

ARTIGO ORIGINAL

## Síndrome de aspiração meconial – experiência de um centro terciário

M.C. Espinheira, M. Grilo, G. Rocha\*, B. Guedes e H. Guimarães

Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais, Departamento de Pediatria, Hospital São João, Porto, Portugal

Recebido em 7 de Outubro de 2009; aceite em 31 de Agosto de 2010

### PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de aspiração meconial;  
Factores de risco;  
Morbilidade;  
Mortalidade

### Resumo

**Introdução:** Aproximadamente 5% dos recém-nascidos com evidência de mecónio no líquido amniótico desenvolvem a síndrome de aspiração meconial (SAM).

**Objectivos:** Conhecer os dados demográficos, a morbilidade e mortalidade na dependência da SAM e identificar possíveis factores de risco.

**Métodos:** Estudo retrospectivo dos recém-nascidos com SAM nascidos num hospital terciário entre 1 de Janeiro de 1997 e 31 de Dezembro de 2008.

**Resultados:** A SAM foi responsável por 1,4% das admissões na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN), verificando-se uma tendência para o decréscimo no número de internamentos ao longo dos anos, principalmente dos casos com líquido amniótico tingido de mecónio. No período de estudo foram analisados 72 recém-nascidos: 55,6% do sexo feminino, 62,5% com parto por cesariana, 93% com idade gestacional > 36 semanas e 91,2% com peso ao nascimento > 2500 g. 69% dos recém-nascidos apresentaram Índice de Apgar < 7 no 1.º minuto e 23,6% Índice de Apgar < 7 no 5.º minuto; bradicardia fetal foi observada em 26,4% dos recém-nascidos e taquicardia em 1,4%. A presença de mecónio no líquido amniótico condicionou o desenvolvimento de hipóxia (58,3%), necessidade de ventilação mecânica (43,1%), acidose respiratória e/ ou metabólica (30,6%), hipertensão pulmonar (11,1%) e encefalopatia hipóxico-iscémica (29,2%). A taxa de mortalidade foi de 2,8%. A presença de mecónio espesso esteve associada a maiores taxas de morbilidade e mortalidade.

**Conclusão:** O número de internamentos por SAM tem vindo a diminuir principalmente devido ao decréscimo das admissões por líquido amniótico tingido de mecónio, enquanto o número de casos de mecónio espesso tem permanecido constante ao longo dos anos. O Índice de Apgar < 7 no 1.º minuto e a presença de sinais de sofrimento fetal durante o trabalho de parto apresentaram relação com a SAM. A morbilidade associada à SAM permanece significativa.

© 2009 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Todos os direitos reservados.

\*Autor para correspondência.

Correio electrónico: gusrocha@ninet.pt (G. Rocha).

**KEYWORDS**

Meconium aspiration syndrome;  
Risk factors;  
Morbidity;  
Mortality

**Meconium aspiration syndrome –the experience of a tertiary center****Abstract**

*Background:* Approximately 5% of infants born with a meconium-stained amniotic fluid (MSAF) develop meconium aspiration syndrome (MAS).

*Aim:* The aims of this study were to analyse demographic data, morbidity and mortality associated with MAS and to identify possible risk factors.

*Methods:* Retrospective chart review of newborns with MAS delivered at a tertiary centre from January 1<sup>st</sup>, 1997 to December 31<sup>st</sup>, 2008.

*Results:* MAS was responsible for 1.4% of all Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admissions, with a trend towards a decreasing incidence during the study duration, especially in the cases of thin meconium. Seventy two newborns were analysed during the study period: 55.6% (n = 40) were of the female gender, 62.5% were delivered by caesarean section, 93% had > 36 weeks of gestational age and 91.2% had a birth weight over 2500g. Sixty-nine percent had an Apgar score < 7 at 1 minute and 23.6% an Apgar score < 7 at 5 minutes; foetal bradycardia was present in 26.4% of the newborns and tachycardia in 1.4%. The presence of meconium was associated with severe asphyxia and carried a bad prognosis with an increased risk of developing hypoxia (58.3%), need of mechanical ventilatory support (43.1%), respiratory and/ or metabolic acidosis (30.6%), pulmonary hypertension (11.1%) and hypoxic ischemic encephalopathy (29.2%). The mortality rate was 2.8%. Thick meconium was associated with higher morbidity and mortality rates.

*Conclusion:* The number of admissions for MAS has been decreasing mostly because of a lower admission rate due to thin meconium; the number of cases with thick meconium has remained constant throughout the years. An Apgar score < 7 at 1 minute and signs of foetal distress during labour were associated with MAS. The MAS related morbidity remains significant.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

All rights reserved.

**Introdução**

O líquido amniótico com evidência de mecónio é observado em 8% a 15% dos recém-nascidos<sup>1-3</sup>. Destes, grande parte consegue empreender uma resposta adaptativa respiratória eficaz, enquanto que cerca de 5% mostram sinais de dificuldade respiratória ao nascimento, desde algum atraso e dificuldade em desencadear movimentos respiratórios espontâneos eficazes até sinais de aspiração e hipóxia prolongada<sup>2</sup>. Esta intercorrência constitui a síndrome de aspiração meconial (SAM).

Nas últimas décadas tem sido observada uma tendência para a diminuição da incidência da SAM, a qual tem sido atribuída à melhoria das práticas obstétricas, nomeadamente à evicção da gestação pós-termo e à indução do parto ou recurso a cesariana atempada perante evidência de sofrimento fetal<sup>4</sup>. No entanto, a SAM constitui ainda uma importante causa de morbilidade e mortalidade no período neonatal<sup>5,6</sup> (a taxa de mortalidade dos recém-nascidos com SAM atingiu valores próximos de 50% na década de 1970, variando actualmente entre 5% e 37%<sup>7,8</sup>). Neste contexto, continua a preocupar obstetras e neonatologistas<sup>9</sup>.

Estudos recentes, aleatorizados e de larga escala, não têm evidenciado uma diminuição da incidência de SAM na dependência de procedimentos como a amnioinfusão, aspiração orofaríngea ou traqueal. Desde 2005, as recomendações da Associação Americana de Cardiologia e o Programa de Reanimação Neonatal preconizam a entubação

para aspiração de mecónio traqueal no momento do parto apenas naqueles recém-nascidos com evidência de líquido amniótico meconial e depressão da vitalidade, sinais de dificuldade respiratória, frequência cardíaca inferior a 100 batimentos por minuto ou diminuição do tónus muscular<sup>10</sup>.

Constituíram objectivos deste estudo determinar a incidência de SAM entre os recém-nascidos de um hospital terciário, identificar factores de risco associados à SAM, analisar as estratégias terapêuticas utilizadas nestes recém-nascidos (antibioticoterapia realizada, necessidade de oxigénio suplementar, uso de surfactante, ventilação invasiva versus não invasiva, recurso a ventilação de alta frequência e ventilação com óxido nítrico) e determinar a morbilidade e mortalidade associadas à SAM.

**Material e métodos**

Foi efectuado um estudo através da análise dos processos clínicos de uma coorte de recém-nascidos admitidos entre 1 de Janeiro de 1997 e 31 de Dezembro de 2008 com o diagnóstico de SAM, numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) terciária.

Previamente a 2005, a actuação na sala de partos perante evidência de mecónio no líquido amniótico implicava a aspiração dos recém-nascidos, muitas vezes com recurso a entubação traqueal para aspiração, independentemente

da vitalidade do recém-nascido. O protocolo de actuação na sala de partos vigente desde então tem por base as *guidelines do Neonatal Resuscitation Program da American Academy of Pediatrics/ American Heart Association*, não preconizando manobras de reanimação específicas naqueles recém-nascidos que se apresentam vigorosos ao nascimento; se o recém-nascido não está vigoroso (definido como a presença de esforço respiratório, tónus muscular diminuído e frequência cardíaca inferior a 100 batimentos por minuto), é preconizada a aspiração da traqueia, prévia a outras manobras de reanimação.

Foram colhidos e analisados dados relativos ao sexo, idade gestacional, tipo de parto, peso ao nascimento, sinais de sofrimento fetal agudo pré-parto como bradicardia ou taquicardia, Índice de Apgar ao primeiro e quinto minutos, consistência do mecónio, e morbidade associada à SAM, nomeadamente hipóxia, necessidade de suporte de ventilação mecânica, hipertensão pulmonar, acidose respiratória e/ ou metabólica e encefalopatia hipóxico-isquémica. Foram estabelecidas as definições de hipoxia (saturação de oxigénio inferior a 94%), acidose respiratória (pH < 7,25 com PCO<sub>2</sub> > 60 mmHg), acidose metabólica (pH < 7,25 com PCO<sub>2</sub> normal e défice de bases > 5), hipertensão pulmonar (resistência vascular pulmonar aumentada e shunt direito-esquerdo através do *foramen ovale* e/ ou canal arterial patente, causando hipóxia arterial mesmo com FIO<sub>2</sub> de 100%) e encefalopatia hipóxico-isquémica (alterações do neurodesenvolvimento na sequência de asfíxia perinatal).

A classificação de gravidade dos sinais de dificuldade respiratória observados nos recém-nascidos baseou-se no índice de Silverman, definindo-se dificuldade respiratória ligeira (índice 1 a 3), moderada (índice 4 a 6) ou grave (índice 7 a 10).

Procedeu-se à análise das radiografias de tórax realizadas, bem como à avaliação das estratégias terapêuticas utilizadas nestes recém-nascidos, nomeadamente: antibioterapia realizada, necessidade de oxigénio suplementar, uso de surfactante, tipo de ventilação (invasiva versus não invasiva), recurso a ventilação de alta frequência e ventilação com óxido nítrico.

Foi definido como SAM o desenvolvimento de sinais de dificuldade respiratória na presença de mecónio no líquido

amniótico, sem evidência de outra causa aparente.<sup>9</sup> O diagnóstico de encefalopatia hipóxico-isquémica baseou-se no Score modificado de Sarnat-Sarnat<sup>11</sup>.

Foi efectuada uma análise estatística descritiva dos parâmetros estudados e análise de qui-quadrado para a tendência da incidência de SAM ao longo dos anos analisados.

## Resultados

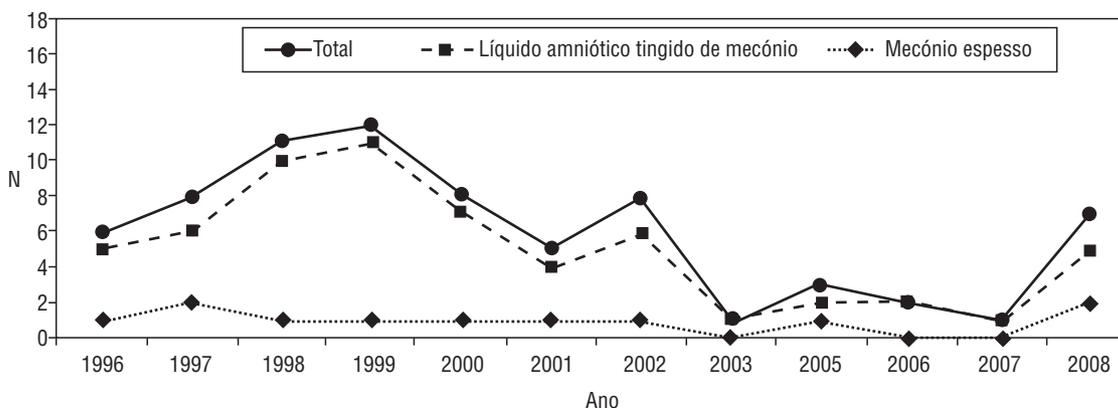
No período de tempo considerado registaram-se 33320 recém-nascidos, sendo que a SAM constituiu uma complicação do período neonatal em 72 recém-nascidos (0,22%) e foi responsável por 1,4% dos internamentos na UCIN. Ao longo deste período de 12 anos verificou-se um decréscimo progressivo do número de internamentos por SAM, à excepção do último ano (fig. 1). A análise de qui-quadrado para a tendência da incidência de SAM ao longo dos anos analisados revelou um decréscimo significativo ( $p = 0,03$ ). O número de internamentos de recém-nascidos com evidência de líquido amniótico tingido de mecónio diminuiu paralelamente ao número total de internamentos (fig. 1), mantendo-se constante o número de internamentos por mecónio espesso.

Os dados demográficos da população estudada estão representados na tabela 1.

Foi observado líquido amniótico tingido de mecónio em 61 (84,7%) casos e com mecónio espesso em 11 (15,3%).

Dos 72 recém-nascidos identificados com SAM, 11 (15,3%) nasceram assintomáticos, desenvolvendo sinais de dificuldade respiratória ao longo das primeiras horas de vida, enquanto os restantes 61 (84,7%) apresentaram ao primeiro exame objectivo, na sala de partos, sinais de dificuldade respiratória de gravidade ligeira (38,9%), moderada (23,6%) e grave (22,2%). A SAM condicionou diferentes tipos de morbidade nos casos estudados, nomeadamente: hipóxia (58,3% dos casos), necessidade de suporte ventilatório (43,1% dos recém-nascidos), acidose respiratória e/ ou metabólica (30,6%), hipertensão pulmonar (11,1%) e encefalopatia hipóxico-isquémica (29,2%) (fig. 2).

Foram observadas alterações radiológicas em 51 (63,9%) recém-nascidos: infiltrados intersticiais ( $n = 39$ ),



**Figura 1** Evolução do número de internamentos/ ano por SAM: total, com líquido amniótico tingido de mecónio e com mecónio espesso.

**Tabela 1** Dados demográficos perinatais da amostra estudada (n = 72)

Sexo		
Masculino	n = 32	(44,4%)
Feminino	n = 40	(55,6%)
Peso ao nascimento		
	Média = 3295	(± 491) gramas
Idade gestacional		
	Média = 39,5	(± 1,63) semanas
Termo		
	n = 51	(70,8%)
Pós-termo		
	n = 16	(22,2%)
Complicações gestacionais		
Pré-eclâmpsia	n = 2	(2,8%)
Oligoâmnios	n = 1	(1,4%)
Restrição Crescimento IntraUterino	n = 1	(1,4%)
Complicações durante o trabalho de parto		
Bradicardia	n = 19	(26,4%)
Taquicardia	n = 1	(1,4%)
Tipo de parto		
Eutócico	n = 14	(19,4%)
Cesariana	n = 45	(62,5%)
Ventosa	n = 13	(18,1%)
Apgar < 7 ao 1'	n = 50	(69,4%)
Apgar < 7 ao 5'	n = 17	(23,6%)
Apgar < 3 ao 1'	n = 20	(27,8%)
Apgar < 3 ao 5'	n = 1	(1,4%)
Atitude na sala de parto		
Aspiração orofaríngea	n = 23	(31,9%)
Entubação endotraqueal para aspiração seguida de extubação imediata	n = 28	(38,9%)
Entubação endotraqueal seguida de ventilação mecânica	n = 21	(29,2%)

hiperinsuflação (n = 5), pneumotórax (n = 4), condensação (n = 2) e pneumomediastino (n = 1). Não apresentavam alterações à observação da radiografia de tórax 19 (26,4%) dos 72 recém-nascidos.

Foi iniciada antibioterapia em 53 (82,8%) recém-nascidos. Dos recém-nascidos com SAM, 31 (43,1%) necessitaram de suporte ventilatório, 6 (8,3%) apenas *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) nasal, 25 (34,7%) ventilação invasiva. A terapêutica com surfactante foi utilizada em 6 (8,3%) dos recém-nascidos e o uso de óxido nítrico inalado foi necessário num caso.

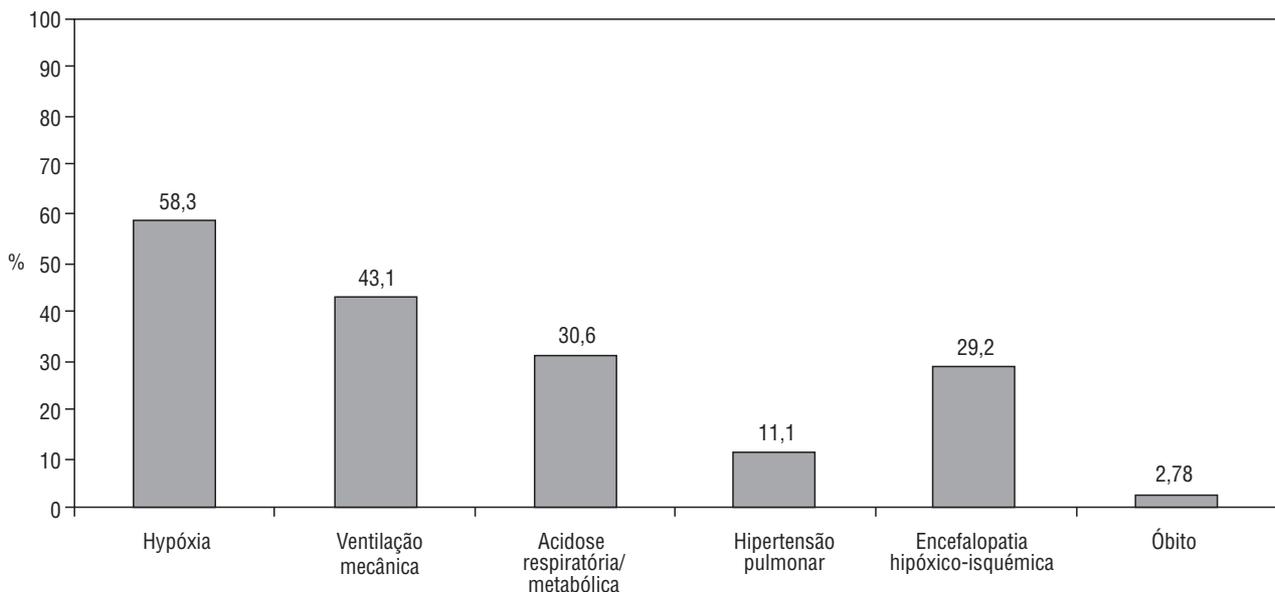
O tempo médio de internamento na UCIN foi de 7,4 dias, com uma mediana de 6 dias (1-29 dias). A taxa de mortalidade observada foi de 2,8% (n = 2).

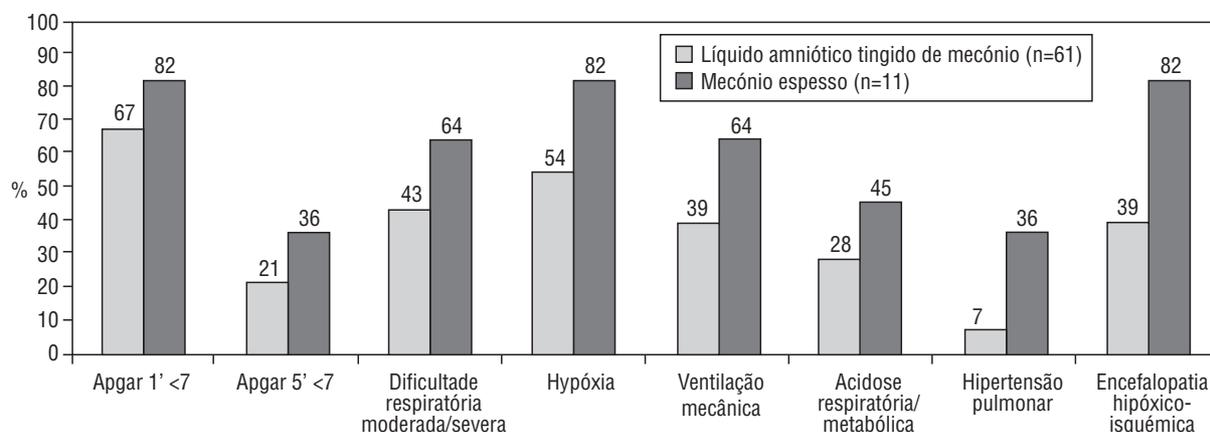
Comparando o grupo de doentes com líquido amniótico tingido de mecónio com o grupo com mecónio espesso, observou-se maior morbidade no segundo grupo (fig. 3). Constatou-se ainda um óbito em cada um dos referidos grupos.

## Discussão

A SAM tem por base o bloqueio das vias respiratórias pelo mecónio aspirado, dificultando a ventilação e troca de gases respiratórios, a disfunção do surfactante com diminuição da *compliance* pulmonar, a inflamação da mucosa da árvore respiratória com potencial pneumonia química e a hipertensão pulmonar<sup>4,7,10</sup>.

Na população analisada de 72 recém-nascidos (2,2/ 1000 nados-vivos) a SAM constituiu uma complicação do período neonatal e foi responsável por 1,4% dos internamentos na UCIN. Ao longo deste período de 12 anos verificou-se um decréscimo progressivo do número de internamentos na UCIN por SAM, em relação com a melhoria progressiva dos cuidados obstétricos e peri-natais e com a mudança de práticas clínicas na sala de partos perante evidência de mecónio. Concomitantemente com a diminuição do número total de internamentos por SAM,

**Figura 2** Morbidade e mortalidade associadas à SAM na população estudada (n = 72)



**Figura 3** Comparação da morbidade entre o grupo de recém-nascidos com líquido amniótico tingido de mecônio e o grupo com mecônio espesso.

observou-se a diminuição do número de internamentos associados a líquido meconial tingido de mecônio, no entanto, mantendo-se idêntica a prevalência do número de internamentos de recém-nascidos com evidência de mecônio espesso. Estes dados reflectem a mudança de atitudes na sala de partos, com realização de medidas de reanimação apenas nos recém-nascidos com compromisso da vitalidade no momento do parto.

Uma das limitações deste estudo, que advém do facto deste ser retrospectivo, está no desconhecimento do número de partos com evidência de mecônio no líquido amniótico, mas sem SAM.

A SAM tem sido descrita em associação ao sofrimento fetal (sugerido quer por irregularidades de frequência cardíaca fetal quer pelo baixo Índice de Apgar)<sup>12,13</sup>, ao tempo de gestação superior a 40 semanas, ao parto por cesariana e à raça negra<sup>4</sup>. Tal como descrito em diferentes estudos que tentam abordar os factores de risco para SAM, observou-se nesta população uma elevada percentagem de gestações pós-termo (22,2%), de sinais de sofrimento fetal durante o trabalho de parto (27%) e de recém-nascidos com índice de Apgar inferior a 7 ao primeiro minuto (70,3%). Alguns estudos têm sugerido um decréscimo de cerca de quatro vezes na incidência de SAM com a diminuição dos partos pós-termo<sup>10</sup>. A monitorização fetal é fundamental, tal como a rápida intervenção obstétrica perante evidência de sofrimento fetal. Neste contexto, a pulsoximetria fetal constitui uma nova modalidade de vigilância fetal pré-parto.

O estudo imagiológico confirma o diagnóstico de SAM e revela habitualmente um infiltrado intersticial difuso que alterna com áreas de hiperinsuflação torácica<sup>4,10</sup>. Os recém-nascidos com doença severa podem apresentar imagens de condensação ou atelectasia, sugeridas como indicadores de mau prognóstico, e cerca de 15-33% dos casos desenvolvem complicações como pneumotórax, pneumomediastino ou enfisema pulmonar<sup>4,10</sup>. A população estudada corrobora os achados imagiológicos descritos na literatura.

Cerca de um terço dos recém-nascidos com SAM necessita de suporte ventilatório e por vezes ventilação de alta-frequência, uso de óxido nítrico, administração de

surfactante ou recurso à oxigenação membranar extracorporal (ECMO)<sup>3,4,13</sup>. Na população estudada, a terapêutica do SAM baseou-se essencialmente na antibioterapia e no uso de suporte ventilatório quando justificado: 58,3% dos recém-nascidos desenvolveram hipóxia e 85% apresentaram sinais de dificuldade respiratória, sendo necessário recorrer à ventilação mecânica em 43,1% dos casos.

Na sala de partos, em 28 (38,9%) recém-nascidos foi realizada entubação para aspiração de mecônio traqueal seguida de extubação imediata, enquanto que em 21 (29,2%) foi realizada entubação seguida de suporte de ventilação mecânica. No decurso do internamento na unidade de cuidados intensivos neonatais, foi necessário instituir suporte ventilatório em 10 recém-nascidos inicialmente em ventilação espontânea. Do total de 31 (43,1%) casos, a ventilação mecânica consistiu em apenas CPAP nasal em 6 (8,3%) casos e ventilação invasiva convencional em 25 (34,7%) recém-nascidos. A ventilação mecânica convencional foi considerada perante a necessidade de uma concentração de oxigénio suplementar superior a 70% evidência de apneias ou acidose respiratória. Não foi necessário recorrer ao uso de ventilação de alta-frequência em qualquer dos casos.

O recurso a surfactante verificou-se apenas em dois casos e a óxido nítrico num. Vários estudos têm descrito que o uso de surfactante nas primeiras seis horas de vida pode melhorar a oxigenação e assim diminuir a morbidade pulmonar<sup>10,14</sup>. De facto, num recém-nascido com SAM, o surfactante endógeno é inativado pelo mecônio, daí resultando áreas atelectásicas, diminuição do volume e compliance pulmonar e compromisso da oxigenação. O óxido nítrico inalado, vasodilatador pulmonar selectivo, foi utilizado num recém-nascido com apresentação imediata de sinais evidentes de dificuldade respiratória, hipóxia e hipotonia e que desenvolveu hipertensão pulmonar grave. A SAM constitui uma entidade que pode condicionar morbidade e mortalidade significativas, exigindo opções terapêuticas que não estão disponíveis, nomeadamente a ECMO.

Apesar da terapêutica instituída, foi significativa a morbidade neste grupo de recém-nascidos, sendo a hipóxia (58,3% dos casos) a complicação mais frequente. Realçam-se

ainda a necessidade de suporte ventilatório (durante as manobras de reanimação) (43,1% dos recém-nascidos), a acidose metabólica (30,6%), a hipertensão pulmonar (11,1%) e a encefalopatia hipóxico-isquêmica (29,2%).

A taxa de mortalidade observada (2,8%) foi inferior à descrita na literatura, dado que poderá estar subvalorizado pela reduzida dimensão da amostra deste trabalho. Estudos que relatam a experiência de diferentes centros têm apresentado taxas de mortalidade variáveis entre 5% e 37%<sup>7,8</sup>. Os dois óbitos observados ocorreram respectivamente em 2001 e 2003, ambos nas primeiras 48h de vida. Tal como descrito na literatura, as mortes estiveram associadas a complicações respiratórias e desenvolvimento de hipertensão pulmonar: um dos recém-nascidos teve como complicação um pneumotórax hipertensivo, o outro um infiltrado intersticial pulmonar difuso associado a hipertensão pulmonar grave.

## Conclusão

O número de internamentos na UCIN por SAM tem vindo a diminuir à custa do decréscimo dos internamentos de recém-nascidos com líquido amniótico tingido de mecónio, mantendo-se constante o número de internamentos por mecónio espesso.

A existência de líquido amniótico com mecónio, sinais de sofrimento fetal durante o trabalho de parto e um Índice de Apgar < 7 ao 1.<sup>o</sup> minuto, parecem estar associados à SAM.

Apesar das opções terapêuticas existentes em grande parte das unidades de cuidados neonatais, a SAM continua a ser responsável por morbilidade e mortalidade significativas.

A monitorização perinatal de recém-nascidos de alto risco, ou seja, com evidência de mecónio no líquido amniótico, a atempada opção por cesariana perante evidência de sinais de sofrimento fetal, a diminuição do número de gestações pós-termo e a entubação endotraqueal para aspiração de mecónio e instituição de medidas de reanimação aos recém-nascidos com diminuição da vitalidade e depressão cardio-respiratória, constituem medidas importantes para a redução da incidência de SAM e morbi-mortalidade associada.

## Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## Bibliografia

1. Hermansen C, Lorah K. Respiratory Distress in the Newborn. *Am Fam Physician* 2007;76:987-94.
2. Keenan W. Recommendations for Management of the Child Born Through Meconium-Stained Amniotic Fluid. *Pediatrics* 2004;113:133-4.
3. Bhutani VK. Developing a systems approach to prevent meconium aspiration syndrome: lessons learned from multinational studies. *J Perinatol* 2008;28:S30-5.
4. Dargaville P, Copnell B. The Epidemiology of Meconium Aspiration Syndrome: Incidence, Risk Factors, Therapies and Outcome. *Pediatrics* 2006;117:1712-21.
5. Beligere N, Rao R. Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: report of a study and literature review. *J Perinatol* 2008;28:S93-101.
6. Singh BS, Clark FH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol* 2009;29:497-503.
7. Carbine D, Serwint J. Meconium aspiration. *Pediatr Rev* 2008;29:212-3.
8. Velaphi S, Kwawegen AV. Meconium aspiration syndrome requiring assisted ventilation: perspective in a setting with limited resources. *J Perinatol* 2008;28:S36-42.
9. Fanaroff AA. Meconium aspiration syndrome: historical aspects. *J Perinatol* 2008;28:S3-7.
10. Kamat M, Wu S-Y, Yeh TF. Meconium aspiration syndrome – pathogenesis and current management. *Neonatology Today* 2009;4:1-8.
11. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
12. Liu WF, Harrington T. Delivery room risk factors for meconium aspiration syndrome. *Am J Perinatol* 2002;19:367-78.
13. Goldsmith JP. Continuous positive airway pressure and conventional mechanical ventilation in the treatment of meconium aspiration syndrome. *J Perinatol* 2008;28:S49-55.
14. Engle WA and the Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008;121:419-32.