

DIPARTIMENTO RIPRODUZIONE E ACCRESCIMENTO
U.O. GINECOLOGIA E OSTETRICIA
DIR. PROF. P.GRECO

IL PARTO PRETERMINE

Dott.ssa Rosita Verteramo

GESTIONE DEL PARTO PRETERMINE

FONDAZIONE CONFALONIERI RAGONESE
SU MANDATO SIGO, AOGOI, AGUI

LINEE GUIDA



Popolazione della linea guida

La linea guida interessa le donne con gravidanza singola

- a rischio di parto pretermine in quanto hanno una anamnesi positiva per parto spontaneo pretermine, rottura pretermine delle membrane, precedenti aborti nel 2° trimestre, traumi cervicali (conizzazione, diatermocoagulazione profonda, loop estese)

- • considerate a rischio di parto pretermine per una lunghezza cervicale corta identificata con l'ecografia e/o per protrusione del sacco amniotico

- • con rottura pretermine delle membrane

- • con minaccia di parto prematuro

- • con travaglio pretermine spontaneo.

- Da questa linea guida sono state escluse le donne con gravidanza gemellare e le donne la cui gravidanza è stata interrotta terapeuticamente < 37 settimane per complicanze della gravidanza, in assenza di minaccia di parto prematuro (prematuroità iatrogena)

Definizione prematurità

Si definisce pretermine un parto che avviene prima della 37a settimana di gestazione.

- In circa il 50% dei casi il travaglio insorge spontaneamente con contrazioni e modificazioni della cervice a membrane integre, nel 30% dopo una rottura prematura delle membrane (pPROM), nel 20% dei casi viene indotto quando per una patologia materna (pre-eclampsia) e/o fetale (difetto/arresto di crescita) o per una condizione ostetrica (distacco di placenta, placenta previa, morte endouterina del feto) la prosecuzione della gravidanza comporta un rischio non accettabile sia per la madre e/o per il bambino.

La prematurità in relazione alle differenti complicanze e implicazioni prognostiche viene divisa in: _____

- Pretermine tardivo (Late Preterm): 34-36.6 settimane
- Pretermine moderato (Moderate Preterm): 32- 33.6 settimane

- ● Basso pretermine (Low Preterm): 28-31.6 settimane

- ● Estremamente basso pretermine (Very-Low Preterm): < 28 settimane

- Il limite inferiore dei very low preterm che distingue il neonato pretermine dall'aborto varia nelle diverse Nazioni in funzione della legislazione vigente.

- Dimensione del problema

Nei paesi ad alto reddito, fra i due terzi e i tre quarti dei decessi neonatali si verifica nel 6-11% dei bambini nati vivi prima di 37 settimane (dati da EURO-PERISTAT 2008).

- I bambini nati prima della 32^a settimana di gestazione sono a rischio particolarmente elevato di esiti avversi, con tassi di mortalità infantile intorno al 10-15% e di paralisi cerebrale al 5-10%, ma anche i neonati tra 32 e 36 settimane di gestazione hanno peggiori esiti alla nascita e nell'infanzia dei neonati a termine.

- Essere nato pretermine predispone inoltre i neonati ad un maggior rischio di mortalità prematura a distanza e di sviluppare malattie croniche.

Tabella. Considerazioni sintetiche sui principali fattori di rischio nelle gravidanze singole

Età materna	<ul style="list-style-type: none">- Le donne < 18 anni e > 40 anni hanno un rischio più elevato di PPT (OR 1.5-2)- L'associazione tra l'età materna e il rischio di PPT non è consistente tra gruppi etnici
Etnia	<ul style="list-style-type: none">- La popolazione nera ha un rischio consistentemente più alto rispetto a quella bianca (OR 2)- La disparità nelle percentuali di incidenza tra la popolazione bianca e quella nera non è sostanzialmente variata nel tempo- Le cause di tali differenze genetiche non sono del tutto chiare; i fattori genetici si intrecciano con quelli ambientali
Immigrazione	<ul style="list-style-type: none">- Esistono differenze di esiti della gravidanza (incluso il PPT) tra le donne immigrate e le donne autoctone, anche dopo l'aggiustamento di eventuali fattori confondenti (socioeconomici, biologici)- L'universalità di tale parametro è difficile da valutare a causa dei differenti contesti di immigrazione- L'outcome della gravidanza (incluso il PPT) nelle donne immigrate varia a seconda dei Paesi e delle popolazioni migranti
Povertà	<ul style="list-style-type: none">- Le disparità socioeconomiche sono associate con molti altri fattori, inclusi l'educazione, lo stato di nutrizione materna, il fumo, il consumo di droghe, l'impiego, le infezioni, lo stress- All'interno dei Paesi industrializzati, il PPT è notevolmente più frequente tra le donne socialmente svantaggiate
Educazione	<ul style="list-style-type: none">- Il disagio sociale, se definito dal tipo di impiego, dal reddito o dal livello di istruzione, è associato ad un aumentato rischio di PPT; le ragioni di tale trend sono poco chiare- I fattori socioeconomici, da soli, non spiegano le differenze di percentuali di PPT tra le diverse etnie

(segue)

Tabella. (continua)

Stato civile	<ul style="list-style-type: none">- La gravidanza nelle donne non sposate è associata con un aumentato rischio di PPT tra tutti i gruppi etnici e i diversi gruppi di età- Le ragioni di tale incidenza non sono conosciute, ma sono comunemente attribuite alla relativa perdita di supporto sociale o di risorse- Molti studi riportano un aumentato rischio di PPT tra le donne conviventi rispetto a quelle sposate.
Possibilità di accesso alle cure prenatali	<ul style="list-style-type: none">- L'accesso alle cure prenatali è un limite per donne che sono ad alto rischio di partorire pretermine (es. donne molto giovani, povere, immigrate)- I programmi volti a migliorare le cure prenatali sono giunti a conclusioni contraddittorie riguardo il loro impatto sulla percentuale di PPT; è difficile dimostrare un loro effetto benefico
Fumo	<ul style="list-style-type: none">- Il fumo aumenta la probabilità di PPT attraverso meccanismi non chiari- Il fumo di sigarette sembra spiegare alcune tra le disparità socioeconomiche del PPT, data la sua più alta prevalenza tra i gruppi di donne socio-economicamente più svantaggiate- Smettere di fumare è direttamente correlato ad una significativa diminuzione del tasso di PPT
Utilizzo di droghe	<ul style="list-style-type: none">- Non esistono chiare evidenze che il consumo di cocaina sia il principale elemento tossicologico coinvolto nella eziologia del PPT
Stress	<ul style="list-style-type: none">- Esiste una consistente associazione tra stress cronico/eventi catastrofici, importante ansia materna e maggior rischio di PPT- I meccanismi che collegano lo stress/emozioni al PPT non sono chiari- Studi randomizzati controllati di interventi volti ad alleviare lo stress non si sono dimostrati efficaci nel prevenire il PPT
BMI/Obesità	<ul style="list-style-type: none">- Un BMI < 18 è associato con un aumentato rischio di PPT- Non c'è concordanza sul fatto che l'obesità aumenti il PPT

<p>Anamnesi ostetrica pregressa</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Un precedente parto pretermine spontaneo tra 24 e 36 settimane è il fattore di rischio più importante in assoluto di PPT - Il rischio di ricorrenza varia da 14 a 22% per un parto pretermine pregresso, da 28 a 42% per 2 parti pretermine pregressi, 67% dopo 3 parti pretermine pregressi - Più precoce è l'età gestazionale del precedente PPT, maggiore è il rischio per un successivo parto pretermine spontaneo precoce (OR 2- 6) - Aumenta la probabilità di PPT aver avuto aborti indotti del 2° trimestre, precedenti cerchiaggi per incontinenza cervicale, precedenti interventi sulla cervice (conizzazione, diatermocoagulazione profonda, loop estese) (OR 1.5) - Donne che hanno avuto un PPT con indicazione medica nella prima gravidanza hanno un maggior rischio di PPT spontaneo o per indicazione medica nella seconda gravidanza - Madri che sono nate esse stesse da parto pretermine o che hanno una sorella che ha partorito un neonato pretermine hanno un rischio aumentato di partorire pretermine. L'ereditarietà del parto pretermine segue solo la linea materna e non la linea paterna
<p>Anamnesi ostetrica attuale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La sovradistensione uterina da polioidramnios aumenta il PPT - La presenza di miomi > 5 cm, malformazioni uterine aumentano la probabilità di PPT - Metrorragie ricorrenti del 1°, 2° e 3° trimestre sono associate a PPT - I disordini ipertensivi della gravidanza sono associati a PPT (soprattutto per le complicanze accessorie come il distacco di placenta)
<p>Tecnologie di riproduzione medicalmente assistita</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le gravidanze da riproduzione medicalmente assistita, specie ad alto livello di tecnologia utilizzata, hanno un rischio maggiore di PPT indipendentemente dalla gemellarità (OR 2)

Tabella. (continua)

Intervallo tra gravidanze	- Un intervallo < 6 mesi tra due gravidanze comporta un maggior rischio di PPT (OR 1.4)
Infezioni	- Vaginosi batterica precoce è associata a maggior rischio di PPT (OR 2-7) - Infezioni delle vie urinarie aumentano il rischio di pielonefrite che aumenta il PPT

IL PARTO PRETERMINE

Prima della 28 settimana di gravidanza l'epoca gestazionale riveste un ruolo fondamentale nel determinare sia la probabilità di sopravvivenza che l'incidenza di sequele neurologiche a breve e lungo termine.

A partire dalla 28 settimana il peso alla nascita acquista un rilievo crescente.

ESITI NEONATALI PER SETTIMANA

Neonati 23 settimane: range di sopravvivenza tra 2% e 35%
Neonati 24 settimane: range di sopravvivenza tra 17% e 58%
Neonati 25 settimane: range di sopravvivenza tra 35% e 85%

La sopravvivenza sembrerebbe aumentare **di circa il 3% al giorno dalle 23 alle 24 settimane** e successivamente **dall'1% al 2% al giorno fino alle 27 settimane.**

Pertanto risulta molto importante prolungare la gravidanza in epoca così precoce (prematuroità estrema)

Tuttavia, **la prognosi dei grandi pretermine può essere molto severa !!!!**

IL PARTO PRETERMINE

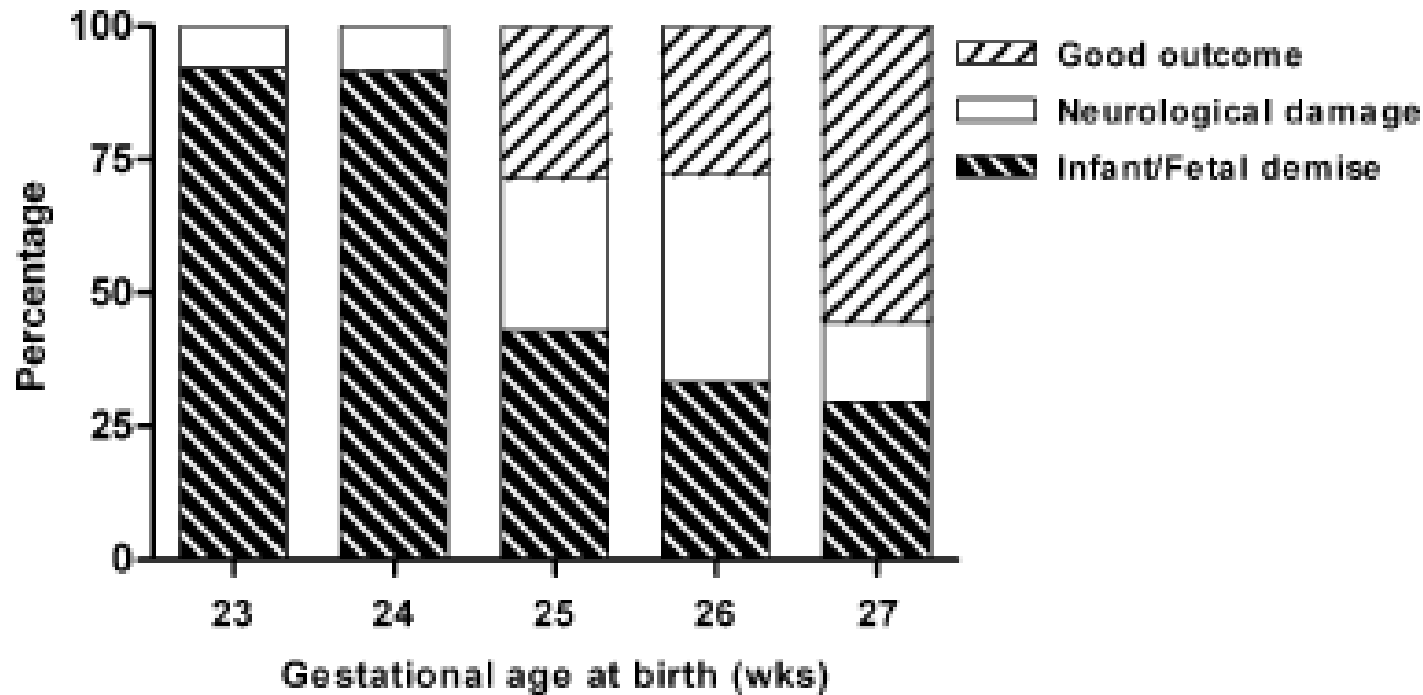


Fig. 1. Clinical outcomes at 18 months of life according to gestational age (complete weeks of gestation) at birth. Cases with impairment without disability were enclosed in good outcomes.

IL PARTO PRETERMINE

EZIOPATOGENESI MULTIFATTORIALE!!

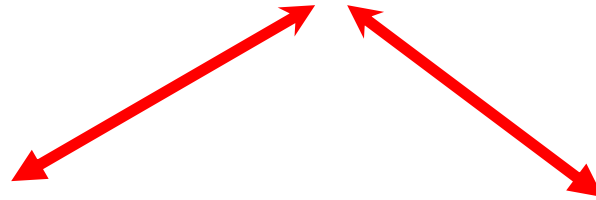
L'equilibrio tra fattori miorilassanti e fattori uterotonici gioca un ruolo importante nella regolazione dell'attività contrattile del miometrio durante la gravidanza

PROSTAGLANDINE

*L'attivazione della cascata di eventi presenta una **prima fase reversibile** più precoce temporalmente in cui l'istaurazione di una terapia antibiotica e/o tocolitica permette di continuare la gravidanza e una **fase irreversibile** in cui nonostante la terapia il parto pretermine è inevitabile*

IL PARTO PRETERMINE

Cause



Infettive

Non infettive

PARTO PRETERMINE

Infezioni (responsabili del 30 - 40% PPT)

L'infezione determina la produzione da parte dei macrofagi e dei linfociti presenti nell' interfaccia amniocoriale di citochine le quali causano una reazione a catena che prevede la produzione di prostaglandine

4 DIVERSE VIE DI ACCESSO DEI MICRORGANISMI ALLA CAVITA' AMNIOTICA:

- **Via ascendente** da parte di microrganismi provenienti dalla cervice o dalla vagina
- **Disseminazione ematogena** attraverso la placenta (infezione transplacentare) ...pielonefriti , polmoniti ecc.
- **Dalla cavita' peritoneale** attraverso le tube
- **Mediante procedure diagnostiche invasive** (amniocentesi, villocentesi, ecc)

4 STADI IN CASO DI INFEZIONE ASCENDENTE:

STADIO I : alterazione della normale flora microbica

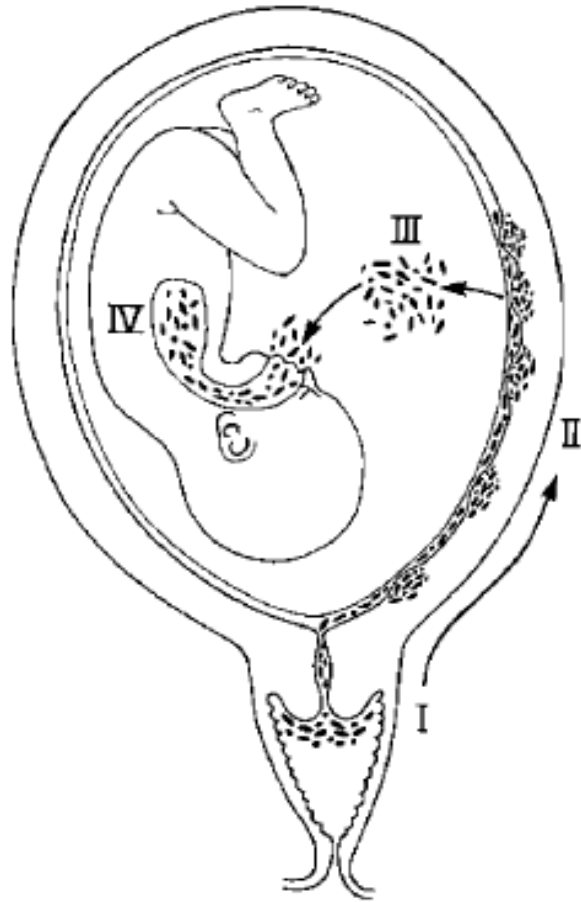
(vaginosi batterica, ecc) o presenza di microrganismi patogeni a livello della cervice (chlamydia, Neisseria ecc)

STADIO II : colonizzazione della decidua e delle membrane amniocoriali, dove una reazione infiammatoria localizzata porta alla deciduite

STADIO III: infezione della cavità amniotica (con o senza rottura delle membrane)

STADIO IV : accesso al feto attraverso varie vie (aspirazione , ingestione) con passaggio nel circolo fetale e batteriemia e sepsi

PARTO PRETERMINE



Associazione tra infezione /infiammazione intrauterina e/o intraamniotica e travaglio di parto pretermine con o senza rottura delle membrane

(citochine, prostaglandine, leucotrieni , fattore attivante le piastrine ecc.)

Romero R Am J Obstet Gynecol 2000

PARTO PRETERMINE

Un' associazione con il parto pretermine si incontra per quasi tutte le piu' comuni infezioni uro-genitali

*(micoplasmii, chlamydia, gonococco, trichomonas, anaerobi, streptococco di gruppo b)
inclusa la batteriuria asintomatica*

Vaginosi batterica (aumenta di 3 volte il rischio PPT)

Romero R Churchill Livinstone 1997
Yost Np Clin Obstet Gynecol 2000

DIAGNOSI

I criteri per diagnosticare un travaglio pretermine non sono precisi perchè l'eziologia e la sequenza di eventi che precedono il parto pretermine non sono ancora completamente compresi.

Contrazioni uterine dolorose, pressione al basso ventre, aumento di perdite vaginali, dolore lombare sono associati al parto pretermine, ma questi sintomi sono comuni anche in donne con gravidanze a normale evoluzione, rendendo quindi complessa la diagnosi di travaglio pretermine. Questa difficoltà diagnostica si traduce in una overdiagnosis in più del 50% di donne che si presentano con i sintomi di travaglio pretermine.

- Controlli clinici (**visita vaginale, valutazione dell'attività contrattile**), biochimici (**fibronectina, IGF-BP1 fosforilata, PAMG-1**) e biofisici (**valutazione della cervicometria**) da soli o in associazione sono stati utilizzati al fine di distinguere le donne che sono in travaglio pretermine da quelle che non lo sono

Il travaglio pretermine è stato usualmente definito, seguendo i criteri di Creasy, come la presenza di attività contrattile (frequenza di almeno 4 contrazioni in 20', o 8 in 60') associate a modificazioni significative della cervice uterina: raccorciamento della cervice dell'80% ($\leq 1\text{cm}$) o dilatazione cervicale $\geq 2\text{cm}$ e/o pPROM.

- Secondo quanto riportato nella review di Iams e Berghella del 2010, il primum movens del parto pretermine non sono le contrazioni, ma le modificazioni cervicali, probabilmente su base infiammatoria con attivazione deciduale e delle membrane, che portano secondariamente all'insorgenza di contrazioni o, spesso, a sintomi più sfumati associati al parto pretermine (perdite muco-ematiche, aumento delle perdite vaginali o sensazione di peso sovrapubico).

PARTO PRETERMINE

SINTOMI

- Crampi di tipo mestruale, fissi o intermittenti in regione sovrapubica
- Dolori lombosacrali sordi, fissi o intermittenti
- Premiti
- Crampi addominali con o senza diarrea
- Modificazioni della leucorrea, mucosa, acquosa, chiara, ematica
- Contrazioni uterine più frequenti di una in 10 minuti: dolorose o non

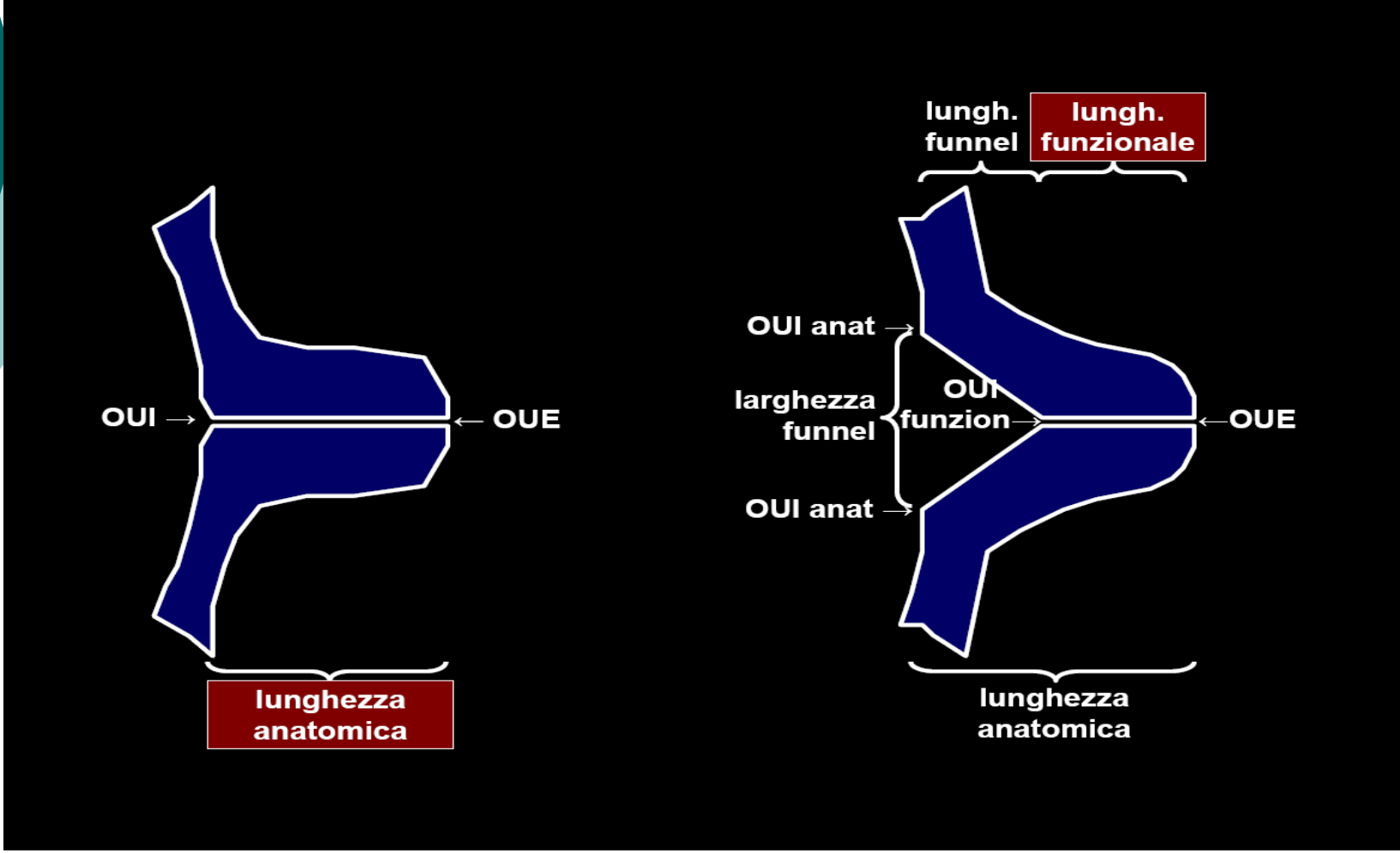
PARTO PRETERMINE

- **Valutazione clinica**
- **Ecografia**
- **Test bioumoriali**

PARTO PRETERMINE



CRITERI ECOGRAFICI DI TRAVAGLIO PRETERMINE



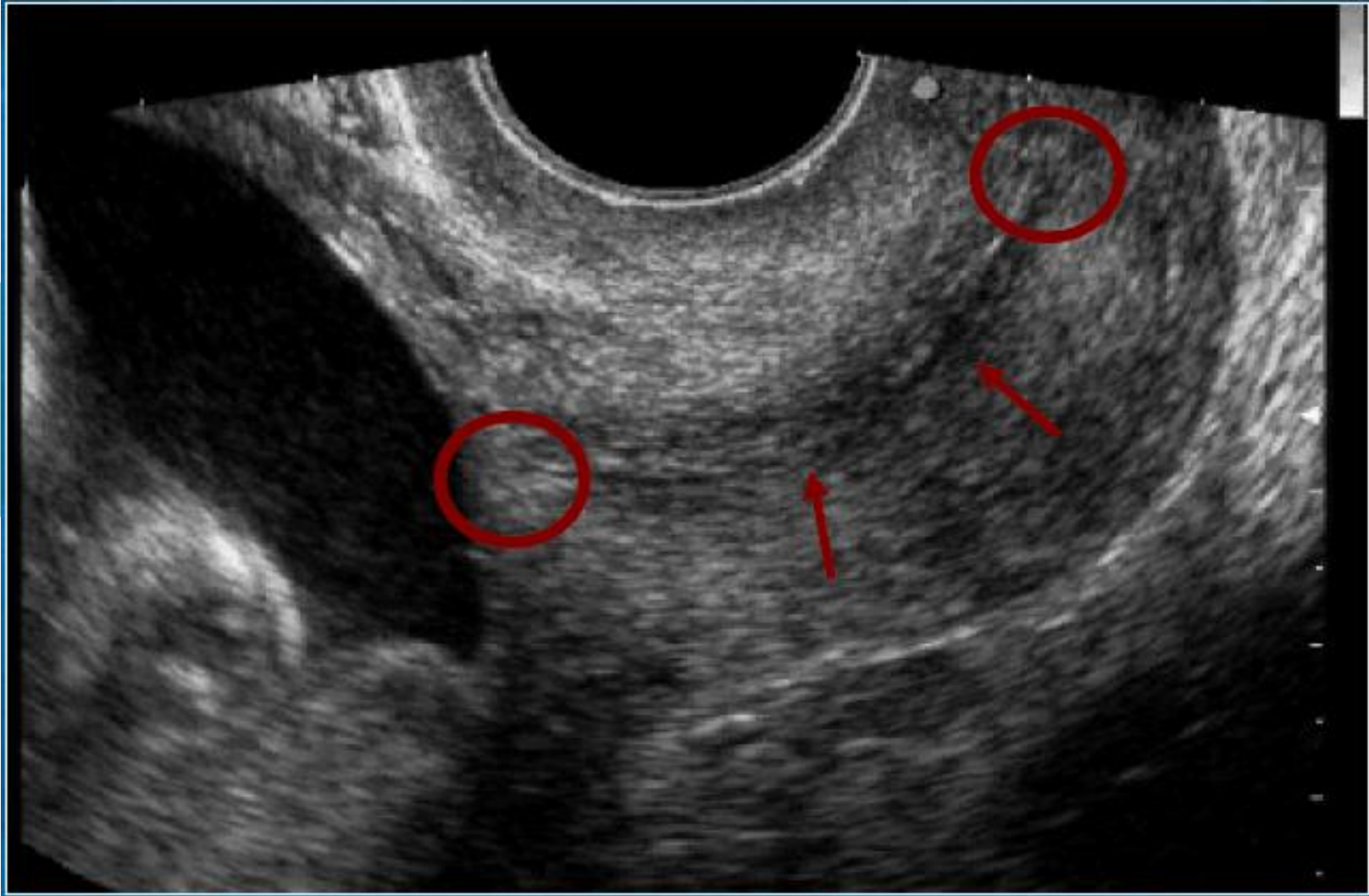
Maggiore è la lunghezza cervicale più è probabile il Parto a termine
Il riscontro di una cervice corta a 20 settimane caratterizza le gravide ad alto rischio di Parto Pretermine. **Test positivo (≤ 30 mm)**
La dilatazione avviene a partire dall'OUI.

ECOGRAFIA DEL COLLO UTERINO

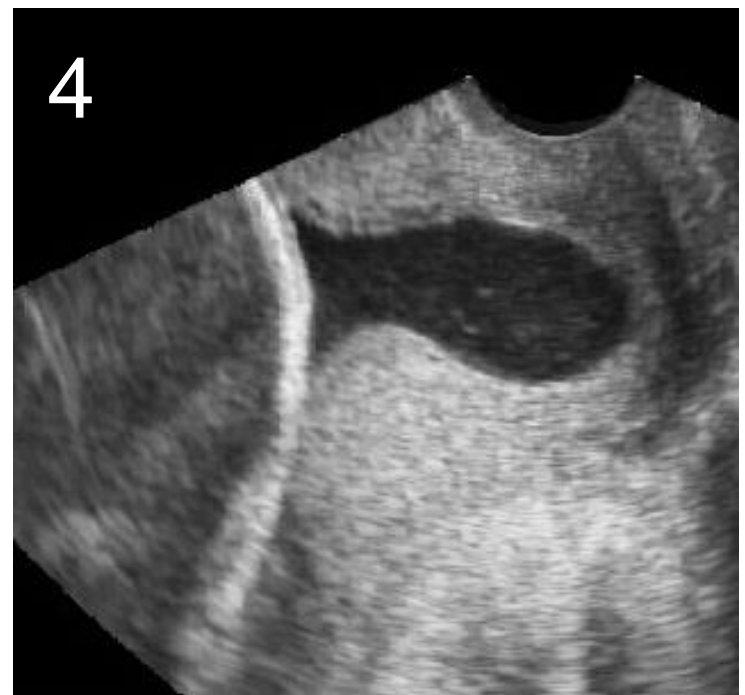
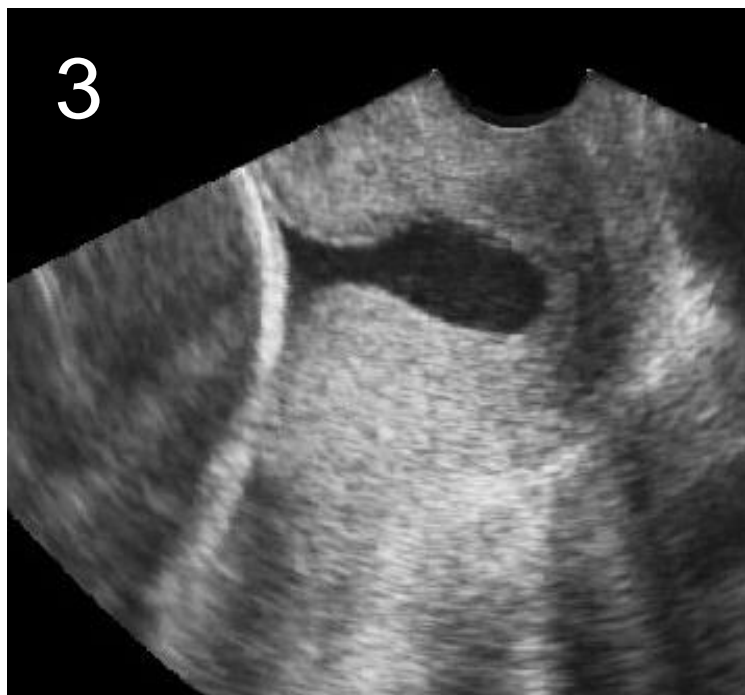
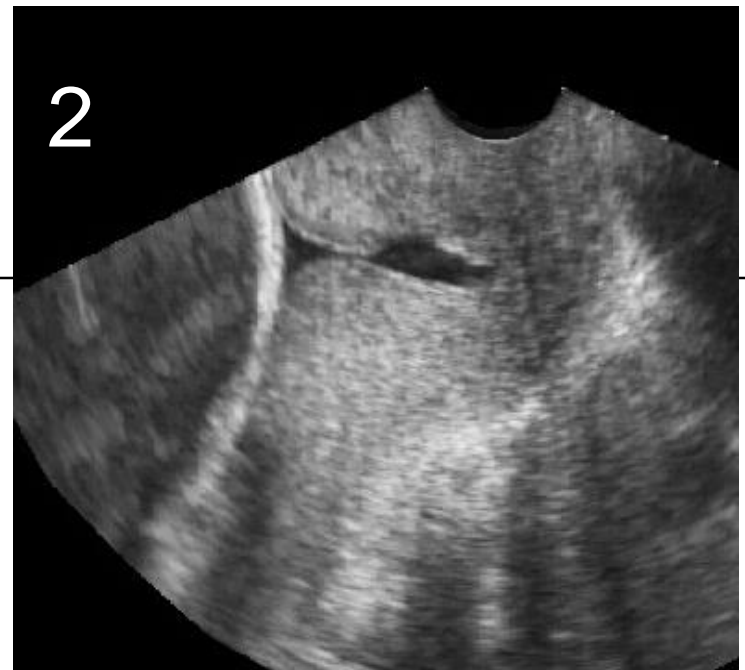
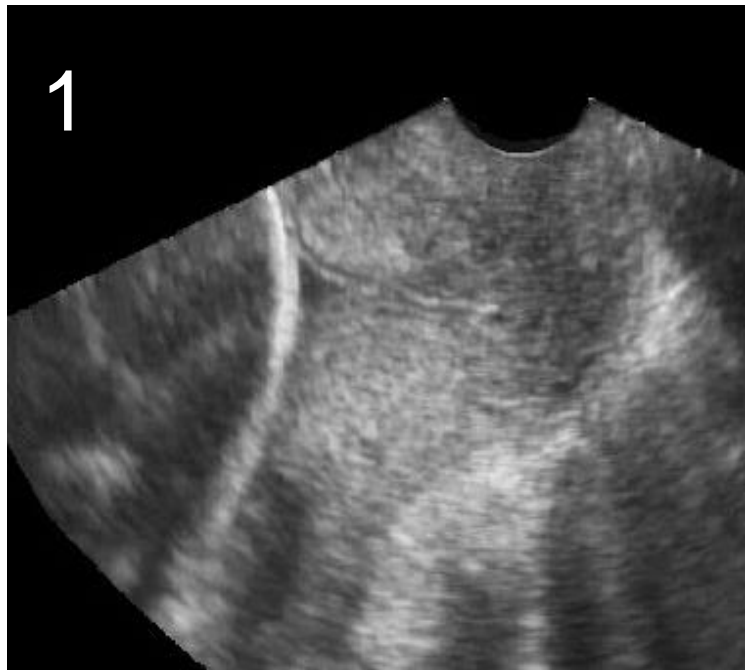
Cervical lenght : una LC < 10° centile (25 mm) comporta un rischio di parto pretermine 6 volte superiore a quello di una LC 30 mm

○ **Funneling** : criterio maggiormente predittivo

NECESSITA' DI OPERATORI FORMATI !!!



- OUI deve apparire piatto o triangolare
- Il canale cervicale deve essere visibile interamente
- L'OUE deve essere simmetrico
- Il labbro anteriore e posteriore della cervice devono essere dello stesso spessore rispetto al canale cervicale



ECOGRAFIA DEL COLLO UTERINO

Migliore della visita per predire il rischio di parto pretermine

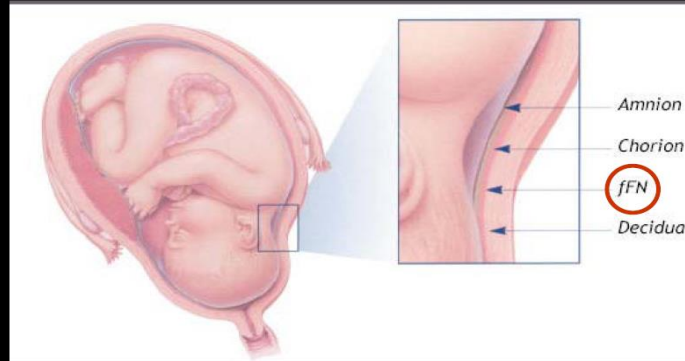
24-36 settimana di gestazione

- Via transvaginale
- Vescica vuota
- Sezione sagittale
- Indicazioni sulla biometria e morfologia cervicale
- L'esame deve durare almeno 3 minuti con diverse misurazioni poiché la cervice presenta aspetti dinamici (test dinamici : eseguire colpi di tosse o applicare una leggera pressione fundica)

FIBRONECTINA FETALE (fFN)

Fibronectina fetale (fFN)

- glicoproteina prodotta dalle membrane
- collante tra le membrane amnio-coriali e la decidua

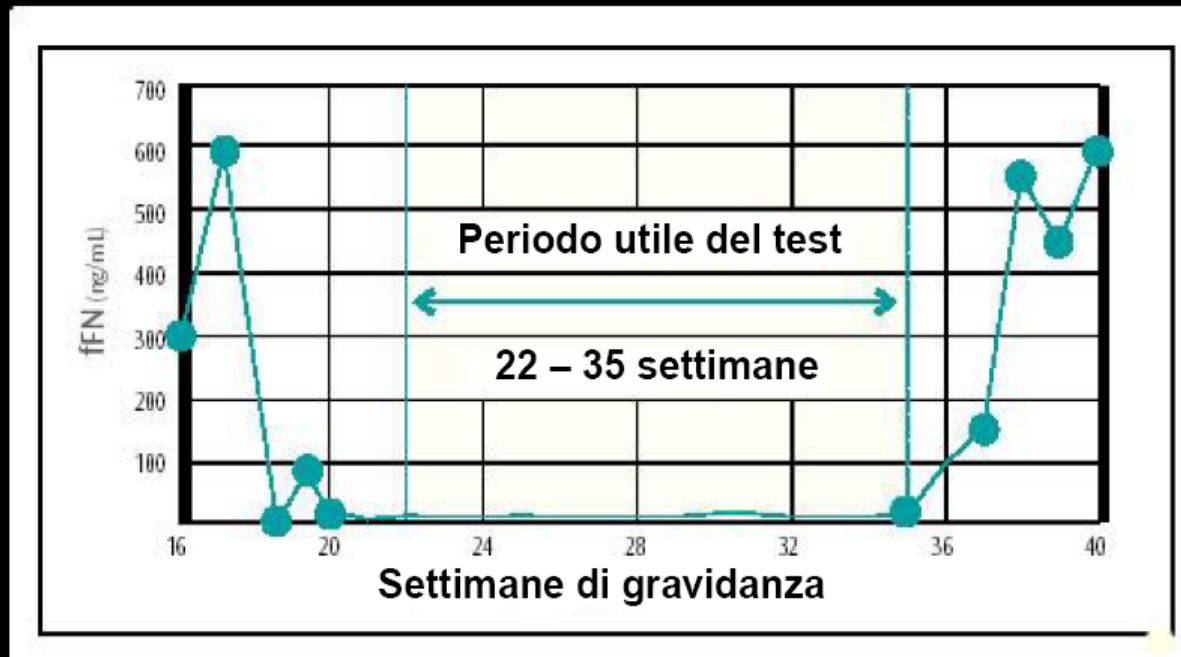


- Glicoproteina della matrice extracellulare che agisce da collante tra decidua e corion
 - Funzione adesiva
 - Marker biochimico sicuro
- (momento importante dello scatenamento del parto pretermine sono lo scollamento ed il danneggiamento della giunzione deciduo-coriale e cioè dell'interfaccia materno-fetale!!!)

PARTO PRETERMINE

fibronectina fetale

- nelle secrezioni cervico-vaginali < 20 sett e a termine
- assente tra 22 e 36 sett (cutoff 50 ng/ml)



Prelievo vaginale o cervicale con un tampone (cervicale \rightarrow sensibile)

Garite TJ et al. Contemp Obstet Gynecol. 1996; 41:77-93

FIBRONECTINA FETALE (fFN)

Permette diagnosi precoce "anche 3 - 4 settimane prima della comparsa dei sintomi"

- **Permette di escludere le pazienti non a rischio di parto pretermine**
- **valido complemento alla misurazione ecografica del CC**

LeitichH. BJOG. 2003; 110:66-

FIBRONECTINA FETALE (fFN)

Valore predittivo negativo (97%) per il parto entro 7-14 giorni con un valore predittivo positivo per il parto pretermine entro 7-14 giorni inferiore al 20 %

- **Test non invasivo**
- **Permette di escludere le pazienti non a rischio di parto pretermine con meno ricoveri, minor uso di farmaci tocolitici, meno trasferimenti in centri di terzo livello**
- **valido complemento alla misurazione ecografica del CC**
- **Attenzione ai costi!!!!**

FIBRONECTINA FETALE (fFN)

PARAMETRI DI ESCLUSIONE / CONTROINDICAZIONI:

- Dilatazione > 3 cm**
- PROM**
- Cerchiaggio cervicale**
- Placenta previa**
- Perdite ematiche (falso +)**

PROTOCOLLO PARTO PRETERMINE

Tracciato CTG

- **Speculum sterile**
- **Test fibronectina (falso positivo se sangue, sperma, lubrificante vaginale ecc.)**
- **Esplorazione manuale**
- **Ecografia TV con cervicometria**

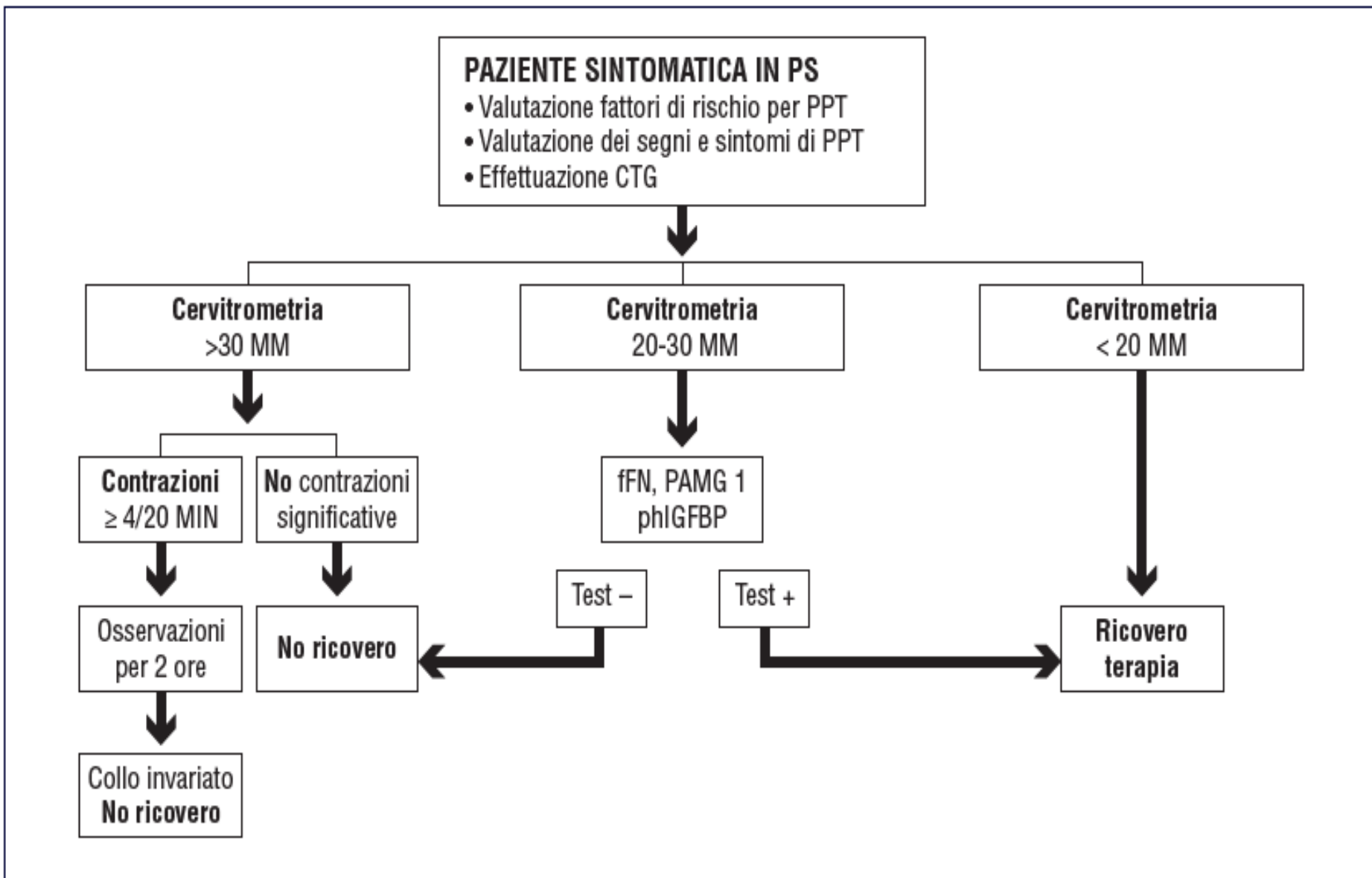


Figura 1. Algoritmo diagnostico-terapeutico modificato SLOG 2014.

TRASPORTO IN UTERO (STAM)

- È opportuno organizzare un trasporto STAM su tutto l'ambito nazionale per ridurre la mortalità e morbilità neonatale. (I A)
- Per garantire l'efficacia dello STAM è necessaria una rete di assistenza attiva 24 ore su 24. (BPC)
- È opportuno sviluppare protocolli clinici e organizzativi specifici per le differenti situazioni cliniche. (BPC)

Le principali controindicazioni includono:

- Instabilità delle condizioni materne
- Instabilità o possibilità di rapido deterioramento delle condizioni fetali
- Parto imminente

Durante il trasporto interospedaliero deve essere mantenuto un continuum di cure con adeguato livello di assistenza. La responsabilità della cura materna è dell'Istituto che trasferisce. Le condizioni sia materne che fetali devono essere monitorate e la valutazione deve includere l'attività contrattile uterina, i parametri vitali materni, il battito cardiaco fetale. Un network di trasporto deve prevedere un trasporto inverso, quando la donna o il neonato, dopo avere ricevuto le cure intensive o specialistiche nell'Istituto di riferimento, fanno ritorno all'ospedale inviante per continuare la cura se o dopo che il problema che ha richiesto il trasporto si è risolto.

CERCHIAGGIO

- Proporre il cerchiaggio nelle donne con gravidanza singola, precedente parto pretermine <34 settimane e una cervice < 25 mm fra 16 e 24 settimane. (I A)
- I dati attualmente disponibili non raccomandano l'uso del cerchiaggio nelle gravidanze singole con cervice < 25 mm fra 16 e 24 settimane senza un parto pretermine precedente. (II C)
- Offrire un cerchiaggio elettivo fra 12 e 14 settimane alle donne con una storia di 3 o più parti pretermine o aborti tardivi. (I A)
- Seguire longitudinalmente con misurazioni cervicometriche seriate le donne con uno o due precedenti parti pretermine o aborti tardivi tra 16 e 24 settimane. (II B)
- Il cerchiaggio profilattico non è indicato nelle donne con anomalie mulleriane, precedente chirurgia cervicale, o dilatazioni e curettages multipli. (I B)
- Valutare il cerchiaggio addominale nelle donne con pregressa trachelectomia radicale o una storia di insufficienza cervicale con fallimento del cerchiaggio pregresso. (II C)
- Fino 24 settimane (o oltre in casi selezionati), in presenza di dilatazione cervicale < 4 cm, con o senza protrusione delle membrane oltre l'orifizio uterino esterno, in assenza di contrazioni uterine e corion-amniosite è raccomandato offrire il cerchiaggio di emergenza. (IIC)
- Non è raccomandato il bed rest, la riduzione dell'attività, la sospensione dei rapporti sessuali nel trattamento dell'insufficienza cervicale. (I B)
- Né gli antibiotici né l'uso di tocolitici profilattici migliorano l'efficacia del cerchiaggio profilattico o su indicazione ecografica e pertanto non ne è raccomandato l'utilizzo. (II B)

PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

Terapia tocolitica

Antibiotico terapia

Induzione maturita' polmonare

TOCOLISI

- Utilizzare tocolisi in presenza di una diagnosi consolidata di minaccia di parto pretermine entro 34.6 settimane. (II A)
- L'uso di un farmaco tocolitico in presenza di minaccia di parto prematuro è raccomandato solo qualora una dilazione di 2-7 giorni possa essere utilizzata per effettuare interventi finalizzati a migliorare gli esiti neonatali, quali la somministrazione antenatale di corticosteroidi, il completamento di un ciclo di corticosteroidi, e/o il trasferimento in utero ad un Centro appropriato per le cure neonatali. (IA)
- L'uso di un farmaco tocolitico non è raccomandato quando vi sia una qualunque controindicazione ostetrica o medica a prolungare la gravidanza. (BPC)
- Non utilizzare tocolisi in assenza di attività contrattile come prevenzione nei casi in cui si somministrano corticosteroidi. (BPC)
- Non è utile prolungare l'uso della terapia tocolitica per più di 48 ore. (I A)
- Preferire come prima linea > 28 settimane Nifedipina (facendo richiesta al servizio farmaceutico per il suo uso off label) o Atosiban, valutando anche diversità di costi. (I A)
- Utilizzare COX inibitori (indometacina) solo fino a 32 settimane per non più di 48 ore. (I C)
- Non utilizzare beta-mimetici in presenza di: gemellarità, cardiopatia materna, ipertiroidismo, diabete mellito. (I A)
- Evitare l'uso di un'associazione di più farmaci tocolitici. (II B)
- Le pazienti sottoposte a tocolisi devono ricevere valutazione periodica dei parametri vitali e bilancio idrico. (BPC)
- La tocolisi è controindicata in presenza di distacco di placenta e corioamniosite clinica. (BPC)
- L'efficacia della tocolisi < 26 settimane non è nota. (I B)

6.5 Quali sono gli effetti collaterali sulla madre e sul feto?

Effetti collaterali materni		Effetti collaterali fetali
Beta mimetici		
Ritodrina	Tachicardia, dolore toracico, ipotensione, ischemia miocardica, mal di testa, iperglicemia, ipocalcemia, dispnea, nausea, vomito, tremore, congestione nasale, interruzione del trattamento	Tachicardia, iperinsulinemia, iperglicemia fetale, ipoglicemia neonatale, ipocalcemia, ipotensione
Calcio antagonisti		
Nifedipina	Vampate di calore, mal di testa, vertigini, nausea, ipotensione transitoria, tachicardia transitoria, palpitazioni	Morte fetale improvvisa, distress fetale
Inibitori della sintesi delle prostaglandine		
Indometacina	Nausea, bruciore di stomaco, gastrite, proctite con ematochezia, alterazione della funzione renale, emorragia post-partum, mal di testa, vertigini, depressione	Chiusura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, alterazione reversibile della funzione renale con oligoamnios, iperbilirubinemia
Antagonisti dell'ossitocina		
Atosiban	Nausea (di breve durata), reazioni allergiche, mal di testa (di breve durata)	–

SOLFATO DI MAGNESIO

- In tutti i casi di parto pretermine imminente o programmato < 32 settimane è indicato somministrare Solfato di Magnesio (controindicazioni: problemi respiratori materni, miastenia gravis, anomalie fetali maggiori). (I A)
- Sospendere la tocolisi. (BPC)
- Non ritardare il parto per somministrare Solfato di Magnesio se indicazioni emergenti materno/fetali. (BPC)
- Somministrare un carico di 4 g in 20-30 minuti seguito da 1 g/ora
- Durata massima del trattamento: 24 ore
- Riprendere il farmaco in una nuova eventuale imminenza del parto (ripetere il carico se sono trascorse più di 6 ore dalla sospensione)
- Monitorare attentamente le condizioni materne (Parametri vitali, FR, ROT, diuresi) e fetali

CORTICOSTEROIDI

- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata per le donne a rischio di parto prematuro da 24 fino a 34.6 settimane di gestazione. (I A)
- Per epoche gestazionali inferiori a 24 settimane valutare caso per caso. (II B)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata quando il parto prematuro è previsto entro 24 ore e fino a 7 giorni dopo il trattamento. (I A)
- Utilizzare Betametasone o Desametasone secondo gli schemi standard proposti. (I A)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM). (I A)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con corionamniosite subclinica o clinica che sono a rischio di parto prematuro senza posticipare il parto rispetto alle indicazioni cliniche e con contemporanea terapia antibiotica a largo spettro. (III C)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con disordini ipertensivi in gravidanza a rischio di parto pretermine imminente. (I A)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con diabete pregestazionale e gestazionale a rischio di parto pretermine, e questo dovrebbe essere accompagnato a interventi per prevenire l'iperglicemia materna. (II B)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata nelle donne a rischio di parto pretermine di un feto con restrizione di crescita. (II B)
- È ragionevole anticipare a 12 ore anziché 24 la seconda dose di Betametasone 12 mg (ciclo breve) se si prevede il parto entro 24 ore. (II B)
- Un singolo ciclo ripetuto di corticosteroidi può essere somministrato se il rischio di parto pretermine persiste dopo 7-14 giorni da una prima somministrazione e se il parto è previsto entro i successivi 7 giorni in un'epoca gestazionale < 32 settimane. (II B)

ANTIBIOTICI

- L'antibiotico profilassi non è raccomandata nelle donne con minaccia di parto pretermine a membrane integre in assenza di infezione clinicamente manifesta o di positività per GBS. (I A)
- In presenza di pPROM è opportuno effettuare somministrazione antibiotica in quanto prolunga il periodo di latenza, ha effetti benefici materni e perinatali a breve termine, senza effetti negativi a lungo termine. (I A)
- La scelta dell'antibiotico dovrebbe includere l'associazione di antibiotici ad ampio spettro in grado di coprire gram +, gram – e anaerobi. (I A)
- Evitare associazione Betalattamici + Acido Clavulanico. (II B)

CONDUZIONE pPROM

- Minimizzare i rischi infettivi (IA):
 - Evitare la visita digitale se non in travaglio e utilizzare uno speculum sterile
 - Somministrare antibiotici a largo spettro per almeno 7 gg < 34 settimane
 - Effettuare profilassi GBS al parto
- Somministrare un singolo corso di corticosteroidi fra 24 e 34 settimane. (I A)
- Infondere Solfato di Magnesio < 32 settimane come neuroprotezione fetale se parto imminente. (I A)
- Effettuare un management conservativo < 33.6 settimane in assenza di controindicazioni materno fetali. (I A)


- In caso di pPROM > 34 settimane l'opzione di una conduzione d'attesa deve essere discussa con la donna. (I B)
- Non ci sono evidenze < 24 settimane su quale sia la conduzione più appropriata. (III C)
- Non utilizzare la tocolisi terapeutica in caso di pPROM perchè non migliora l'outcome neonatale e aumenta i rischi infettivi per la madre. (I B)

10.4 Qual è la conduzione iniziale, una volta confermata la diagnosi di pPROM?

In tutte le pazienti con quadro di pPROM è opportuno valutare la probabilità di parto, il benessere fetale, la presenza di un'infezione materna/fetale.

A tale scopo è utile effettuare all'ingresso:

- ecografia transaddominale per valutare:
 - quantità di liquido amniotico e presenza di oligoidramnios (falda massima verticale di liquido amniotico libera da cordone ombelicale inferiore a 2x2 cm o AFI <5)

- 
-
- presentazione fetale
 - inserzione placentare
 - biometria fetale
 - stima del peso fetale
 - presenza di malformazioni fetali gravi
 - valutazione ecografica della lunghezza della cervice uterina con sonda TV
 - ricerca di germi tramite tampone a livello cervico-vaginale, ricerca di Streptococco B emolitico tramite tampone vagino-rettale, urinocoltura
 - controllo del benessere fetale tramite tracciato cardiotocografico dalla 24^a settimana per valutare eventuali segni di compressione funicolare e di corionamniosite e registrare la presenza di attività contrattile
 - esami ematochimici

10.6 Quale ruolo per i tests microbiologici e l'urinocoltura?

La presenza di una infezione delle vie urinarie aumenta i rischi infettivi sia materni che fetali e, se non trattata, può trasformarsi in pielonefrite in una percentuale elevata di casi: è pertanto necessario eseguire una urinocoltura in tutte le gravide con diagnosi di pPROM e trattare i casi positivi con antibiotici mirati.

Non è dimostrato che la pratica clinica di effettuare in modo seriato tamponi cervico-vaginali e il tampone rettale per la ricerca dello streptococco Beta emolitico sia di beneficio nel predire la presenza di infezioni intraamniotiche. Peraltro l'assenza di germi patogeni identifica feti che sono a minor rischio di infezione e per i quali il management conservativo può essere scelto con maggior sicurezza.

10.7 Quali test per monitorare il rischio infettivo?

L'osservazione clinica delle pazienti con quadro di pPROM è volta a cogliere i segni di corionamniosite e a confermare il benessere materno e fetale. Non vi sono evidenze su quale sia la corretta scadenza dei test da effettuare e quale preferire⁸.

I criteri diagnostici per corionamniosite sono febbre e tachicardia materna, leucocitosi, ipercontrattilità uterina, secrezioni vaginali anomale e tachicardia fetale.

È ragionevole sottoporre la paziente a:

- controllo della temperatura corporea e delle frequenza cardiaca materna ogni 4-8 ore
- emocromo, significativo GB > 18 .000
- PCR (la specificità nella diagnosi di corionamniosite varia tra 38 - 55%, la sensibilità è bassa per l'identificazione dell'infezione intrauterina)
- monitoraggio cardiotocografico
- ecografia ostetrica per profilo biofisico fetale⁹.

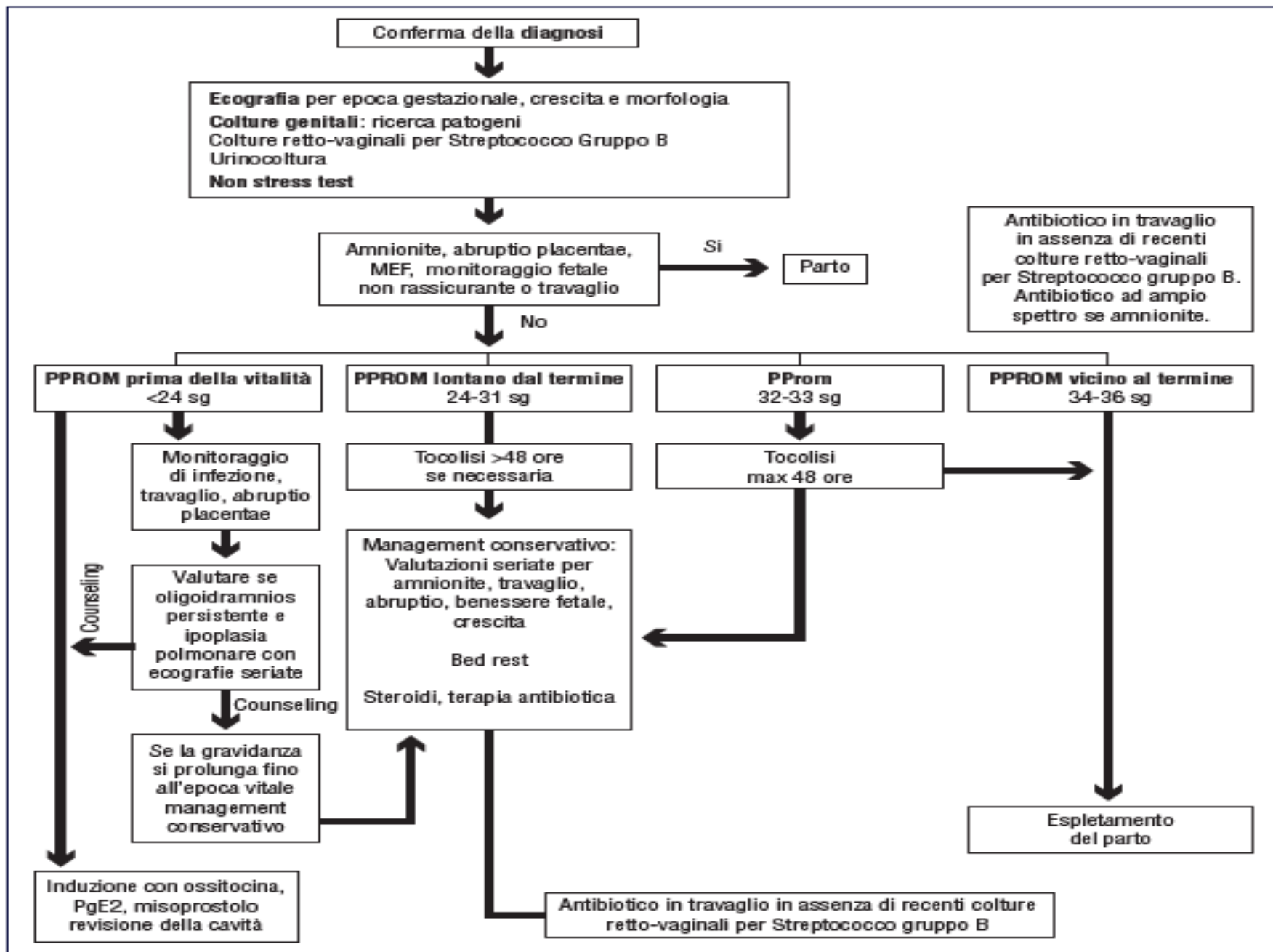


Figura 1. Algoritmo di management del pPROM

MODALITA DEL PARTO

- È doveroso sapere i dati di sopravvivenza e morbilità della popolazione di neonati prematuri assistiti presso la propria struttura per poter effettuare un counselling specifico. (BPC)
- Nelle unità funzionali di neonatologia andrebbe fornito un supporto ai genitori, sotto il profilo psicologico, etico e spirituale, in particolare nelle circostanze in cui si prendono decisioni nei confronti di neonati estremamente prematuri. (BPC)
- Questo supporto dovrebbe proseguire sul piano socio-assistenziale anche dopo il periodo di ricovero ospedaliero. (BPC)
- La stesura e la condivisione di linee guida comuni tra personale sanitario ostetrico, neonatologico e genitori rappresenta lo strumento appropriato per la corretta gestione della prematurità. (BPC)
- Personalizzare la conduzione in particolare < 28 settimane valutando la sopravvivenza e gli esiti a distanza dell'epoca gestazionale specifica. (BPC)
- Nel formulare la scelta di intervento considerare il quadro clinico nel suo complesso: epoca gestazionale, presenza di infezione, età materna, condizioni del feto (IUGR, presenza di malformazioni congenite), desiderio dei genitori. (BPC)

- Nell'interpretare il tracciato cardiocografico riconoscere la normale fisiologia del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso a quell'epoca gestazionale e l'interferenza dei farmaci. (II C)
- Trattare i fattori predisponenti le contrazioni uterine (infezione, perdite ematiche). (BPC)
- Prima di iniziare un monitoraggio elettronico continuo all'epoca gestazionale del caso ponderare i rischi materni associati ad un eventuale taglio cesareo (incisione a T, emorragia, infezioni, aumentato rischio di rottura d'utero nelle gravidanze successive) e i potenziali effetti benefici sul feto in termini di sopravvivenza ed esiti a distanza. (BPC)
- Il parto deve essere effettuato in un punto nascita di livello appropriato per gestire l'assistenza neonatale e le eventuali patologie materne associate. La scelta della modalità del parto deve tenere in considerazione l'esperienza del singolo Centro. (BPC)
- Nella presentazione cefalica a tutte le epoche gestazionali, il taglio cesareo non deve essere considerato a priori la modalità di espletamento del parto che garantisce il miglior esito neonatale. (III C)
- Nella presentazione podalica il taglio cesareo riduce la mortalità neonatale. In caso di prematurità < 26 settimane questa modalità deve essere individualizzata tenendo in considerazione la maggiore probabilità di esiti negativi maggiori. (III C)
- L'applicazione di ventosa ostetrica <35 settimane è sconsigliabile per l'aumento delle complicanze associate all'uso dello strumento rispetto al taglio cesareo ed al parto vaginale non operativo. (II B)
- È opportuno effettuare un counselling appropriato con i genitori e coinvolgerli nella scelta della modalità del parto. Il counselling deve includere i dati degli esiti neonatali del Centro per classi di peso ed epoca gestazionale. All'uopo è opportuno informare tutti gli operatori (ginecologi, ostetriche, neonatologi, infermiere) sui dati del proprio Centro e su quelli riportati dalla letteratura (BPC)

CLAMPAGGIO DEL FUNICOLO

- Dopo la nascita di un neonato pretermine, se le condizioni cliniche lo consentono, è indicata l'attesa di almeno 60 secondi e che il neonato abbia effettuato il primo respiro prima di clampare il cordone. (I A)
- Se è necessario effettuare una rianimazione neonatale è possibile eseguire la spremitura del cordone ombelicale (3 volte per una durata < 30 secondi) prima di clamparlo ma gli studi sono insufficienti. (III C)
- Il clampaggio tardivo è controindicato in caso di anomalie di placentazione o patologie annessiali (placenta previa, vasa previa o abruptio, liquido amniotico tinto 3), anomalie congenite, gravidanza multipla, iposviluppo con flussimetria fetale patologica, alloimmunizzazione e condizioni materne non stabili. (III C)
- L'ora del clampaggio dovrebbe essere rilevata e documentata per tutti i parti. (BPC)
- Si può effettuare il prelievo per il pH arterioso dal cordone ombelicale senza clampare il cordone. (BPC)

VAGINOSI BATTERICA

**Sindrome ad etiologia multipla
caratterizzata da alterazione
dell'ecosistema vaginale con
sostituzione della normale flora
lattobacillare da parte di germi
aerobi/anaerobi potenzialmente
patogeni.**



Vaginosi Batterica

**Non malattia
sessualmente trasmessa
ma**

SEXUALLY ASSOCIATED

Vaginosi batterica

E' la causa più comune di perdite vaginali in giovani donne

E' caratterizzata da una eccessiva crescita di microrganismi anaerobi (***Gardnerella vaginalis***, ***Prevotella spp.***, ***Mycoplasma hominis***, ***Mobiluncus spp.***) con:

- Diminuzione di lattobacilli
- Aumento del pH vaginale

○ Non è considerata una malattia sessualmente trasmessa



VAGINOSI BATTERICA

- **1 nuovo partner negli ultimi 3 mesi**
- **una precedente MST**
- **razza nera o caraibica**
- **vivere in un area di basse caratteristiche socioeconomiche**
- **età > di 30 anni**
- **divorziata**

Vaginosi batterica

- **Partners multipli e rapporti precoci e frequenti**
- **Razza**
- **Pratiche igieniche inappropriate (*che smentirebbero le differenze etniche A.S.Coco e Coll. Postgrad. Med. 107,4, Apr. 2000*)**
- **Fattori ormonali (più rara prima della pubertà e in menopausa)**
- **Immunodeficienza**
- **Antibiotici**
- **Stress cronico**



Vaginosi batterica

**Indicata la ricerca
preconcezionale della
vaginosi nelle donne con
pregresso aborto o parto
prematureo ed
eventualmente alla prima
visita in gravidanza**

Criteria per la diagnosi di vaginosi batterica

Criteria di Amsel

(sono richiesti 3 criteri per la diagnosi)

- Perdite omogenee di colorito bianco-grigiastro
- pH vaginale > 4.5
- Odore di pesce con l'aggiunta di alcali ("sniff test" positivo)
- Clue cells all'esame microscopico diretto



Secrezione vaginale normale (pH < 4.5)



Vaginosi batterica (pH > 4.5)



4.5
pH

5.0

5.5

6.0

6.5

7.0

7.5

Scala di riferimento del pH

VAGINOSI BATTERICA

