict the administration of prophylactic surfactant to GA between 27-30 weeks when there is a need for intu-

da pela imaturidade. A investigação realizada tornou evidentes as vantagens associadas a esta estratégia, nomeadamente a diminuição da incidência de DPC. A utilização de surfactante também se mostrou eficaz, principalmente quando usado de forma profiláctica e associada a VI. Na coorte estudada verificou-se uma evolução temporal da utilização de nCPAP inicial, sendo esta distribuição temporal ainda mais acentuada no grupo IG < 26 semanas o que é parcialmente justificável pelo facto de só em 2005 ter sido iniciada esta prática. Constata-se, desta forma, uma mudança de práticas e atitudes nos últimos anos, sendo evidente a crescente segurança dos clínicos em utilizar nCPAP, ao invés de VI, como forma de suporte respiratório inicial em idades gestacionais cada vez mais baixas.

Continua, contudo, a não estar totalmente definida a vantagem da utilização de nCPAP isolado *versus* surfactante associado ao uso de nCPAP. Recentes recomendações europeias de consenso restringem a administração de surfactante profiláctico para IG entre 27-30 semanas perante a necessidade de intubação na reanimação ou na ausência de indução da maturação pulmonar<sup>4</sup>. Na maioria dos prematuros do estudo observacional retrospectivo realizado foi efectuada indução da maturação pulmonar e apenas 1/3 dos casos no grupo INSURE preenchiam estes critérios.

A evidência suportando as diferentes estratégias consideradas é heterogénea e controversa. Diversos estudos que incluíram prematuros com IG semelhantes, ainda que com metodologia distinta, mostraram que a administração de surfactante tem como efeito uma redução de 30 a 50% na necessidade de VI. Verder *et al.*<sup>10,11</sup> demonstraram que a administração precoce (comparação *early vs late rescue*) melhora a função pulmonar e diminui a

bation or resuscitation or when there is no need to induce pulmonary maturity<sup>4</sup>. Pulmonary maturation was induced in the majority of the premature babies in our retrospective observational study, and only 1/3 of the cases in the INSURE group met these criteria.

Evidence supporting the different strategies under consideration is heterogeneous and the subject of debate. Diverse studies which include premature babies with similar GA, although with distinct methodologies, show that administering surfactant reduces need for IV by 30 to 50%. Verder *et al.*<sup>10,11</sup> showed that early administration (in comparing “early” with “late” rescue) administration improved lung function and lowered later need for IV. However, as Horbar *et al.*<sup>12</sup> suggest, it should be limited to cases with RDS in progress, or administered therapeutically, avoiding the risks inherent in its use. On the other hand, other studies show benefits to the use of prophylactic surfactant, in particular in reducing need for subsequent IV, important in peripheral centres with limited resources<sup>13</sup>. The results of one of the first clinical trials held in this area, by Rojas *et al.*, show that the prophylactic strategy meant a reduction in the rate of failure of nCPAP when compared to the treatment strategy of Verder and team (26% *vs.* 39%, RR 0.69)<sup>14</sup>. In our study we found an even lower failure rate (16%), slightly below the rate of failure associated with the use of nCPAP alone (28%). Despite the results of the early outcomes being globally worse in the nCPAP alone group, in approximately half of the premature babies in this group there was no need for invasive manoeuvres, and thus reduced costs associated with the administration of surfactant.

necessidade posterior de VI. Todavia, tal como Horbar *et al*<sup>12</sup> sugerem, deve ser limitada aos casos com SDR em curso, ou seja, a administração com intuito terapêutico, evitando os riscos inerentes ao seu uso. Ao invés, outros estudos apontam benefícios no uso de surfactante profilático, em particular a redução da necessidade de VI subsequente, importante para centros periféricos com recursos limitados<sup>13</sup>. De facto, os resultados de um dos primeiros ensaios clínicos nesta área, por Rojas e colaboradores, revelam que a estratégia profilática se traduz numa redução na taxa de falha de nCPAP quando comparado com a estratégia terapêutica de Verder e colaboradores (26% *vs* 39%, RR 0,69)<sup>14</sup>. No presente estudo, a taxa de falha foi ainda menor (16%), sendo marginalmente inferior à taxa de falha associada ao uso isolado de nCPAP (28%). Apesar dos resultados para os *outcomes* precoces serem globalmente desfavoráveis no grupo nCPAP isolado, em aproximadamente metade dos prematuros deste grupo não foram necessárias manobras invasivas e reduziram-se os custos associados à administração de surfactante.

Nos *outcomes* tardios estudados não se registaram diferenças significativas entre grupos, esbatendo-se a longo prazo as diferenças entre as estratégias iniciais. Na coorte total considerada, a incidência de DPC foi apenas de 12%. A atitude expectante inicial no grupo nCPAP não parece assim estar associada a um compromisso evidente em termos de morbidade ou mortalidade tardias.

Na coorte estudada verificou-se menor idade gestacional no grupo INSURE e uma utilização limitada de nCPAP isolado ou INSURE em RNMBP com IG ≤ 26 sem, o que pode estar associado à maior dificuldade em iniciar espontaneamente a respiração em IG mais

In the late outcomes studied, there were no significant differences seen in the groups, with the differences between the initial strategies eroding over the long term. In the cohort as a whole the rate of RDS was only 12%. The initial watching-brief attitude of the nCPAP group does not seem to be associated to an evident compromise in terms of late morbidity or mortality.

In the cohort studied we saw a lower GA in the INSURE group and a limited use of nCPAP alone or INSURE in VLBW neonates with GA ≤ 26 weeks, something which could be associated with the greater difficulty in spontaneously beginning respiration at a lower GA owing to the greater immaturity of the respiratory centre. The small number of cases in this subgroup was almost certainly responsible for the lack of effect seen in the analysis of the subgroups. Several authors have however affirmed the efficacy of this strategy in this group, mainly the INSURE method<sup>2,7,15</sup>. In the Portuguese Society of Neonatology consensus statement on the use of the nCPAP and other noninvasive ventilation methodologies discussed, the prophylactic use of surfactant was considered only for newborns with GA of or under 25 weeks<sup>16</sup>.

There are limits to our study inherent to a retrospective study. It was not possible to exactly define the way to act in terms of resuscitation conditions, clinical criteria and way to administer INSURE, therapeutic surfactant and definition of failure of nCPAP. The definition of the prophylactic administration of surfactant within 30 minutes of life could have overestimated the cases which underwent the INSURE method, in that in some situations there

baixas, dada a maior imaturidade do centro respiratório. O pequeno número de casos neste subgrupo foi com grande probabilidade responsável pela ausência de efeito observado na análise de subgrupos. Vários autores afirmam, no entanto, a eficácia desta estratégia neste grupo, principalmente do método INSURE<sup>2,7,15</sup>. No Consenso da Sociedade Portuguesa de Neonatologia para Utilização do nCPAP e outras modalidades de ventilação não invasiva recentemente discutido, foi considerada a utilização profiláctica de surfactante apenas para os recém-nascidos com IG igual ou inferior a 25 semanas<sup>16</sup>.

Este trabalho tem limitações inerentes a um estudo retrospectivo, não sendo possível definir com exactidão a forma de actuação em termos de condições de reanimação, critérios clínicos e forma de realização do método INSURE, surfactante terapêutico e definição de falha de nCPAP. A definição de administração profiláctica de surfactante até aos 30 minutos de vida pode ter sobrestimado os casos submetidos a método INSURE, na medida em que em algumas situações pode ter ocorrido evidência de início de SDR (sendo uma administração terapêutica). Devemos considerar, também, que a administração de surfactante seguida de ventilação com pressão positiva por máscara com insuflador pode condicionar barotrauma logo nesta fase e condicionar a vantagem da utilização do método INSURE. O reduzido tamanho da amostra limita a precisão dos resultados, em particular dos *outcomes* tardios com eventos raros, como a DPC e a mortalidade. Estes *outcomes* escolhidos reflectem apenas de forma global e parcial a evolução respiratória e global dos prematuros, pelo que não se excluem diferenças mais subtis ou noutras domínios.

O presente estudo, realizado numa unidade com disponibilidade de VI, sugere que, pelo

could have been evidence of the onset of RDS (making it a therapeutic administration). We should also bear in mind that the administration of surfactant followed by ventilation with positive pressure by mask with inflator could bring about barotrauma in this stage and impact on the advantage of using the INSURE method. The reduced size of the sample limited the accuracy of the results, especially of the late outcomes with rare events such as CPD and mortality. The outcomes chosen reflect only globally and partially the respiratory and global evolution of the premature babies in that they do not exclude more subtle differences or those in other domains.

Our study was performed in a unit at which IV is available, and suggested that at least for VLBW neonates with GA > 26 weeks, the use of nCPAP alone, with a watching brief for development of RDS and need for therapeutic surfactant can improve the cost-benefit ratio of the use of this drug.

### Conclusion

In VLBW neonates with GA of or lower than 30 weeks, the INSURE method has a slight advantage over the use of nCPAP alone in terms of early outcomes, but does not identify significant differences in late outcomes. At a time in which it is important to rationalise technical and financial resources, the newly founded National Consensus on the use of nCPAP and the recommendation for a preferential use of the INSURE method in newborns of or under 25 weeks is extremely relevant.

menos para RNMBP com IG > 26 sem, pode ser usado nCPAP de forma isolada, tendo uma atitude expectante relativamente ao desenvolvimento de SDR e necessidade de surfactante terapêutico, potencialmente melhorando a relação custo-benefício da utilização deste fármaco.

### Conclusão

Em RNMBP com IG inferior ou igual a 30 semanas, o método INSURE tem uma ligeira vantagem face ao uso isolado de nCPAP no que se refere aos *outcomes* precoces, mas não se identificam diferenças significativas nos *outcomes* tardios. Num momento em que é importante a racionalização de recursos técnicos e financeiros, o recentemente criado consenso nacional sobre o uso de nCPAP e a recomendação de utilizar o método INSURE preferencialmente em recém-nascidos com igual ou inferior a 25 semanas, assume extrema relevância.

### Bibliografia/Bibliography

1. Jónsson B, Katz-Salamon M, Faxelius G, Broberger U, Lagercrantz H. Neonatal care of very-low-birthweight infants in special-care units and neonatal intensive-care units in Stockholm. Early nasal continuous positive airway pressure versus mechanical ventilation: gain and losses. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 419:4-10.
2. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, *et al.* Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147:341-347.
3. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes A. Is it safer to intubate Premature Infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005; 115:1660-1665
4. Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, *et al.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35(3):175-186.
5. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;(4):CD003063.
6. Thomson MA. Continuous positive airway pressure and surfactant; Combined data from animal experiments and clinical trials, *Biol Neonate* 2002; 81:16-19
7. Jean-Michel Hascoet, Sandrine Espange, Isabelle Hamon. CPAP and the preterm infant. Lessons from COIN trial and other studies. *Early Hum Dev* 2008; 84:791-793
8. [www.vtoxford.org](http://www.vtoxford.org)

9. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, *et al.* Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-708.
10. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, *et al.* Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994; 331:1051-1055.
11. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, *et al.* Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103(2).
12. Horbar J, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, *et al.* Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation; is routine practice evidence based? *Pediatrics* 2004; 113:1593-1602.
13. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol* 2007; 27(7):422-7.
14. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, *et al.* Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123:137-142.
15. Engle W and the Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008; 121:419-432.
16. Martins V, Consenso Nacional da Sociedade Portuguesa de Neonatologia – nCPAP. Apresentado no “V seminário – Ventilação no recém-nascido – dos aspectos básicos à aplicação prática”. Braga, 15-16 Maio 2009.