



RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

CASO INTERATIVO

Um caso de angústia respiratória neonatal

A case of neonatal respiratory distress

Anniele Medeiros Costa¹, Déborah Aragão Barroso de Pinho², José Roberto Ramos³

Coordenadoras: Sandra Mara Amaral⁴, Patrícia F. Barreto M. Costa⁵

Gestante de 38 anos, em acompanhamento pré-natal para gravidez gemelar, apresentou hipertensão arterial na gestação a partir das 24 semanas e disúria dois dias antes do início do trabalho de parto. Chegou à maternidade referindo dor em baixo ventre e perda de líquido. Após exames, constatada ruptura de membrana amniótica, sendo hospitalizada e prescritos corticoide, antibiótico e anti-hipertensivo endovenosos. Após 2 horas, encaminhada ao centro cirúrgico.

Recém-nascido de parto cesariana, segundo gemelar, prematuro de 28 semanas de idade gestacional pelo método de Ballard, peso de nascimento de 865 gramas, Apgar 6/8, líquido amniótico claro e bolsa rota no ato. Na sala de parto, já apresentava desconforto respiratório com cianose central, necessitando de ventilação com pressão positiva utilizando bolsa-valva-máscara e oxigênio inalatório. Foi necessária intubação orotraqueal ainda na sala de parto e encaminhado à UTI neonatal.

Na admissão, apresentava-se com desconforto respiratório grave e radiografia de tórax (Figura 1) evidenciava hipotransparência difusa bilateral. No exame físico, entrada de ar diminuída bilateralmente. Frequência respiratória de 78 irpm, retrações subcostais e de fúrcula esternal presente. Frequência cardíaca de 158 bpm e ausculta cardíaca normal.

Colocado em incubadora aquecida e umidificada, acoplado a ventilação mecânica com fração inspirada de oxigênio de 70% para manter saturação de hemoglobina de 90%, pressão inspiratória de 23 cmH₂O, pressão expiratória de 5 cmH₂O frequência de 50 irpm; realizado cateterismo umbilical arterial e venoso e medidas de suporte hemodinâmico.



Figura 1. Radiografia simples de tórax na admissão na UTI Neonatal.

1. Em relação ao caso apresentado, é correto:
 - a) A administração de corticoide feita no pré-parto foi eficaz em reduzir a morbidade da doença respiratória ao nascimento.
 - b) A doença pulmonar ao nascimento pode ser justificada pela prematuridade, não sendo recomendado, portanto, o início de antibiótico na UTI.
 - c) Neste caso, a terapia de reposição com surfactante poderia ter sido iniciada na sala de parto, mesmo antes da confirmação radiológica da síndrome de angústia respiratória do recém-nascido (SAR).

¹ Tecnologista do laboratório de função pulmonar neonatal - IFF/Fiocruz. Doutoranda do Programa de Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher - IFF/Fiocruz.

² Pediatria e Pneumologia Pediátrica IFF. Mestranda do Programa de Pesquisa Clínica Aplicada a Saúde da Criança e da Mulher do IFF.

³ Neonatologista. Chefe do setor de avaliação de função pulmonar do IFF/Fiocruz.

⁴ Médica pediatra. Servidora aposentada do Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ.

⁵ Professora Assistente em Pneumologia Pediátrica UNIRIO. Médica do Setor de Pneumologia do Instituto Nacional da saúde da Mulher, Criança e Adolescente.

Endereço para correspondência:

Anniele Medeiros Costa.

Av. Rui Barbosa, nº 716, Flamengo. Rio de Janeiro - RJ. Brasil. CEP: 22250-020.

- d) A técnica de INSURE somente é aplicada em casos de desconforto respiratório leve que não necessitaram de intubação orotraqueal.
- e) A cobertura antibiótica neste caso deve privilegiar espectro para bactérias Gram negativas e fungos.
- A administração de corticoide pré-natal a mulheres com expectativa de parto prematuro reduz o risco de morte neonatal e o uso de um curso único não está associado a efeito fetal ou materno adverso¹.
 - É recomendada a administração do corticoide para todas as gestações com ameaça de parto prematuro e idade gestacional inferior a 34 semanas.
 - O intervalo ideal entre o tratamento e o parto é de mais de 24 horas e menos de sete dias¹.
 - Nos casos de síndrome de angústia respiratória do recém-nascido (SAR) grave, a possibilidade de infecção deve ser considerada e a cobertura antibiótica se justifica.
 - A pneumonia neonatal é uma causa conhecida de angústia respiratória. Pode ser de início precoce, manifestando-se geralmente nas primeiras 72h ou de início tardio. Em ambas as formas, as bactérias são os principais agentes etiológicos, entre os quais podemos citar o *Streptococcus* do grupo B e bactérias gram negativas.
 - Bebês com SAR devem receber terapia de resgate com surfactante exógeno. Recém-nascidos prematuros extremos de mães que não receberam esteroide antenatal ou aqueles que necessitaram intubação orotraqueal na reanimação podem receber a primeira dose ainda na sala de parto¹.
 - Considerar a técnica INSURE para recém-nascidos mais maduros após a oferta de surfactante. INTubar - SURfactante - Extubar para CPAP. Esta medida é eficaz em reduzir complicações relacionadas à ventilação mecânica e displasia broncopulmonar¹.
2. Qual afirmativa referente aos prematuros tardios está correta?
- a) São aqueles que nascem entre 32 semanas e 36 6/7 semanas de gestação.
 - b) Apresentam episódios de apneia com frequência similar à observada nos recém-nascidos a termo.
 - c) Apresentam as mesmas características quantitativas e funcionais do tecido adiposo que os recém-natos a termo.
 - d) Apresentam maior risco de morbidade neonatal como, por exemplo, dificuldades alimentares, hipoglicemia e icterícia que os recém-nascidos a termo.
 - e) Apresentam condições similares às dos recém-natos a termo no que se refere à absorção de líquido intrapulmonar, produção de surfactante e trocas gasosas.
- O termo prematuro tardio é usado para designar os bebês que nascem entre 34 e 36 6/7 semanas de gestação. Embora habitualmente considerados relativamente maduros, apresentam maior risco de morbidade e de mortalidade neonatal que os recém-nascidos a termo².
 - Apresentam episódios de apneia com uma frequência maior que a observada nos RN a termo. Essa predisposição está relacionada a vários fatores como susceptibilidade à depressão respiratória por hipóxia, quimiossensibilidade central diminuída ao dióxido de carbono, imaturidade dos receptores pulmonares irritativos e tônus diminuído da musculatura dilatadora das vias aéreas².
 - Comparados aos RN a termo, os prematuros tardios têm menos tecido adiposo branco para isolamento térmico e não geram calor a partir do tecido adiposo marrom de forma tão eficaz. Esses prematuros são propensos à instabilidade térmica.
 - A estrutura pulmonar imatura se traduz funcionalmente por retardo na absorção de líquido pulmonar, insuficiência de surfactante e troca gasosa ineficiente.
3. A principal causa de angústia respiratória num neonato a termo é:
- a) Síndrome da angústia respiratória.
 - b) Taquipneia transitória do recém-nascido.
 - c) Discinesia ciliar primária.
 - d) Defeitos genéticos do surfactante.
 - e) Pneumonia por *Streptococcus* do grupo B.
- A taquipneia transitória do RN (TTN) é a principal causa de angústia respiratória no neonato a termo. O pulmão fetal secreta líquido, que é importante para o crescimento e desenvolvimento pulmonar. Hormônios neuroendócrinos estimulam a reabsorção desse fluido após o nascimento e um retardo nesse processo causa a TTN. O principal fator de risco é a cesariana eletiva. Outros fatores de risco incluem o sexo masculino, ocorrência do parto antes de 38 semanas de idade gestacional, baixo peso, macrosomia e doenças maternas como diabetes gestacional e asma³.
 - Embora a síndrome de angústia respiratória do recém-nascido (SAR), também chamada de doença da membrana hialina, possa ocorrer em RN a termo, é uma doença frequentemente associada à prematuridade. Decorre da produção insuficiente de surfactante e, geralmente, se manifesta nas primeiras 4-6h de vida.
 - A discinesia ciliar primária é uma condição rara decorrente de alterações estruturais ou funcionais congênitas ciliares. Esse diagnóstico deve ser considerado em crianças com angústia respiratória neonatal inexplicada, tosse produtiva persistente, infecções respiratórias recorrentes e otite média crônica⁴.

- Os defeitos genéticos do surfactante são raros e podem se manifestar como insuficiência respiratória no período neonatal ou como doença pulmonar intersticial crônica em lactentes, crianças e adultos. A resposta ao surfactante exógeno é variável e transitória e, em alguns casos, o transplante pulmonar está indicado.
4. A síndrome de aspiração meconial é uma das 4 principais causas de sofrimento respiratório no recém-nascido. Entre os fatores de risco, podemos citar:
- a) Sexo feminino.
 - b) Raça caucasiana.
 - c) Polidramnia.
 - d) Prematuridade.
 - e) Sofrimento fetal.
- O líquido amniótico tinto de mecônio ocorre em 5 a 30% dos partos a termo ou pos-termo, dos quais somente 2-10% desenvolverão a síndrome de aspiração meconial¹.
 - O sexo masculino é considerado como um dos fatores de risco.
 - A etnia materna também parece ser um fator importante, sendo o risco maior para os negros americanos e africanos.
 - Outro fator de risco é a oligodramnia.
 - A passagem de mecônio para o líquido amniótico é rara antes de 36 semanas de idade gestacional e a síndrome de aspiração meconial é essencialmente uma doença de pós-maturos e recém-nascidos a termo. A presença de líquido amniótico tinto de mecônio numa gestação pre-termo levanta a suspeita de causa infecciosa, principalmente devido à *Listeria*.
 - O sofrimento fetal e baixos índices de Apgar também são fatores de risco.
5. Outra causa de sofrimento respiratório neonatal é o pneumotórax. Qual das afirmativas é verdadeira?
- a) A maioria dos casos decorre de pneumotórax espontâneo.
 - b) O risco de pneumotórax espontâneo está aumentado nos pós-maturos.
 - c) Pode ser diagnosticado inicialmente com transiluminação torácica com fibra óptica.
 - d) O pneumotórax secundário é uma condição grave, necessitando de tratamento cirúrgico.
 - e) Cerca de 10% dos pacientes com pneumotórax espontâneo são assintomáticos.
- O pneumotórax é uma causa menos frequente de sofrimento respiratório neonatal.
 - Pode ser diagnosticado inicialmente por transiluminação torácica com fibra óptica, mas a radiografia de tórax é necessária para confirmar e investigar condições subjacentes.

- Em geral, é secundário a uma condição subjacente como pneumonia, aspiração meconial, anomalias congênitas ou a manobras ventilatórias.
- Cerca de 1% dos casos ocorre espontaneamente e, destes, somente 10% serão sintomáticos.
- O tratamento depende da condição do paciente e da gravidade. Pneumotórax de pequeno volume pode ser tratado de forma conservadora, especialmente se o paciente estiver assintomático. Entretanto, pacientes com pneumotórax de grande volume e sintomáticos devem ser tratados cirurgicamente. Pneumotórax hipertensivo necessita de descompressão urgente com toracocentese.

O recém-nascido permaneceu 5 meses hospitalizado e apresentou neste período como complicações: sepsis neonatal, enterocolite necrotizante, necessidade de nutrição parenteral e ventilação mecânica prolongadas, diagnóstico de persistência do canal arterial com repercussão hemodinâmica. Tratado cirurgicamente. Permaneceu com desconforto respiratório e necessidades de oxigênio inalatório sob forma de CPAP nasal até 65 dias e após sob forma de cateter nasolabial.

O acompanhamento neurológico e oftalmológico evidenciou retinopatia da prematuridade e encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada. Realizou, ainda internado, tomografia computadorizada de tórax e avaliação da função pulmonar (Tabela 1). A prova de função pulmonar revelou volume corrente reduzido, complacência pulmonar reduzida e resistência pulmonar muito aumentada em relação à idade. Na alta, foram mantidos o tratamento broncodilatador com salbutamol spray aerossol oral 100 mcg/dose regular, corticoide inalatório na dose de 200 mcg/dia, suporte nutricional e imunizações específicas.

Tabela 1. Avaliação de função pulmonar realizada aos 8 meses e 9 meses de idade cronológica.

Parâmetros	8 meses	9 meses
Volume corrente (VC)	17	-
VC/Kg	5,34	7,1
Resistência Pulmonar (cmH ₂ O ml/s)	170	192
Complacência pulmonar/Kg (ml/cmH ₂ O/Kg)	0,34	0,41

6. No caso em questão, observamos a evolução para disfunção ventilatória crônica com necessidade de oxigênio suplementar. É correto neste caso:
 - a) Prematuridade, uso inadequado de corticoide antenatal, infecção neonatal grave e hiperfluxo pulmonar são fatores de risco para displasia broncopulmonar (DBP).
 - b) Da mesma forma que a retinopatia da prematuridade e asfixia, a displasia broncopulmonar não é considerada importante causa de comprometimento do crescimento somático e neurológico.

- c) As infecções respiratórias são frequentes no primeiro ano de vida, entretanto, a função pulmonar não permanece alterada nestes pacientes no acompanhamento a longo prazo.
- d) Somente a presença de alterações radiológicas é diagnóstica de DBP.
- e) No caso das imunizações específicas, é recomendável para este grupo de pacientes a profilaxia contra a infecção pelo vírus sincicial respiratório até os 3 anos - 1 dose anual.
- A displasia broncopulmonar tem sido descrita como a maior causa de doença pulmonar crônica em lactentes e representa o extremo do espectro do dano pulmonar induzido pela prematuridade e pelos eventos ante e pós-natais, levando a diferentes padrões de remodelamento pulmonar no pulmão imaturo⁵⁻⁷.
 - A DBP deve ser considerada em neonatos prematuros dependentes de oxigênio em concentrações acima de 21% por um período maior ou igual a 28 dias. De acordo com a idade gestacional ao nascimento, o paciente deve ser submetido à reavaliação e à determinação da gravidade⁵.
 - Estudos identificaram fatores relacionados ao risco da doença. Fatores endógenos, como prematuridade, extremo baixo peso, sexo masculino, e outros relacionados ao período perinatal, como ausência de uso de corticoide antenatal, asfixia perinatal, corioamnionite e hiperfluxo pulmonar, são frequentes^{6,8}.
 - Juntamente com a retinopatia da prematuridade e asfixia perinatal, a DBP é importante fator de risco para o comprometimento do desenvolvimento somático e neurológico.
 - O diagnóstico de DBP se baseia em características clínicas. A radiologia e estudo da função pulmonar auxiliam no seguimento destes pacientes e na avaliação de casos não usuais em que diagnóstico diferencial com outras doenças se faz necessário^{8,9}.
 - O manuseio da DBP representa um desafio e consiste em minimizar a agressão pulmonar, reduzir a inflamação e facilitar o crescimento pulmonar. O acompanhamento exige uma equipe multidisciplinar, em virtude da complexidade da doença do ponto de vista clínico, social e psicológico^{8,9}.
 - Infecções recorrentes contribuem para a alta taxa de re-hospitalização em crianças com DBP. O vírus respiratório sincicial (VRS) e outros agentes têm sido relatados. O calendário de imunizações do prematuro contempla a vacina contra influenza e o anticorpo monoclonal específico para VRS. Esse último é recomendado até os 2 anos de idade cronológica, em 5 doses - 1 vez ao mês no período de sazonalidade do vírus de acordo com recomendações da SBP¹⁰.
7. Qual dessas alterações funcionais é observada nos lactentes com displasia broncopulmonar grave?
- a) Aumento da resistência pulmonar.
 - b) Aumento da capacidade residual funcional.
 - c) Aumento da complacência pulmonar.
 - d) Diminuição do espaço morto.
 - e) Diminuição da constante de tempo.
8. Sobre o resultado do segundo exame de função pulmonar, podemos afirmar que:
- a) O volume corrente normalizou, portanto, podemos descartar a evolução grave da doença.
 - b) A resistência pulmonar continua bastante elevada, inclusive é maior que no primeiro exame. O uso de broncodilator não está sendo eficaz.
 - c) A complacência pulmonar corrigida, pelo peso corporal, normaliza em torno dos 6 meses de idade gestacional corrigida na maioria dos lactentes que tiveram diagnóstico de displasia broncopulmonar.
 - d) As alterações de função pulmonar permaneceram, pois o intervalo de avaliação foi curto. Estudos a longo prazo identificariam a normalização no caso da DBP.
 - e) A correlação entre as alterações funcionais sempre se correlaciona com as alterações estruturais observadas na tomografia de tórax.
- Os lactentes com displasia pulmonar grave apresentam aumento da resistência das vias aéreas. Esse aumento se deve à hiperplasia da mucosa, à traqueomalácia/broncomalácia, resultando em aumento da constante de tempo e do espaço morto⁵⁻⁷.
 - A constante de tempo é a medida resultante do produto da resistência das vias aéreas pela complacência pulmonar e traduz o tempo necessário para que o pulmão esvazie 63% do seu volume. Como a lesão da DBP é heterogênea nas diferentes regiões do pulmão, a constante de tempo também é variável. Isso explica a concomitância de áreas de hiperinsuflação e atelectasias e o desequilíbrio ventilação-perfusão.
 - O fato de ter um volume corrente normal, não significa que não há comprometimento importante da mecânica pulmonar. As evidências científicas demonstram que os valores de mecânica pulmonar são diretamente proporcionais à idade gestacional e que nascer antes do tempo previsto pode ocasionar alterações pulmonares importantes, mesmo quando não há doença respiratória diagnosticada.
 - Os bebês que nascem muito prematuros possuem alvéolos em menor número, e compensam o volume corrente aumentando seu tamanho, portanto, é possível encontrar valores de volume corrente corrigido pelo peso corporal, dentro da normalidade, mesmo em doença respiratória grave nesta população.

- A resistência pulmonar não foi avaliada após a realização de um teste broncodilatador, portanto, não é possível afirmar que o mesmo não é eficaz.
 - As alterações do sistema respiratório adquiridas no período neonatal, em função do uso excessivo do oxigênio, podem ser permanentes e os dados atuais sugerem que pelo menos até os 2 anos de vida estes bebês não conseguem fazer o *catch up* de sua função pulmonar tal como se observa na recuperação de seu peso, estatura e perímetro cefálico.
9. Com relação à administração antenatal de corticosteroides na gestante com possibilidade de parto prematuro, podemos afirmar:
 - a) Que reduzem a incidência da síndrome de angústia respiratória e da displasia broncopulmonar.
 - b) Que é preconizada a aplicação de múltiplos cursos.
 - c) Que o corticosteroide indicado é a dexametasona.
 - d) Que deve ser aplicado entre 1 e 7 dias antes do parto.
 - e) Que a betametasona não está indicada pelos efeitos colaterais neurológicos.
 - Os corticoides administrados no período pré-natal promovem maturação do sistema de surfactante e reduzem a incidência e gravidade da SARI, mas não a incidência de displasia broncopulmonar. Isso pode ser devido à maior sobrevivência de crianças mais imaturas em risco de DBP¹¹.
 - Um único curso de corticosteroide antenatal deve ser oferecido a todas as gestantes com ameaça de parto prematuro de 23 semanas até 34 semanas completas de gestação. Um segundo curso pode ser administrado (consenso europeu¹).
 - Uma recente revisão Cochrane mostrou que múltiplos cursos de corticosteroides administrados na gestante reduziram a incidência de SARI, mas sem qualquer melhora na DBP¹¹.
 10. Segundo o último consenso europeu de manejo da síndrome de angústia respiratória neonatal (2013) em prematuros, a saturação de oxigênio deve ser mantida:
 - a) Acima de 95%.
 - b) Entre 90 e 95%.
 - c) Entre 85 e 90%.
 - d) Entre 90 e 100%.
 - e) Entre 85 e 89%.
 - A exposição excessiva ao oxigênio está ligada ao desenvolvimento de retinopatia da prematuridade e à displasia broncopulmonar. Flutuações na saturação de oxigênio também têm sido associadas à incidência aumentada de retinopatia da prematuridade¹.
 - Até que mais dados sejam obtidos, a saturação de oxigênio, de acordo com esse consenso, deve ser mantida entre 90 e 95%¹.
 11. No que concerne às recomendações do último consenso europeu para manejo de prematuros com angústia respiratória neonatal, pode-se afirmar:
 - a) Os surfactantes sintéticos são preferidos em relação aos surfactantes naturais.
 - b) A administração de surfactante profilática ou de resgate aumenta a incidência de pneumotórax.
 - c) Geralmente, o surfactante deve ser administrado aos prematuros na sala de parto.
 - d) As doses de 100 mg e 200 mg de alfa poractante e de 100 mg de beractanto são de eficácia equivalente.
 - e) Prematuros com idade inferior a 26 semanas de gestação e DMH devem receber uma dose precoce de surfactante quando necessitam de uma $FiO_2 > 0,3$.
 - Até a data atual, preferem-se os surfactantes de origem natural. Os sintéticos de nova geração, contendo análogos proteicos do surfactante, parecem ser superiores aos antigos sintéticos e estão sob avaliação em ensaios clínicos¹.
 - A administração profilática ou de resgate em bebês com membrana hialina ou em risco de desenvolver a doença diminui o risco de pneumotórax e de morte no período neonatal¹.
 - Há ocasiões em que se indica a administração de surfactante na sala de parto como, por exemplo, no caso de prematuros extremos cujas mães não receberam esteroides no período antenatal ou nos que requerem intubação para serem estabilizados¹.
 - O consenso europeu recomenda a dose inicial de 200 mg de alfa poractante, que parece mais eficaz que 100 mg da mesma substância e que 100 mg de beractanto.
 - Os bebês com DMH devem receber surfactante precocemente¹.
 - Um protocolo recomenda a terapia para prematuros com idade inferior a 26 semanas que precisam de FiO_2 maior que 0,30 e para os RN > 26 semanas de gestação que necessitam de $FiO_2 > 0,49$ ¹.
 - Uma segunda e algumas vezes uma terceira dose de surfactante devem ser administradas se há indícios de desenvolvimento de DMH.

REFERÊNCIAS

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000349928>
2. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120(6):1390-401. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2952>
3. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(1):29-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2012.02.002>
4. Hosie P, Fitzgerald DA, Jaffe A, Berman CS, Morgan L. *J Paediatr Child Health*. 2014 Jun 18. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.12628>

-
5. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA, Ranade DJ, Abman SH, Mourani PM. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J Pediatr*. 2010;157(2):209-214.e1. PMID: 20338574
 6. Mourani PM, Sontag MK, Kerby GS. Persistent impairment of lung function during infancy correlates with the severity of bronchopulmonary dysplasia at diagnosis. Presented at the 2010 American Thoracic Society International Conference, New Orleans, May 14-19, 2010.
 7. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-68. PMID: 5334613 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
 8. Costa PFBM. Displasia Broncopulmonar. *Pulmão RJ*. 2013;22(3):37-42.
 9. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9. PMID: 11401896 DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
 10. Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretrizes Nacionais para o diagnóstico, Tratamento e prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2011.
 11. Jains D, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: clinical perspective. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):134-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.23229>