

Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico

**Linee guida nazionali
di riferimento**

PRESENTAZIONE

Praticare una buona medicina, è un compito estremamente impegnativo e difficile per una serie di motivi. Uno di questi è che la quantità di nuove conoscenze prodotta ogni anno in campo biomedico rende difficile, almeno per il medico che non opera in un campo iperspecialistico, prendere sistematicamente le proprie decisioni basandole sulle migliori prove scientifiche disponibili. C'è un sempre maggior bisogno di poter disporre di linee guida e raccomandazioni basate su revisioni sistematiche della letteratura, che consentano di prendere decisioni razionali basate sulle prove di efficacia, riducendo al minimo la variabilità individuale nelle scelte cliniche, legata alla carenza di conoscenze e alla consuetudine.

La storia della EBM, nasce nel 1972 con la pubblicazione da parte di Archie Cochrane del trattato "Effective and Efficiency", ormai un classico della medicina basata sulle prove di efficacia.

Da allora è stato un continuo fiorire di linee guida, tanto che si potrebbe pensare di vivere nel pieno della stagione "evidence based" e cioè nell'illusione (secondo alcuni), oppure nella certezza, (secondo altri) di riuscire a dare una veste scientifica a tutti gli atti ed a tutte le decisioni prese nella quotidiana attività del mondo sanitario. In realtà non sempre è così, e proprio l'ostetricia è un ambito nel quale è sempre esistito (ed in parte esiste ancora) un diffuso e riconosciuto gap tra evidenze di efficacia e pratica clinica.

Obiettivo fondamentale, di queste raccomandazioni, e delle linee guida in generale, è assicurare il massimo di appropriatezza degli interventi, intesa come la distanza che intercorre tra il comportamento clinico praticato e quello atteso in base alle conoscenze scientifiche e/o ad aspetti normativi. Si tratta in buona sostanza di tecnologia dinamica le cui caratteristiche non sono definite una volta per tutte, ma dipendono dal contesto nel quale vengono applicate, dal tipo di relazioni sociali tra le diverse componenti professionali, e non, interessate (medici, operatori sanitari, amministratori, utenti e pazienti). Tutto questo è particolarmente evidente in ostetricia, in cui è fondamentale la relazione tra sistema formale delle cure e mondo della vita femminile e l'interfaccia comunicativa medico-donna-contesto-familiare e sociale.

Siamo convinti che l'accesso ad una informazione fondata dal punto di vista scientifico ed aggiornata sia un prerequisito per ottenere un'utilizzazione delle risorse e la diffusione di pratiche sanitarie appropriate basate su bisogni ed evidenze.

Queste "raccomandazioni" sulla gravidanza e il parto fisiologici, di cui presentiamo la prima stesura, nascono e sono state elaborate nello spirito sopra descritto e saranno oggetto di un continuo aggiornamento nell'ambito della produzione di linee guida che l'ASSR elabora su specifico indirizzo della Conferenza Stato-Regioni.

Confidiamo, con questo manuale, di offrire alle donne e agli operatori interessati, che ne hanno manifestato l'esigenza, un contributo al superamento dell'estrema variabilità e spesso incerta efficacia di parte dell'assistenza offerta in gravidanza.

Il Direttore dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali

Laura Pellegrini

GRUPPO DI LAVORO

Bruno RUSTICALI	Coordinatore organizzativo Linea Guida ASSR
Emilio IMPARATO	Presidente SIGO - Coordinatore Linea Guida
Domenico ARDUINI	Università Tor Vergata – ROMA
Chiara BENEDETTO	Ospedale S. Anna - TORINO
Francesco BRANCONI	Università di FIRENZE
Anna Rita BRILLANTE	Ospedale Veris delli Ponti - SCORRANO (LE)
Mario CAMPOGRANDE	Ospedale S. Anna – TORINO
Donatella CASERTA	Università dell'AQUILA
Antonio CASTELLANO	Ospedale di BRACCIANO
Maria CORONGIU	Fed.ne Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG) – ROMA
Piero CURIEL	Presidente nazionale AOGOI - Ospedale Civile di PRATO
Franca DAGNA BRICARELLI	Ospedale Galliera – GENOVA
Loredana GILI	ASSR
Evelina GOLLO	Azienda Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - TORINO
Pasquale GRELLA	Università di PADOVA
Francesco LAURIA	Ospedale di Vasto (CH) - ASSR
Massimo LUERTI	Ospedale di LODI
Simonetta MORETTI	ASSR
Massimo MOSCARINI	Presidente nazionale AGUI - Università La Sapienza - ROMA
Nicola NATALE	Ospedale Civile di LECCO
Rosalba PAESANO	Università La Sapienza - ROMA
Cristiana PAVESI	ASL - PIACENZA
Giovanni POMILI	Azienda Ospedaliera di PERUGIA
Giuseppe PULVIRENTI	Ospedale Santo Bambino – CATANIA
Rita Emilia ROASCIO	Fed.ne Naz.le dei Collegi delle Ostetriche (FNCO) - ROMA
Fabio SIRIMARCO	Ospedale Cardarelli - NAPOLI
Angela SPINELLI	Istituto Superiore di sanità – ROMA
Giuseppe VEGNA	Ospedale Buccheri la Ferla FBF - PALERMO
Marina ZONCA	Azienda Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - TORINO

Segreteria organizzativa ASSR: Chiara Giuliano

GLOSSARIO

Rischio relativo (risk ratio o relative risk)

È il rapporto tra l'incidenza negli individui esposti a un determinato fattore di rischio e quella negli individui non esposti. Un rapporto di rischio di 1 indica che il rischio che si verifichi l'evento nei due gruppi è uguale.

Intervallo di confidenza 95% (limiti di confidenza) (IC)

L'intervallo di confidenza, generalmente espresso al 95%, viene usato nella presentazione dei risultati per esprimere il grado di incertezza attorno al valore stimato della statistica utilizzata per misurare l'associazione trattamento/esito. L'intervallo di confidenza può essere definito come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità di 95%, il valore reale e/o vero dell'effetto di un trattamento. In altre parole, esso indica i valori entro i quali, ripetendo più volte lo studio, si collocheranno 95% delle risposte. Se in uno studio gli intervalli di confidenza attorno alla stima puntuale (espressa come rischio relativo, rischio assoluto o odds ratio) sono molto ampi, questo indica che lo studio non fornisce una stima precisa della relazione trattamento/risultato o esposizione/malattia. In questi casi bisogna sempre considerare con molta cautela i risultati dello studio.

Bias (distorsione)

È un errore sistematico presente in uno studio che si riflette sui risultati dello stesso, creando una differenza nei risultati che si sarebbero ottenuti in assenza del bias.

Evento

Con il termine evento ci si riferisce al verificarsi di un esito dicotomico (ad es. vivo/morto, migliorato/peggiorato).

Falso negativo

È il caso di un soggetto portatore della condizione/malattia indagata, ma che presenta un risultato negativo al test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Falso positivo

È il caso di un soggetto non portatore della condizione/malattia indagata in uno studio, ma che presenta un esito positivo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

Gruppo di controllo

In uno studio controllato (vedi studio clinico controllato randomizzato) il gruppo di controllo è costituito dai pazienti che vengono confrontati con quelli che ricevono il trattamento sperimentale.

Incidenza

L'incidenza è la frequenza di comparsa di nuovi casi all'interno di una popolazione definita, in un periodo di tempo definito.

Metanalisi

Per metanalisi si intende, in una revisione sistematica, una rappresentazione quantitativa di dati provenienti da diversi studi, utilizzando specifiche tecniche statistiche.

Questa combinazione non avviene sommando i risultati dei singoli studi come se fossero un unico esperimento, ma salvaguardando l'individualità delle stime ottenute nel singolo studio e dando a queste stime un peso proporzionale alla numerosità del campione (gli studi più grandi hanno un peso maggiore degli studi più piccoli). La conduzione di una metanalisi deve essere supportata da un protocollo dettagliato che precisi: obiettivi, criteri di inclusione e di esclusione degli studi, metodi per la valutazione della loro qualità, criteri per l'estrazione dei dati, metodi statistici utilizzati.

NNT (Number Need to Treat)

L' NNT è una misura dell'efficacia di un trattamento e indica il numero di pazienti che devono trattati (trattamento diagnostico o terapeutico) per prevenire un evento. L'NNT è un indice indiretto dell'efficacia dei trattamenti: più piccolo è il suo valore, maggiore è l'efficacia di quel trattamento e viceversa. Corrisponde alla formula: $1/ARR$.

Odds

Odds è un termine intraducibile in italiano ed è mutuato dal mondo delle scommesse.

Esprime il rapporto tra le probabilità dei 2 possibili valori di una variabile binaria. Esempi di variabili binarie sono: maschi/femmine, esposti/non esposti, malati/non malati, positivi/negativi a un test, presenza/assenza di una complicanza.

Odds ratio

L'*odds ratio* è una misura di effetto o di associazione relativa (per esempio di un test diagnostico, di una terapia, di un fattore di rischio). Se l'*odds* (vedi *odds*) è il

rapporto tra le probabilità dei due possibili valori di una variabile binaria, l'*odds ratio* è il rapporto fra gli *odds* della variabile binaria rilevata su 2 popolazioni di soggetti.

L'*odds ratio* indica, per esempio, il rapporto tra esposti e non esposti di 2 gruppi, rispetto alla probabilità del verificarsi o non verificarsi di un evento oggetto di studio.

Corrisponde alla formula: $EER/(1-EER)/(CER/1-CER)$.

In concreto, se il valore dell'*odds ratio* è superiore a 1 significa che la probabilità che si verifichi l'evento misurato tra gli esposti è superiore rispetto a quella dei non esposti.

Se il valore è pari a 1 significa che non vi è differenza tra esposti e non esposti, mentre se è inferiore a 1 significa che l'esposizione riduce il rischio di espressione della variabile rispetto alla non esposizione. Negli studi caso-controllo l'*odds ratio* fornisce una stima del rischio relativo, che in questo tipo di studi non può essere misurato direttamente.

OR è uguale al RR se il rischio di base nei controlli è basso (< 10%).

Revisione sistematica

Le revisioni sistematiche sono una valutazione critica comparata della letteratura presente su di una tematica. Il termine sistematico corrisponde all'approccio metodologico con cui si pianifica la revisione a partire dal quesito a cui si deve dare una risposta.

Valutazione critica e sintesi di tutti gli studi eleggibili per la revisione.

Nell'ambito di una revisione sistematica può (se sussistono le condizioni di similarità tra tipi di pazienti e di trattamenti indagati) venire realizzata una metanalisi, ovvero una combinazione quantitativa pesata dei risultati dei singoli studi.

Sensibilità

Riferita a un test diagnostico, la sensibilità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato positivo in tutti i soggetti nei quali è presente la malattia. Un test molto sensibile risulterà positivo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente presente; un test poco sensibile risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente presente.

Specificità

Riferita a un test diagnostico, la specificità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato negativo nei casi in cui la malattia è assente. Un test molto specifico risulterà negativo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente; un test poco specifico risulterà negativo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente.

Statisticamente significativo

L'espressione statisticamente significativo viene usata per indicare una bassa probabilità che le differenze osservate nei campioni studiati siano dovute al caso. Convenzionalmente si fa riferimento come valore soglia al livello di significatività del 5% ($p < 0,05$), che significa che la probabilità che il risultato osservato sia dovuto al caso si presenterebbe una volta su 20 (5%). Il livello di significatività scelto come soglia può essere anche inferiore e dipenderà dal grado di certezza con cui si vuole escludere che l'eventuale differenza trovata sia attribuibile al caso. Un valore dell'1%, (che corrisponde a $p < 0,01$) o 1 per mille (che corrisponde a $p < 0,001$) esprimono in questo caso un valore di probabilità inferiore che il risultato sia dovuto al caso (rispettivamente di 1 volta su 100 e di 1 volta su 1.000).

Studio caso-controllo

È un tipo di disegno di studio nel quale si confronta un gruppo di persone che hanno manifestato un evento/malattia e un gruppo di persone che non hanno manifestato lo stesso evento/malattia rispetto alla presenza/assenza di esposizione a fattori di rischio sospettati di poter determinare quella malattia. I vantaggi degli studi caso-controllo sono la relativa rapidità di esecuzione e il costo non elevato. Questo tipo di disegno rende possibile studiare fattori di rischio che, per motivi etici o anche solo organizzativi, non è possibile assegnare sperimentalmente all'interno di uno studio prospettico.

Studio clinico controllato e randomizzato

(dall'inglese *randomized clinical trial*, RCT)

Lo studio clinico controllato e randomizzato è uno studio prospettico nel quale i partecipanti sono reclutati e assegnati in modo casuale (randomizzato) a 2 gruppi: uno, sperimentale, che riceve l'intervento di cui si vuole valutare l'efficacia, l'altro, il gruppo di controllo, riceve il trattamento standard, nessun trattamento o un placebo. Si tratta del disegno che riesce meglio a eliminare il bias di selezione e a garantire la confrontabilità dei gruppi.

Studio di coorte

È un tipo di disegno di studio non sperimentale (vedi studio sperimentale) che viene realizzato su un gruppo di soggetti che hanno in comune una o più caratteristiche e che è definito appunto coorte. Lo studio di coorte può essere sia retrospettivo sia prospettico ma parte sempre dalla individuazione di un gruppo di soggetti che hanno una caratteristica comune e li segue nel tempo per vedere se essi differiscono in termini di frequenza di sviluppo (incidenza) di una malattia/condizione.

Studio sperimentale

È un tipo di disegno di studio in cui lo sperimentatore assegna in modo attivo i soggetti studiati all'esposizione a (o all'eliminazione di) un fattore di rischio, oppure a un certo trattamento (diagnostico o terapeutico) di cui si vuole studiare l'efficacia o valutare gli effetti collaterali, confrontandoli poi con un gruppo di controllo costituito da persone non esposte a quello stesso fattore. Per motivi etici, gli studi epidemiologici sono generalmente di tipo non sperimentale, cioè sono basati su esposizioni già esistenti ai fattori di rischio.

Valore predittivo negativo

È la probabilità di non avere una determinata malattia visto che il test ha dato risultato negativo.

Valore predittivo positivo

È la probabilità di avere una determinata malattia visto che il test ha dato risultato positivo.

Vero negativo

È la persona che non è affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta negativo.

Vero positivo

È la persona che è affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta positivo.

INDICE

1. Introduzione	15
2. Educazione sanitaria preconcezionale – Counseling	22
3. Malattie genetiche - Counseling	46
4. Identificazione del “Rischio Ostetrico”	62
5. Epidemiologia degli eventi avversi	68
6. Obiettivi e metodologie di sorveglianza delle gravidanze a basso rischio	76
7. Malattie infettive in gravidanza	100
8. Diagnosi prenatale	158
9. Criteri di sorveglianza fetale e materna nel travaglio, modalità di assistenza al travaglio ed al parto	170
10. Urgenze nel travaglio e nel parto	180
11. Induzione del travaglio nella gravidanza post termine	200
12. Il controllo del dolore nel travaglio di parto	226
13. Bibliografia	252

1 Introduzione

INTRODUZIONE

Da quando David Sackett ha proclamato l'imperativo di praticare una **“medicina più scientifica”**, basata sulle prove di efficacia, (e cioè, secondo la definizione di Sackett-1996, **“l'uso cosciente, esplicito e giudizioso della migliore e più recente evidenza scientifica, nel formulare decisioni sulle cure di ogni singolo paziente”**) nessun clinico osa mettere in dubbio, anche per la sua eleganza intellettuale, la validità di questo movimento anche se non sono mancati i rimproveri dello stesso padre dell'EBM.

Si dovrebbe quindi pensare di vivere nel pieno della stagione “evidence-based” e cioè l'illusione (secondo alcuni), oppure la certezza (secondo altri), di riuscire a dare una veste scientifica a tutti gli atti ed a tutte le decisioni prese nella quotidiana attività del mondo sanitario.

In realtà, l'enorme quantità di conoscenze scientifiche prodotta e pubblicata ogni anno, rende difficile, se non in ambito molto settoriale ed iperspecialistico, prendere decisioni cliniche basate sistematicamente sulle migliori prove scientifiche disponibili.

Le linee guida nascono per cercare di dare una risposta a questa difficoltà, formulando, secondo la definizione classica utilizzata dal *“Manuale metodologico-come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”* (prodotto nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida-PNLG, dall'ASSR e ISS) **“raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di assistere i medici e i pazienti nel decidere sulle modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”**.

Le linee guida elaborate secondo la metodologia descritta e ad indirizzo clinico, o clinico-organizzativo, dovrebbero consentire ai clinici, agli amministratori, e ai politici che si occupano di sanità, di assicurare il massimo di appropriatezza negli interventi, “riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali” (PNLG).

L'ostetricia è un ambito nel quale esiste un riconosciuto e diffuso gap tra evidenze di efficacia e pratica clinica. Troppo spesso i trattamenti di routine non sono *evidence-based* e c'è una forte resistenza ad abbandonare definiti-

vamente procedure desuete o dannose. La frequenza eccessiva di tagli cesarei non necessari e l'episiotomia sistematica sono ottimi esempi della discrepanza esistente tra le evidenze e la pratica clinica e della complessità e lentezza dei processi di cambiamento delle procedure abituali.

Da quando, nel 1989, è uscito il primo grosso lavoro di ricerca, revisione sistematica e classificazione dei lavori scientifici nella letteratura internazionale in ostetricia, con il titolo "Effective care in pregnancy and childbirth" si è venuta diffondendo nei diversi paesi, sia a livello istituzionale, sia da parte delle più prestigiose società scientifiche la produzione di linee guida evidence based.

Il successo delle linee guida elaborate secondo una metodologia corretta ha confermato l'importanza ed il bisogno di informazioni aggiornate ed accurate per guidare le decisioni che devono essere prese da coloro che pianificano, forniscono o ricevono cure in gravidanza e nel parto.

L'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR) è un ente nazionale con personalità giuridica di diritto pubblico, sottoposto a vigilanza del Ministero della Salute.

Essa svolge essenzialmente compiti di collaborazione nei confronti delle Regioni e Province Autonome in materia sanitaria, anche a supporto delle loro iniziative di autocoordinamento, nonché compiti di rilevazione, analisi, valutazione, proposte in materia di organizzazioni dei servizi sanitari, innovazione e sperimentazione di nuovi modelli gestionali, di qualità e costi dell'assistenza. Gli indirizzi per le attività dell'ASSR vengono formulati dalla Conferenza Stato-Regioni, e, tra questi, è prevista l'elaborazione di linee guida cliniche o clinico-organizzative su tematiche di preminente interesse per la sanità pubblica.

Un recente documento del Ministero della Salute, intitolato "**Documento di indirizzo per lo sviluppo di un Sistema Nazionale Linee Guida**" prevede la costituzione di una struttura dove sono rappresentati i diversi livelli, centrale, regionale e aziendale, le Società scientifiche, e l'ISS che, a livello nazionale, provveda alla scelta delle priorità, la produzione e la validazione di linee guida ed elabori documenti di indirizzo e interventi per la loro successiva implementazione affinché divengano uno degli strumenti effettivi del **Governo Clinico** e dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Comitato Organizzativo di queste attività opera presso l'ASSR.

Il Sistema Nazionale Linee Guida così inteso, utilizzando tutti gli stru-

menti individuati di volta in volta come utili ed opportuni, contribuirà a formare una cultura per il personale del SSN in cui la medicina basata sull'evidenza sia più conosciuta ed utilizzata nella pratica clinica anche attraverso l'attivazione di un sistema web di aggiornamento professionale dedicato alle linee guida che consentirà all'utente di acquisire crediti secondo quanto stabilito dalla commissione ECM.

Queste "Raccomandazioni su gravidanza e parto", di cui presentiamo la prima stesura, (e delle quali prevediamo un *precoce* aggiornamento dopo le necessarie verifiche), nascono e sono state elaborate nel contesto sopra descritto, e sono dedicate alla gravidanza fisiologica (o a "basso rischio") con alcuni capitoli nei quali si riflette anche su aspetti più generali come sulle possibili modalità di *identificazione del rischio ostetrico e sulla epidemiologia degli eventi avversi in ostetricia*.

All'interno del sistema nazionale linee guida, prevediamo comunque di costituire, a breve, Gruppi di studio per l'elaborazione di raccomandazioni EB sulle principali patologie ostetriche.

Le **raccomandazioni** contenute in questo volume sono state elaborate da un gruppo di esperti provenienti dalle maggiori società scientifiche della disciplina (ostetrico-ginecologi, neonatologi, anestesisti, epidemiologi) dall'ISS, dal Collegio nazionale delle ostetriche, dalla Fimmg e sono **rivolte ad assistere chi** opera in campo ostetrico nella scelta del trattamento più appropriato per le differenti situazioni cliniche.

Tali raccomandazioni si basano su **evidenze scientifiche** derivate dalla revisione della letteratura, ove disponibili, e dall'opinione del comitato multidisciplinare di esperti costituenti il Gruppo di lavoro. Le fonti sono:

- MEDLINE a partire dal 1990
- Cochrane Library fino al 2003
- Linee Guida prodotte dalle maggiori Società di Ginecologia e Ostetricia (American College of Obstetricians and Gynaecologists - ACOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG -, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada - SOCG e altra bibliografia allegata).

È stata fatta, comunque, un'opera di contestualizzazione e di adattamento alla realtà operativa italiana, nello sforzo di elaborare un testo non solo compilativo e accademico, ma anche e soprattutto senza dogmatismi, nella convinzione che, (secondo lo stesso Sackett), la EBM "deve rispettare l'acume clinico degli operatori, le circostanze dei pazienti e i loro desideri e volontà".

La qualità degli studi ed il grado di raccomandazione sono stati classificati secondo le indicazioni contenute nel documento “*Programma Nazionale Linee Guida - Manuale Metodologico – Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica*”, esposto nella Tabella.

Tabella: *Livelli delle prove e Forza delle raccomandazioni, da PNLG - Manuale Metodologico.*

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o <i>consensus conference</i> , o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida
A	L’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento
D	L’esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la **qualità metodologica delle prove** disponibili, ma anche il **peso assistenziale** dello specifico problema, i **costi**, l'**accettabilità** e **praticabilità** dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di *grading*.

I **livelli delle prove** e la **forza delle raccomandazioni** sono riportate a lato del testo.

2
**Educazione sanitaria
preconcezionale
Counseling**

EDUCAZIONE SANITARIA PRECONCEZIONALE

La Medicina dell'Età Prenatale è la scienza che con mezzi idonei, protegge il nuovo essere già prima del concepimento, assicura lo sviluppo armonico dell'embrione e del feto, evita i pericoli al momento del parto.

Obiettivi

Fornire delle informazioni e delle raccomandazioni per una preparazione alla procreazione libera e responsabile.

Fare il punto sullo stato di salute degli aspiranti genitori è una prima garanzia per il benessere del nascituro e per quella sicurezza che permette di affrontare la gravidanza con la necessaria serenità.

I controlli a cui la coppia deve sottoporsi almeno tre mesi prima di programmare la gravidanza sono:

Visita ginecologica

Valutazione della pressione arteriosa.

Pap-test e tampone vaginale (screening per il tumore del collo dell'utero e per evidenziare eventuali infezioni, per es. da Papilloma o herpes virus).

A

Consulenza preconcezionale

È associata alla visita ginecologica ed è estesa ad entrambi i partner.

Prende in considerazione l'anamnesi, con accurata ricostruzione della storia ostetrica della donna (es. precedenti gravidanze, eventuali aborti spontanei ecc.) e della storia dello stato di salute dei futuri genitori, con relative informazioni sulle malattie famigliari.

A

Raccomandazioni

Deve essere effettuata una attenta valutazione relativamente a patologie come:

- Diabete mellito
- Epilessia
- Ipertensione
- Malattie della tiroide

A

- Malattie cardiovascolari
- Asma
- Lupus eritematoso sistemico o altre malattie autoimmuni
- Nevrosi ansiose, depressive e simili
- Iperfenilalalinemia

A

Esami ematochimici Raccomandazioni

- Gruppo sanguigno con identificazione del fattore Rh, per entrambi i genitori.
- Anticorpi irregolari antieritrocitari (Test di Coombs ed altri test di identificazione di anticorpi irregolari).
- Virus rosolia anticorpi o rubeo test.
- Toxoplasma anticorpi o toxotest. Se l'esito del test è negativo, la futura mamma deve considerarsi a "rischio" (vedi capitolo malattie infettive)
- Treponema pallidum anticorpi o VDRL. Per entrambi i futuri genitori i rischi legati a tale patologia effettuando terapia mirata prima del concepimento tendono a scomparire.
- Virus immunodeficienza acquisita (HIV 1-2) anticorpi. Per entrambi. Sapendolo in anticipo, si possono mettere in atto alcune misure (parto cesareo, terapia antiretrovirale, allattamento artificiale) per ridurre il rischio di trasmissione dalla mamma al feto.
- Anticorpi anti CMV. Se l'esito del test è negativo, la futura mamma deve considerarsi a "rischio"
- Emocromo. Solo per la donna. Nel caso la futura madre sia portatrice sana di malattie genetiche del sangue (Talassemia, soprattutto), il test è esteso anche al partner.
- Elettroforesi dell'emoglobina
- Mappa dei cromosomi solo per quelle coppie che, sulla base della visita preconcezionale, risultano a rischio di trasmissione di malattie cromosomiche. (vedi capitolo delle malattie genetiche).
- *Vaccinazione antirosolia, da effettuarsi almeno cinque mesi prima di programmare la gravidanza, sia nel caso di un test di screening negativo, ma anche senza eseguire lo screening.*

A

B

A

C

A

B

In base al Decreto Ministeriale del 10 settembre '98 tutti gli esami del sangue per gli accertamenti preconcezionali sono a totale carico del Sistema

Sanitario Nazionale e non prevedono il pagamento di alcun ticket. Sono considerate prestazioni specialistiche necessarie per tutelare la maternità responsabile. Per usufruire dell'esenzione è sufficiente l'impegnativa del proprio medico di base o quella del ginecologo pubblico (di un consultorio, di un ospedale, per es.).

Stile di vita

Nutrizione in gravidanza

La gravidanza è caratterizzata da notevoli modificazioni metaboliche dovute alla produzione ormonale dell'unità feto-placentare e al continuo drenaggio di nutrienti da parte del feto.

Le principali modificazioni consistono nell'ipoglicemia a digiuno per la fuga di glucosio verso il feto; parallelamente vi è un'insulino-resistenza, dovuta alla riduzione dei recettori per quest'ormone, che è controbilanciata da una maggiore produzione d'insulina da parte del pancreas materno.

L'insulino-resistenza causa un'iperglicemia post-prandiale che, se eccessiva, indica un'intolleranza glucidica, in altre parole il diabete gestazionale.

Al contrario, durante il digiuno prolungato avviene una spiccata ipoglicemia, un'ipoinsulinemia, un'ipoaminoacidemia, un'iperchetonemia, un accelerato catabolismo muscolare.

La gravida deve quindi evitare sia il digiuno prolungato, sia pasti troppo abbondanti, che causano iperglicemia e iperlipidemia.

A ciò si aggiunge, già nel primo trimestre di gravidanza, una modificazione del senso del gusto, che torna alla norma sei mesi dopo il parto, avversione per le carni rosse e preferenza per gelati, dolci, cioccolata, frutta, pesce, cibi salati (1). **Livello IV**

Tutto ciò comporta per la gravida la necessità di controllare precocemente le abitudini alimentari scegliendo opportunamente gli alimenti e, soprattutto, suddividendoli in pasti piccoli e frequenti.

Nel primo trimestre è frequente la nausea ed il vomito, che talora comporta una riduzione del peso corporeo. La terapia antiemetica con dimenidrato, buclizina, meclozina, idrossizina, mepiramina, prometazina o tietilperazina riduce la nausea (OR 0,17, 95% CI da 0,13 a 0,21), ma provoca sonnolenza.

Raccomandazioni

La vitamina B6 (piridossina) riduce la nausea senza effetti collaterali (2).

Livello I

A

Problemi particolari

Le donne “a dieta” prima della gravidanza si sentono autorizzate a non osservare più le restrizioni dietetiche e cambiano le loro buone intenzioni di controllare il peso corporeo (3). **Livello IV**

L'obesità è un problema emergente, provoca un aumento del rischio di diabete gestazionale e di pre-eclampsia (4).

A Londra, una ricerca retrospettiva su 287.213 donne ha indicato che il 61,6% era di peso normale, il 27,5% era moderatamente obesa e il 10,9% obesa, con indice di massa corporea superiore a 30. Il rischio di diabete gestazionale era aumentato sia nelle moderatamente obese (OR 1,68), sia nelle obese (OR 3,6). Il rischio di pre-eclampsia era aumentato sia nelle moderatamente obese (OR 1,44), sia nelle obese (OR 2,14). La necessità d'induzione del travaglio di parto era aumentata (OR 2,14 e 1,70, rispettivamente); il taglio cesareo era aumentato (OR 1,30 e 1,83, rispettivamente); le emorragie post-partum erano aumentate (1,16 e 1,39, rispettivamente); il peso alla nascita superiore al 90° percentile era aumentato (1,57 e 2,36, rispettivamente); la morte intrauterina del feto era aumentata (1,10 e 1,40, rispettivamente). L'obesità materna comporta un rischio significativo per la madre e per il feto in proporzione al grado d'obesità e all'alterazione del metabolismo (5). **Livello III**

L'obesità comporta una dislipidemia, un'iperinsulinemia, una disfunzione vascolare e un'inflammazione cronica: nel sangue aumentano i trigliceridi a digiuno, si abbassano le lipoproteine HDL, aumenta la leptina, aumenta l'insulina a digiuno, aumentano alcuni indici d'inflammazione quali l'IL-6 e la PCR, aumenta la pressione sistolica. Queste modificazioni danneggiano l'endotelio e contribuiscono a complicare la gravidanza (6). **Livello IV**

Un peso pre-gravidico superiore a 90 kg comporta un rischio quadruplo d'ipertensione gestazionale e di una volta e mezza di diabete gestazionale. L'obesità aumenta anche le complicanze tromboemboliche, specialmente durante la degenza a letto in puerperio.

Il rischio fetale dipende dalla macrosomia, che condiziona l'allungamento della durata del parto e la distocia di spalla.

Aumento ponderale in gravidanza

Normalmente, dopo il primo trimestre, il peso corporeo della gravida aumenta in modo proporzionale all'avanzare dell'età gestazionale. Tale aumento dipende da accumulo di proteine e di lipidi corporei. Nelle ultime dieci settimane di gravidanza aumenta anche il volume dei liquidi interstiziali. A tutto ciò si aggiunge

l'aumento dell'utero, delle mammelle, del sangue circolante e del contenuto uterino.

L'introito calorico dovrebbe corrispondere al fabbisogno giornaliero, che è composto dal costo energetico a riposo, dal dispendio per l'attività fisica e dall'effetto termico (azione dinamica specifica) degli alimenti.

Durante una gravidanza normale, l'incremento ponderale nelle donne sane, d'età compresa tra 20 e 29 anni, varia da 370 a 420 grammi la settimana (7).

L'incremento raccomandato dall'Institute of Medicine, National Academy of Sciences, tiene conto del peso della donna e della sua altezza, in altre parole dell'indice di massa corporea prima della gravidanza (8). **Livello I**

$$\text{BMI o IMC (Indice di Massa Corporea)} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altezza}^2 \text{ (m)}}$$

Per un indice inferiore a 19,8 l'incremento dovrebbe essere compreso tra 12,5 e 18 kg; per indice compreso tra 19,8 e 26 l'incremento dovrebbe essere di 11,5-16 kg; per un indice compreso tra 26 e 29 l'incremento dovrebbe essere di 7-11,5 kg; per un indice superiore a 29 l'incremento dovrebbe essere inferiore a 7 kg (8).

Nella realtà, invece, le donne con basso indice di massa corporea prima della gravidanza aumentano meno di quanto consigliato, mentre, al contrario, quelle con alto indice di massa corporea tendono ad aumentare più di quanto raccomandato, quindi non vi sono sensibili differenze d'aumento di peso in rapporto all'indice di massa corporea (9).

Un incremento ponderale entro i limiti raccomandati dall'Institute of Medicine è collegato con un esito migliore della gravidanza (10).

Un basso incremento ponderale predispone al difetto di crescita fetale e al parto pretermine. Un eccessivo incremento ponderale comporta una macrosomia fetale ed un aumento dei tagli cesarei.

Nel diabete gestazionale con obesità è accettabile un aumento ponderale di 4-9 kg (11). **Livello I**

Negli Stati Uniti solo 38% delle donne raggiunge l'incremento ponderale raccomandato dall'Institute of Medicine (12).

Fabbisogno calorico in gravidanza

Le calorie giornaliere necessarie durante la gravidanza vanno da 2.550 a 2.700 per quasi tutte le donne. Questi valori devono essere commisurati, caso per caso, all'indice di massa corporea prima della gravidanza, alla velocità d'aumento ponderale, all'età materna, all'attività fisica (10). Il National Research Council ha raccomandato un aumento di 300 calorie il giorno rispetto alla situazione pre-gravidica (13). **Livello VI**

Le donne tendono a consumare solo 85% delle calorie raccomandate (14).

Al contrario, le gravide che introducono oltre 3.350 calorie il giorno, rispetto a quelle con meno di 2.000 calorie, presentano un maggior rischio di pre-eclampsia (OR 3,6). Anche quelle che assumono più del 25% delle calorie sotto forma di zucchero, rispetto a quelle con meno dell' 8,5%, hanno un rischio di pre-eclampsia più alto (OR 2,6) (15). **Livello III**

Consigli dietetici

A parte il fabbisogno di oligoelementi e la quantità di calorie, è necessario un equilibrio fra i vari tipi d'alimenti.

La dieta deve contenere 60 grammi di proteine. Molte gravide mangiano troppi grassi, pochi carboidrati e fibre vegetali.

Sono quindi necessari programmi educativi per spiegare le linee guida dietetiche. Ad esempio si raccomandano 3-4 porzioni di derivati del latte, 2-3 porzioni di carne, pesce o uova, 3 porzioni di frutta, 4-5 porzioni di verdura od ortaggi, 7-8 porzioni di cereali e legumi (16). **Livello I**

È importante il tipo di carboidrati nella dieta; esso è correlato alla glicemia materna, alla crescita fetale e all'aumento ponderale della gestante. Il differente indice glicemico dei carboidrati cambia la risposta della glicemia e dell'insulinemia dopo i pasti ed anche la risposta glicemica all'esercizio fisico. Nutrendosi con carboidrati ad alto indice glicemico aumenta eccessivamente la crescita feto-placentare e l'incremento ponderale, mentre con carboidrati a basso indice glicemico il peso materno resta normale ed il neonato pesa tra 25 e 50 percentili. Con una corretta composizione di carboidrati nella dieta si previene e si cura l'obesità e l'insulino-resistenza anche dopo la gravidanza (17, 18).

È importante la presenza di pesce nella dieta delle gravide. Le proteine d'origine animale presenti nella carne e nel pesce aumentano il peso del feto alla nascita perché contengono grassi mono-insaturi (19). Uno scarso consu-

mo di pesce di mare dopo 16-20 settimane di gravidanza rappresenta un fattore di rischio per il parto pretermine ed il basso peso alla nascita (20).

Gli acidi grassi poli-insaturi derivano dall'acido linoleico (n-6) e dall'acido α -linolenico (n-3), entrambi a 18 atomi di carbonio, che sono i precursori rispettivamente dell'acido arachidonico (a 20 atomi di carbonio) e dell'acido docosaesaenoico (DHA, a 22 atomi di carbonio), importanti per lo sviluppo embrionale. I tessuti e gli organi in fase di sviluppo sono molto avidi del DHA derivante dalla dieta materna; esso si accumula nel sistema nervoso in via di sviluppo ed è essenziale per la funzione neuronale e visiva (21). Nella dieta delle gravide canadesi è stata riscontrata una bassa concentrazione di DHA.

In passato le donne erano avvertite di diminuire il consumo di sale per evitare la pre-eclampsia. Sono state esaminate tre ricerche randomizzate comprendenti 603 donne. Il rischio relativo di pre-eclampsia arrivava a 1,11 (intervallo di confidenza 0,46 - 2,66) e non indicava particolari effetti del consumo di sale in gravidanza; esso quindi è lasciato alle personali preferenze (22). **Livello I**

Dopo un anno dal parto, tornano al peso normale le donne che non sono aumentate troppo in gravidanza, che hanno fatto attività fisica, che hanno cambiato le loro abitudini alimentari, che hanno allattato (23).

Raccomandazioni

- La dieta deve essere variata: è necessario consumare tutti i giorni alimenti ricchi di ferro, di calcio e di proteine (carne, uova, legumi freschi, formaggi freschi, pesce di mare) da distribuire durante la giornata in cinque pasti, piccoli e frequenti, a distanze regolari.
- Bisogna evitare un consumo eccessivo di zucchero, dolci, cioccolata, frutta.
- Non bisogna mai saltare un pasto, anche in mancanza d'appetito; bisogna evitare il digiuno prolungato. Ultimo spuntino prima di andare a letto e prima colazione più presto possibile.
- È opportuno l'autocontrollo settimanale dell'aumento ponderale, che deve essere rapportato al peso pre-gravidico.
- È consigliabile una moderata attività fisica.
- Le donne obese prima della gravidanza devono controllare più spesso la pressione arteriosa, la glicemia, la crescita fetale ed il volume del liquido amniotico; inoltre devono aumentare poco di peso.

Supplementazione alimentare con oligoelementi

Il fabbisogno di oligoelementi dell'organismo umano abitualmente è soddisfatto da un'adeguata alimentazione. La supplementazione vitaminica è efficace solo in alcuni individui: bambini piccoli, anziani, malnutriti, alcolisti, individui affetti da gravi malattie sistemiche. In questi pazienti può essere utile la somministrazione di vitamine anche in via profilattica.

La vitamina B1 deve essere somministrata agli alcolisti per la prevenzione dell'encefalopatia di Wernicke. La vitamina B12 è utile nei pazienti affetti da gastrite atrofica o gastrectomizzati. La vitamina D è indicata nei pazienti in trattamento con farmaci anticonvulsivanti, oppure con insufficienza renale. Per prevenire un eccesso di vitamina A, in previsione di una gravidanza e nel corso di essa sarebbe preferibile non mangiare fegato (24).

Supplementazione folati

Un'assunzione inadeguata di folati è frequente nelle donne giovani d'età compresa tra 18 e 24 anni, che hanno spesso errate abitudini alimentari e non prevedono una gravidanza entro breve tempo (25).

La linea guida dell'Accademia americana di Pediatria, per le donne senza precedenti gravidanze con difetti di chiusura del tubo neurale, si attiene alla raccomandazione dell'United States Public Health Service che consiglia a tutte le donne in età feconda, che possono diventare gravide, di consumare 400 microgrammi d'acido folico il giorno (26). **Livello I**

A causa dell'alto numero di gravidanze non programmate, l'Accademia appoggia un programma d'arricchimento degli alimenti per assicurare a tutte le donne un'introduzione giornaliera di 400 microgrammi d'acido folico. In mancanza di ciò, l'Accademia stimola le donne a consumare la stessa quantità con una dieta sana. Al momento attuale, il sistema più conveniente, economico e diretto è quello di assumere preparati multivitaminici contenenti 400 microgrammi d'acido folico.

Per la prevenzione dei difetti di chiusura del tubo neurale nelle donne con anamnesi ostetrica positiva l'Accademia consiglia invece una terapia con 4.000 microgrammi d'acido folico il giorno, iniziando un mese prima della gravidanza e continuando per tutto il primo trimestre. Queste donne non devono tentare di raggiungere i 4.000 microgrammi giornalieri ricorrendo a preparati multivitaminici, per la possibilità di ingerire livelli dannosi d'altre vitamine, ad esempio di vitamina A.

Donne ad alto rischio per questa malformazione sono quelle con parenti prossimi (ad esempio fratelli, sorelle, nipoti) che hanno avuto difetti di chiusura del tubo neurale (il rischio è circa da 0.3 a 1.0%), con diabete tipo 1 (rischio circa 1%), donne epilettiche trattate con valproato o carbamazepina (rischio circa 1%), donne con partner che ha avuto un difetto di chiusura del tubo neurale (rischio da 2 a 3%). Tutte queste donne devono programmare la gravidanza e discutere con il medico curante i vantaggi e svantaggi di aumentare la dose quotidiana peri-concezionale a 4.000 microgrammi (26).

Prima di una gravidanza e nel primo trimestre è stato quindi consigliato un consumo di folati o multivitaminici.

Vi sono ricerche randomizzate, o quasi randomizzate, che paragonano la supplementazione con multivitaminici contro placebo, folati contro placebo, multivitaminici contro folati (impiegando dosi differenti di multivitaminici o di folati), consigli dietetici pre-gravidici per aumentare il consumo di cibi ricchi di folati o arricchiti di folati contro le cure abituali.

Dall'esame della letteratura sono state individuate quattro ricerche, di qualità variabile, riguardanti 6.425 donne.

La supplementazione peri-concezionale con folati riduce l'incidenza di difetti di chiusura del tubo neurale (rischio relativo 0.28, intervallo di confidenza del 95% 0.13 – 0.58), senza aumentare gli aborti, le gravidanze ectopiche o la mortalità fetale (27). **Livello II**

È possibile un aumento delle gravidanze multiple.

La supplementazione di acido folico in gravidanza riduce il rischio d'ipertensione gestazionale (28). **Livello II**

I preparati multivitaminici, da soli, non prevengono queste malformazioni e non aumentano l'effetto preventivo dei folati se sono somministrati in associazione.

In conclusione, la supplementazione peri-concezionale con folati ha un forte effetto protettivo contro i difetti di chiusura del tubo neurale. È ancora da chiarire il beneficio o il rischio degli alimenti arricchiti con folati (29).

Livello I

Raccomandazioni

- L'acido folico è in grado di abbassare del 70 % il rischio che il feto possa essere colpito da importanti malformazioni del sistema nervoso centrale.
- Non ci sono evidenze di effetti favorevoli o sfavorevoli della assunzione di folati sulla prognosi della gravidanza (aborto, gravidanza ectopica, morte neonatale).

- Da tener presente che la terapia deve essere cominciata tre mesi prima del concepimento e deve continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza.

La fonte principale è rappresentata dagli alimenti; pertanto è consigliabile seguire una dieta contenente abbondanti quantità di cibi naturali ricchi di folati come verdure, legumi, nocciole, noci, uova, frutta, patate e cereali assunti a colazione.

Supplementazione con ferro e folati in gravidanza

La carenza di folati può provocare anemia durante la gravidanza. In tali casi, la supplementazione dovrebbe migliorare i parametri ematologici, rispetto alla somministrazione di placebo, oppure rispetto alle gravidanze con livelli normali d'emoglobina.

Sono state esaminate 21 ricerche di qualità variabile. Rispetto al placebo o all'assenza di supplementazione, la somministrazione di folati aumenta o conserva inalterati i livelli normali di folati nel siero (odds ratio 0.18, intervallo di confidenza del 95% 0.13 – 0.24) e nei globuli rossi (odds ratio 0.18, intervallo di confidenza del 95% 0.09 – 0.38).

La somministrazione di folati riduce la percentuale di donne con basso livello d'emoglobina verso la fine della gravidanza (odds ratio 0.61, intervallo di confidenza del 95% 0.52 – 0.71) o con eritropoiesi megaloblastica (odds ratio 0.65, intervallo di confidenza del 95% 0.45 – 0.95).

Tranne una possibile riduzione dell'incidenza di difetto di crescita fetale, la somministrazione di folati non ha qualche altro reale effetto sull'esito della gravidanza.

La supplementazione con folati durante la gravidanza migliora i livelli d'emoglobina e di folati. Non è stato evidenziato se questa supplementazione ha qualche effetto, benefico o dannoso, sull'esito clinico della madre e del bambino (30). **Livello I**

L'anemia in gravidanza è un problema importante se è accompagnata da carenze nutrizionali. In tal caso, l'anemia contribuisce all'aumento della mortalità e morbosità materna e perinatale.

Si tratta di stabilire se la supplementazione abituale di ferro e folati ha un effetto sui parametri ematologici e sull'esito della gravidanza.

Sono state esaminate 20 ricerche nel Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register riguardanti l'efficacia della somministrazione di ferro per prevenire l'anemia in gravidanza (31). **Livello I**

La supplementazione con ferro innalza o mantiene il livello di ferritina nel siero sopra 10 milligrammi per litro. Ne deriva una riduzione sostanziale di gravide con emoglobina sotto 10 o 10.5 grammi nell'ultima parte della gravidanza. Tuttavia, la supplementazione non ha effetti sostanziali sull'esito materno o fetale (30). **Livello I**

Una ricerca, con il più ampio numero di gravide, riguardante il confronto tra somministrazione selettiva o abituale, ha dimostrato, nel primo caso, un aumento della probabilità di taglio cesareo e di trasfusione di sangue dopo il parto e una più bassa mortalità perinatale precoce (entro sette giorni dalla nascita).

In conclusione, la supplementazione con ferro sembra prevenire un basso livello d'emoglobina alla nascita o a sei settimane dopo il parto. Vi sono troppo scarse notizie sull'esito materno e neonatale.

Raccomandazioni

La supplementazione di ferro non deve essere somministrata routinariamente a tutte le gravide. Non sembrano esserci benefici nell'assunzione, relativi all'esito della gravidanza e sulla salute fetale.

A

Supplementazione con vitamina A in gravidanza

La supplementazione con vitamina A, da sola o in combinazione con altri micronutrienti, è stata raccomandata durante la gravidanza per migliorare la mortalità e morbosità materna.

In alcune regioni, come in India, è stata riscontrata una carenza moderata di vitamina A nel 14,7% delle gravide ed una carenza grave nel 4% di loro, in conformità a livelli sierici di retinolo rispettivamente inferiori a 30 e 20 microgrammi/decilitro. La carenza è la conseguenza di una cattiva nutrizione, di numerose gravidanze a breve intervallo, di una dieta povera di vitamina.

Segni clinici (ad esempio cecità notturna) si trovano solo nel 60% della popolazione carente (32).

Una carenza subclinica di vitamina A è più evidente durante il terzo trimestre di gravidanza; essa aumenta il rischio di parto pretermine (odds ratio 1.99, intervallo di confidenza del 95% 1.12 – 3.53), d'anemia con emoglobina inferiore a 9 g/dl (odds ratio 1.78, intervallo di confidenza del 95% 1.21

– 2.63), d’ipertensione indotta dalla gravidanza (odds ratio 1.26, intervallo di confidenza del 95% 0.74 – 2.14) (33).

Sono state esaminate cinque ricerche, comprendenti 23.426 donne. Queste ricerche sono eterogenee per tipo di supplementazione, durata della somministrazione, conseguenze esaminate, perciò non è stato possibile eseguire una meta analisi.

Uno studio su una vasta popolazione del Nepal ha dimostrato i possibili effetti benefici di una supplementazione di vitamina A, una volta la settimana, su tutti i casi di mortalità materna fino a quattro mesi dopo il parto (RR 0.60, intervallo di confidenza del 95% 0.37 – 0.97).

Da uno studio caso-controllo risulta che la cecità notturna, è stata ridotta, ma non eliminata.

Tre ricerche hanno esaminato l’effetto della somministrazione di vitamina A sui livelli d’emoglobina. Una ricerca in Indonesia ha dimostrato l’effetto benefico su donne anemiche (emoglobina <11.0 g/dl). Dopo supplementazione con vitamina A, la percentuale di donne non anemiche è stata di 35%, di 68% nelle donne trattate con ferro, di 97% nelle donne trattate con vitamina A più ferro, di 16% in quelle trattate con placebo. Due ricerche in Malawi non hanno confermato questi risultati positivi.

La vitamina A può avere effetti teratogeni se assunta in dosi superiori a 10.000 UI al giorno (34). **Livello III**

Il limite di assunzione giornaliera dovrebbe essere posto a 5.000 UI al dì.

In conclusione, nonostante due ricerche in Nepal e in Indonesia che indicano effetti benefici della supplementazione con vitamina A, sono necessari altri studi per stabilire se la supplementazione riduce la morbosità e la mortalità materna e con quale meccanismo d’azione (35). **Livello I**

Raccomandazioni

La gravida deve essere informata che la supplementazione di vitamina A potrebbe essere teratogena e quindi non andrebbe eseguita.

C

Supplementazione con vitamina B6 in gravidanza

La piridossina contribuisce allo sviluppo del sistema nervoso centrale, quindi influenza le funzioni cognitive; inoltre, previene la carie dentaria e proteggerebbe il letto vascolare placentare.

Una ricerca su 371 donne ha dimostrato l’efficacia della vitamina nella

prevenzione della carie dentaria nelle donne gravide mediante la supplementazione con capsule per via orale (odds ratio 0.33, intervallo di confidenza 0.41 – 0.95). Ciò non è sufficiente per valutare l'importanza della supplementazione durante la gravidanza (36). **Livello I**

Raccomandazioni

Non esistono sufficienti dati per raccomandare la somministrazione di Vitamina B6. C

Supplementazione con vitamina D in gravidanza

Una carenza di questa vitamina può avvenire per un basso contenuto nella dieta, oppure per scarsa esposizione alla luce solare, specialmente nei mesi invernali.

Una ricerca su 59 gravide, tra 27 e 32 settimane, durante l'inverno, ha dimostrato che il 34% presentava nel siero una concentrazione di 25-idrossi-vitamina D inferiore a 10 ng/ml ed il 32% aveva ipocalcemia.

Somministrando una dose singola di 80.000 U.I. di vitamina D, solo una donna, al momento del parto, aveva un livello basso di 25-idrossi-vitamina D, mentre 15 donne avevano ipocalcemia. Questa dose sembra quindi un buon compromesso tra efficacia e tollerabilità (37). **Livello III**

Due ricerche su 232 donne sono state selezionate per la loro qualità. In una, le gestanti avevano un alto incremento ponderale e un basso numero di neonati di basso peso. In un'altra ricerca, le donne presentavano feti con un basso peso alla nascita. Pertanto, non è stato possibile valutare gli effetti della supplementazione con vitamina D durante la gravidanza (38). **Livello I**

Raccomandazioni

Non ci sono evidenze sufficienti per valutare il beneficio della somministrazione di Vitamina D in gravidanza. C

Supplementazione con vitamina K in gravidanza

La vitamina K, somministrata prima di un parto pretermine, potrebbe prevenire le emorragie periventricolari nei neonati, migliorando la loro coagulazione. Queste emorragie possono provocare gravi anomalie dello sviluppo del sistema nervoso centrale, compresa la paralisi cerebrale.

Sono state selezionate le ricerche randomizzate o quasi randomizzate sulla somministrazione di vitamina K per via parenterale od orale, valutando la mortalità neonatale, la morbosità neurologica neonatale, la presenza d'emorragie periventricolari diagnosticate mediante un'ecografia eseguita nella prima settimana dalla nascita, lo sviluppo neurologico a lungo termine. È stata anche valutata la morbosità neonatale e gli effetti collaterali materni.

Sono state esaminate cinque ricerche, di qualità variabile, comprendenti 420 gravide. La somministrazione prenatale di vitamina K non tende a ridurre in modo significativo tutti i gradi d'emorragia periventricolare (RR 0.82, intervallo di confidenza del 95% 0.67 – 1.00), né le emorragie periventricolari gravi (grado tre e quattro) (RR 0.75, intervallo di confidenza del 95% 0.45 – 1.25), rispetto al gruppo di controllo (39).

In una ricerca, le notizie sullo sviluppo neurologico riguardavano solo un piccolo campione di bambini e non concordavano con i risultati delle altre due ricerche (39). **Livello I**

Raccomandazioni

La vitamina K, somministrata alle gravide prima di un parto molto pretermine, non mostra di prevenire le emorragie periventricolari nei neonati prematuri.

A

Supplementazione con preparati multivitaminici in gravidanza

La gravidanza impone all'organismo materno uno stress metabolico che aumenta con l'avanzare dell'età gestazionale. La supplementazione di vitamine dovrebbe correggere gli squilibri nutrizionali, e quindi metabolici, causati da eventuali modificazioni dei livelli vitaminici circolanti.

Sono state studiate 563 gravide scelte a caso, sane, con dieta corretta e con supplementazione vitaminica. Fra queste gravide, 132 erano al primo trimestre di gravidanza, 198 al secondo, 233 al terzo. Sono state dosate nel sangue le seguenti vitamine: tiamina, biotina, B12, B6, pantotenato, riboflavina, nicotinato, folati, vitamine A, E, C e caroteni totali.

La supplementazione ha prodotto, durante tutti i trimestri di gravidanza, un eccesso d'alcune vitamine, rispetto alla concentrazione ematica di donne sane, non gravide, che non assumevano vitamine. Tale eccesso riguardava i folati, la biotina, il pantotenato, la riboflavina.

Al contrario, nonostante la supplementazione, è stata riscontrata un'alta percentuale d'ipovitaminemia riguardante la vitamina A, la vitamina B6, la niacina (nel primo trimestre), la tiamina, la vitamina B12 (quest'ultima più grave nel terzo trimestre).

Perciò, nonostante la supplementazione, durante la gravidanza esistono carenze multiple di vitamine anche in una popolazione come quella che frequenta gli ambulatori di un'Università statunitense (40).

Supplementazione con zinco in gravidanza

È stato ipotizzato che bassi livelli di zinco nel siero sono collegati ad anomalie del travaglio di parto.

Sono state analizzate sette ricerche, di qualità controllata. Con la supplementazione di zinco è stato osservata, rispetto al placebo, una possibile riduzione d'induzioni del travaglio di parto, di tagli cesarei e di parti pretermine.

In conclusione, vi è un'insufficiente evidenza sull'effetto della supplementazione di zinco in gravidanza. Il possibile effetto benefico sul parto pretermine richiede successive ricerche (41). **Livello I**

Supplementazione con calcio in gravidanza

Il fabbisogno totale extra di calcio durante la gravidanza è di circa 30 gr, ovvero una piccola parte del calcio osseo materno. L'assunzione di calcio è indicata in caso di insufficiente apporto con gli alimenti, soprattutto in donne di età inferiore a 25 anni, che ancora accumulano calcio a livello scheletrico e potrebbero andare incontro a fenomeni di demineralizzazione al termine della gravidanza. **Livello I**

Non vi è accordo circa il dosaggio giornaliero ottimale.

Raccomandazioni

L'assunzione di calcio viene consigliata solo in caso di insufficiente apporto.

A

Supplementazione con iodio in gravidanza

La carenza di iodio è endemica in alcune parti del mondo. L'impiego abituale di sale iodato o di olio iodato è pertanto raccomandato, assicurando il massimo beneficio se assunto in epoca preconfezionale. Il sale e l'olio iodati sono sicuri in qualunque epoca di gravidanza.

Raccomandazioni

Somministrazione nelle zone endemiche.

A

Attività fisica in gravidanza

Le donne gravide spesso consultano il loro ostetrico per consigli sull'attività fisica e lo sport. Il problema è diffuso perché 42% delle gravide, in diverse parti del mondo, riferisce qualche tipo d'attività fisica (42-43).

Livello VI

La risposta a questi quesiti richiede una conoscenza dei meccanismi fisiologici d'adattamento alla gravidanza, del tipo di prestazione fisica e della fisiologia dello sport. Le donne devono essere informate sulle controindicazioni e sui potenziali pericoli (44). **Livello V**

In generale, gli effetti fisiologici dell'esercizio fisico sono prevalenti a livello di muscoli, articolazioni, ossa, metabolismo energetico, circolazione. Questi effetti persistono se l'attività fisica è regolare, tre-cinque volte la settimana, in modo da conservare la capacità funzionale. Uno sforzo eccessivo o errato può causare un'insufficienza organica, danni da stress e traumi. La soglia entro la quale si ricavano benefici è intorno a 40-60% del massimo consumo d'ossigeno. Un'attività fisica di moderata intensità, tre volte la settimana per 30 minuti, consiste, ad esempio, in una passeggiata a passo svelto, nel ciclismo, nel nuoto, nella ginnastica aerobica. L'esercizio aerobico comprende movimenti ritmici di grossi gruppi muscolari per un tempo complessivo d'alcune decine di minuti (45-46). **Livello VI**

Parecchi brevi periodi d'esercizi danno lo stesso beneficio di un unico lungo periodo.

In gravidanza, un esercizio fisico intenso provoca modeste variazioni dell'indice di pulsatilità delle arterie uterine, senza un effetto dannoso sull'indice di pulsatilità delle arterie ombelicali (47). **Livello IV**

Un esercizio sub-massimale non modifica la perfusione uterina in modo significativo, ma produce una lieve vasodilatazione cerebrale fetale (48).

Livello IV

Un esercizio isometrico che aumenta la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca materna non modifica l'impedenza della circolazione placentare.

Nel feto, dopo 20 minuti di danza aerobica materna diminuiscono i movimenti respiratori, ma non quelli delle spalle e degli arti inferiori (49). La fre-

quenza cardiaca fetale dopo un esercizio massimale materno presenta meno accelerazioni ed una ridotta variabilità; è stata riscontrata bradicardia in un feto con difetto di crescita (50). **Livello V**

Una bradicardia fetale moderata si osserva occasionalmente se la gravida durante l'esercizio fisico è chinata o supina.

Usando la cyclette per 25 minuti, fino ad arrivare ad una frequenza cardiaca materna di 170, aumenta la frequenza cardiaca fetale media, senza sofferenza fetale. La tachicardia fetale dura 30 minuti e la ridotta variabilità 20 minuti, mentre i movimenti attivi fetali si riducono per cinque minuti dopo l'esercizio fisico; queste modificazioni potrebbero essere un segno di sofferenza fetale transitoria.

L'esercizio fisico aerobico ridurrebbe il rischio d'aborto (con cromosomi normali) (51), di rottura intempestiva delle membrane (52) e di taglio cesareo (53), ma aumenterebbe la necessità d'induzione con ossitocina, con risultati controversi sulla durata del periodo dilatante. **Livello V**

Un'attività fisica, con medio dispendio d'energia, aumenterebbe (52) o non modificherebbe il peso del feto alla nascita, mentre un'attività intensa lo ridurrebbe (54-55). I feti di peso molto basso nascono più spesso da madri che hanno fatto meno esercizio durante la gravidanza (56). **Livello V**

Nelle gravide in cattive condizioni socio-economiche e senza cure prenatali, un'attività fisica leggera ha un effetto protettivo sul rischio di parto pretermine, mentre avviene il contrario per attività quotidiane più faticose (57).

Livello V

Secondo la Cochrane Review dell'anno 2002 sull'esercizio aerobico in gravidanza, sono state documentate le risposte fisiologiche del feto (specialmente l'aumento della frequenza cardiaca) per singoli e brevi periodi d'intensa attività fisica, indicando che l'esercizio fisico materno potrebbe avere un effetto benefico, oppure dannoso, sull'esito della gravidanza. (58) **Livello I**

Dall'esame di dieci ricerche su 688 donne, condotte con metodo di qualità non elevata, è risultato che cinque ricerche indicano un miglioramento della forma fisica nel gruppo di donne che hanno fatto esercizi, ma le differenze nel metodo di misura impiegato impediscono di sommare quantitativamente i risultati.

Sei ricerche indicano l'esito della gravidanza. Un aumento significativo del rischio di parto pretermine nel gruppo di gravide con esercizio fisico (rischio relativo = 2.29; intervallo fiduciario da 1.02 a 5.13) è incongruente con l'assenza d'effetto sulla media dell'età gestazionale (+0.0; da -0.4 a +0.4

settimane) e può essere stato influenzato dall'esclusione post-randomizzazione delle donne con parto pretermine.

I risultati sulla crescita fetale (peso alla nascita, lunghezza e circonferenza cranica) sono molto variabili.

Una ricerca ha trovato miglioramenti tra le donne con esercizio fisico su parecchi aspetti soggettivi d'immagine corporea, compresa la forza muscolare, il livello d'energia e la struttura fisica.

Raccomandazioni

Un regolare esercizio aerobico durante la gravidanza sembra migliorare (o conservare) la forma fisica e l'immagine corporea. I dati disponibili sono insufficienti per desumere importanti rischi o benefici per la gestante o il feto.

C

Abolire il fumo

Le gestanti devono essere sempre informate dei rischi specifici del fumo di tabacco in gravidanza (ad es. rischio di basso peso alla nascita o di parto pretermine).

I benefici dell'astensione dal fumo dovrebbero sempre essere enfatizzati (59-62). **Livello I**

Le donne incapaci di astenersi dal fumo durante la gravidanza dovrebbero essere incoraggiate a ridurre il numero di sigarette fumate.

Raccomandazioni

Le donne gravide devono essere a conoscenza dei rischi legati al fumo durante la gravidanza.

Le gravide dovrebbero essere incoraggiate a sospendere il fumo in qualunque periodo della gravidanza.

A

Consumare alcolici in modo moderato

Per entrambi i futuri genitori. Dosi superiori ai due bicchieri al giorno (o alla corrispettiva dose di superalcolici) possono limitare lo sviluppo dell'intelligenza del futuro neonato e interferire negativamente sulla fertilità maschile.

Uno studio di 5000 gravidanze in USA pubblicato nel 1997 ha concluso che bere con moderazione in fase preconfezionale non aumenta il rischio di aborto, ma ha scoperto che anche bere moderatamente nelle prime dieci settimane di gravidanza aumenta il rischio di aborto di 4 volte (63-65). **Livello III**

Il UK Royal College of Obstetricians and Gynecologists nel 1997 ha identificato che un bicchiere piccolo di vino bevuto in fase preconcezionale e in gravidanza non danneggia il feto e che non è sperimentato che sopra le 15 unità a settimana possono avere effetto deleterio (66). **Livello I**

Raccomandazioni

L'abuso di alcool può avere gravi effetti sul feto.

C

Farmaci

Nel periodo preconcezionale, nell'ipotesi di una gravidanza iniziale, qualunque assunzione estemporanea di farmaci o l'eventuale prosecuzione di una terapia in atto, vanno attentamente valutati.

Lavoro e rischi

Gli effetti di qualsiasi lavoro dipendono dallo sforzo fisico che il lavoro in sé richiede, dall'ambiente nel quale è svolto ed in alcuni casi da esposizioni a specifici agenti correlati al tipo di lavoro. Inoltre la maggior parte delle donne oltre al proprio lavoro deve occuparsi anche della casa e della famiglia.

Vari studi hanno evidenziato che non esiste una relazione tra lavoro e ritardo di crescita o basso peso alla nascita.

In fase preconcezionale bisognerebbe dare alcuni consigli anche se l'identificazione dei rischi specifici industriali è un difficile problema epidemiologico.

Non esistono al momento prove di aumento di aborto in rapporto all'emissione di radiazioni dai monitor dei personal computer e similari.

Peters ha trovato una maggiore incidenza di anencefalia e spina bifida in chi lavora con gli smalti nelle industrie di ceramica e di vetro e un aumento della mortalità perinatale nelle donne che lavorano nelle lavanderie a secco e in quelle industriali. Tomlyn ha posto l'attenzione sull'aumento del tasso di aborto per le anestesiste e per il personale femminile di sala operatoria. Vessey consiglia che le donne che desiderano una gravidanza dovrebbero evitare ambienti contaminati, anche se i sistemi di filtraggio delle sale operatorie ha ridotto i rischi.

Raccomandazioni

Le donne lavoratrici gravide dovrebbero essere informate circa i rischi correlati al loro lavoro.

- Rischi lavorativi
 - Specifici
 - Composti chimici
 - Gas tossici
 - Radiazioni
- Vantaggi
 - Economici
 - Soddisfazione, sicurezza, autostima
- Trattamento
 - Raccogliere un'anamnesi dettagliata
 - Evitare sostanze nocive
 - Evitare il sollevamento di pesi e altri sforzi

Continuare a lavorare se la donna lo desidera e non la stanca eccessivamente.

Viaggi durante la gravidanza

Le donne non devono modificare i loro programmi di viaggio perché sono gravide se seguono poche e semplici regole; nella maggior parte dei casi, è possibile viaggiare fino a poco prima del termine della gestazione.

La sicurezza e la scelta del mezzo di trasporto sono condizionate solo dalla presenza di particolari problemi e dalla necessità di cure specifiche (67).

Il **periodo** migliore per viaggiare è quello della fase centrale della gravidanza (da 14 a 28 settimane), dopo il periodo di malesseri mattutini del periodo iniziale. Verso la fine della gravidanza è più difficile muoversi e stare sedute per lungo tempo e vi è anche il rischio di parto pretermine. Se la gravida si sente bene, è altrettanto sicura in viaggio come a casa. Ad altitudine elevata può mancare il respiro finché non si abitua. Il viaggio dovrebbe essere breve o con opportune soste.

Per i viaggi brevi è opportuno spostarsi in **automobile**. I viaggi lunghi

stancano durante la gravidanza e non dovrebbero durare più di cinque o sei ore. Le norme di sicurezza a bordo dell'automobile non cambiano per le gravide: bisogna sempre usare le cinture di sicurezza, anche se c'è l'air bag; non bisogna escludere gli air bag a causa della gravidanza; è opportuno tenere il sedile più lontano possibile dal cruscotto (almeno 25 centimetri).

In caso d'incidente stradale, anche lieve, è opportuno mettersi in contatto con un medico per assicurarsi che tutto vada bene.

Il viaggio in **autobus** ha l'inconveniente dei corridoi stretti e spesso della mancanza di toilette.

Il **treno** ha più spazio per passeggiare ed ha la toilette. Stando in piedi è opportuno tenersi alle maniglie o ai sedili.

La gravidanza non è una controindicazione ai viaggi in **aereo** perché sono altrettanto sicuri. Gran parte delle compagnie aeree consente alle gravide di viaggiare fino all'ultimo mese. Gli aerei sono pressurizzati ed in cabina la pressione atmosferica varia tra quella al livello del mare e quella a 2.100 metri, in rapporto all'altitudine del volo. L'aria della cabina è riciclata e si rinnova da sei a dodici volte l'ora. Durante il volo, l'umidità relativa dell'aria è molto bassa (10-20%). Il contenuto d'ossigeno è sempre 21%, ma, crescendo l'altitudine, diminuisce la pressione parziale d'ossigeno negli alveoli polmonari. La pressione parziale d'ossigeno nel sangue arterioso (pO₂) di un individuo sano, a livello del mare, è di circa 13 kPa ed a 2.100 metri è di 8 kPa. I sintomi d'ipossia compaiono solo sopra 3.000 metri, quando la pressione parziale d'ossigeno nel sangue arterioso scende sotto 7 kPa. La corrispondente saturazione d'ossigeno dell'emoglobina è 98% a livello del mare e 87% a 3.000 metri (68). **Livello I**

Non vi sono problemi, anche per il feto, nel passare attraverso il metal detector.

In cabina è meglio farsi assegnare un posto nella parte anteriore dell'aereo, nella fila che divide la prima classe dalla classe turistica, per poter allungare le gambe, vicino al corridoio, in modo da alzarsi più facilmente e camminare almeno una volta l'ora, per evitare il gonfiore alle gambe ed anche per andare alla toilette.

I viaggi in **nave** sono divertenti, a parte il mal di mare. Conviene farsi prescrivere per il vomito medicine innocue per la gravidanza; verificare se c'è un medico di bordo e strutture mediche moderne nei porti di scalo.

Per i viaggi **all'estero** è bene parlarne con il medico curante prima di programmarli con l'agenzia di viaggio. Assicurarsi di non dimenticare una copia

della cartella clinica. Assicurarsi se sono necessarie alcune vaccinazioni o farmaci antimalarici.

Prima di partire è bene localizzare gli ospedali più vicini ai luoghi che si visiteranno e portare dizionari delle varie lingue se i medici che troverete non conoscono la vostra. È bene informare il vostro medico curante sulle tappe del viaggio, in modo che possa eventualmente aiutarvi a risolvere i problemi anche lontano dalla vostra casa.

Precauzioni

Durante il viaggio, la gravida deve indossare abiti e scarpe comode, eventualmente calze di compressione. La dieta deve continuare ad essere bilanciata e con un adeguato contenuto di fibre per evitare la stitichezza, problema frequente in viaggio. Bisogna bere molti liquidi per prevenire le infezioni delle vie urinarie, portandosi dietro una bottiglia d'acqua o qualche succo di frutta.

La “diarrea del viaggiatore” può provocare una grave disidratazione che priva il feto di liquidi; per precauzione è bene evitare bevande e cibi non sicuri e ricorrere ad acqua minerale, the, brodo, prodotti pastorizzati. Evitare anche la frutta fresca; i vegetali, la carne, il pesce devono essere cotti.

3
Malattie genetiche
Counseling

MALATTIE GENETICHE (69-74)

Le malattie genetiche sono causate in modo esclusivo o parziale da un difetto del patrimonio ereditario. Le alterazioni possono riguardare il numero o la struttura dei cromosomi (malattie cromosomiche), oppure la struttura e la funzione dei geni (malattie geniche comprendenti le mutazioni del DNA nucleare e mitocondriale). Altre malattie, definite multifattoriali o complesse, sono causate dall'interazione tra i geni e l'ambiente.

Per attuare, per quanto oggi possibile, una prevenzione delle patologie genetiche in epoca preconcezionale è importante:

- individuare nella coppia possibili fattori di rischio al fine di effettuare eventuali approfondimenti specialisitici da gestire in accordo con il genetista clinico e il genetista di laboratorio;
- informare la coppia sui più frequenti fattori di rischio di patologie genetiche per attuare le possibili misure preventive.

Lo strumento più efficace per la valutazione di un eventuale rischio procreativo è la consulenza genetica preconcezionale.

Frequenza delle malattie genetiche

Lo sviluppo delle ricerche sul genoma umano e gli incredibili progressi in campo medico hanno reso ormai la genetica parte integrante di tutte le branche della medicina ed il concetto di predisposizione ereditaria alle malattie è ormai verificabile in un numero sempre più crescente di patologie.

Non esiste oggi specializzazione medica o chirurgica che non si confronti quotidianamente con le malattie genetiche, la cui frequenza rende consapevoli che non si è di fronte ad un problema coinvolgente il singolo individuo, ma l'intera società.

È ormai ampiamente superata l'idea che le malattie genetiche, nel loro insieme, siano rare e che quindi vengano osservate solo eccezionalmente nella pratica clinica. È stato infatti stimato che le patologie genetiche costituiscano un 30-40% delle cause di ricovero nelle divisioni pediatriche e siano una delle maggiori cause di mortalità infantile nelle società industrializzate. Le malattie ereditarie sono inoltre responsabili di un'alta percentuale di morbilità nella popolazione adulta, che per almeno 1/5 è colpita da patologie croniche a base genetica (Tab. 1 e 2).

Tab.1 Frequenza delle patologie genetiche alla nascita	
Malattia	Prevalenza alla nascita (%)
Cromosomica monogenica	0,6 - 0,9
Autosomica dominante	0,3 - 0,95
Autosomica recessiva	0,2 - 0,25
Legata all'X	0,05 - 0,2
Difetti congeniti	2 - 5
TOTALE	3 - 7

Tab.2 Frequenza delle patologie genetiche in rapporto all'età			
Patologie	<25 anni /1000	>25 anni /100	Tutta la vita /1000
Anomalie cromosomiche	1,8	2,0	3,8
Malattie monogeniche	3,6	16,4	20,0
Malattie multifattoriali	46,4	600,0	646,4

Inoltre, per quanto riguarda le anomalie cromosomiche, può essere utile riportare alcuni dati epidemiologici più in dettaglio e ricordare che queste rappresentano la patologia più frequente al concepimento e nonostante la fortissima selezione naturale in epoca prenatale (aborto spontaneo) (Tab.3) o in epoca perinatale, la loro frequenza alla nascita è elevata (tab.4).

Tab. 3 Frequenze di anomalie cromosomiche negli prodotti del concepimento e nelle cellule gametiche	
Concepimenti	50%
Aborti spontanei (15% grav.)	8%
Nati vivi	1%
Spermatozoi (> anomalie struttura)	11%
Ovocita (da fivet) (> anomalie numero)	24%

Valutazione del rischio procreativo

Per rischio genetico si intende la possibilità che una condizione patologica a base genetica presunta o accertata si presenti in un individuo o in una famiglia.

Per rischio di ricorrenza si intende la probabilità che una patologia presente in una famiglia si verifichi nuovamente in altri membri della stessa (es: ricorrenza di fibrosi cistica nei figli successivi di una coppia che ha avuto un bambino con la malattia).

Per rischio di occorrenza, si intende la probabilità che una patologia assente in una famiglia possa presentarsi in un individuo o nella sua discendenza (es: probabilità per una donna di 38 anni di avere un bambino affetto da Sindrome di Down).

Calcolo del rischio procreativo

Il calcolo del rischio deve basarsi sull'accertamento della modalità di trasmissione della malattia, sulla posizione nell'albero genealogico della persona interessata e sui dati strumentali e di laboratorio che eventualmente possono modificare il rischio "a priori". Il calcolo del rischio per malattie genetiche deve essere sempre confrontato con quello della popolazione generale per la stessa patologia o per gruppi di patologie. In particolare per alcune malattie genetiche il rischio va valutato considerando l'origine e l'etnia di appartenenza dei consultandi, poichè la frequenza di queste patologie può variare a seconda della zona geografica e dell'etnia.

A

Rischio per anomalie cromosomiche

Per ogni concepimento, la valutazione del rischio per anomalie cromosomiche deve tenere conto principalmente di due fattori che aumentano la probabilità di figlio affetto: l'età materna e l'eventuale presenza di riarrangiamenti strutturali eterozigoti nei genitori.

In particolare, il calcolo del rischio di ricorrenza di figli affetti in genitori portatori di riarrangiamenti strutturali bilanciati costituisce uno dei problemi più complessi da risolvere in consulenza genetica, data la molteplicità dei fattori che condizionano la segregazione dei cromosomi con riarrangiamenti nei gameti.

Rischio per patologie mendeliane

Il rischio "mendeliano" può essere stimato quando per una malattia è riconosciuta una mutazione monogenica. L'accertamento diagnostico permetterà di valutarne la modalità di trasmissione e di formulare le probabilità di ricorrenza. Il rischio dovrà tener conto di alcune peculiarità legate alle singole modalità di trasmissione mendeliana, quali: la penetranza incompleta, l'espressività variabile, l'epoca di esordio, la consanguineità, l'eventuale appartenenza ad un gruppo etnico.

Rischio per malattie non mendeliane

Nel corso degli ultimi anni sono emerse nuove conoscenze relative a malattie che, pur essendo legate ad alterazioni genetiche, non seguono le classiche leggi dell'ereditarietà mendeliana. La trasmissione di tali patologie risulta legata a fenomeni epigenetici (es. l'imprinting genomico), all'ereditarietà mitocondriale o alla trasmissione di tratti complessi a base multigenica o multifattoriale. In tutti questi casi la complessità dei meccanismi genetici non sempre permette una definizione precisa del rischio di ricorrenza.

Rischio empirico

Il termine di *rischio empirico* viene utilizzato nella valutazione del rischio di ricorrenza di patologie che possono avere una base genetica (es: ritardo mentale "sine causa", diabete di tipo I, cardiopatie congenite) ma di cui non sono stati ancora chiariti i meccanismi molecolari.

Esso viene calcolato basandosi sull'analisi di un numero sufficientemente grande di affetti e dei loro familiari. Da tale analisi viene estrapolato il rischio che hanno le varie classi di parenti (I,II,III,...grado) di presentare la malattia se in famiglia è presente già un soggetto affetto. Questo metodo presuppone che i rischi calcolati per una certa popolazione in un certo tempo possano venire applicati ad altre popolazioni, in altri tempi e per condizioni generali diverse.

È attualmente disponibile per numerose patologie.

COSTRUZIONE DELL'ALBERO GENEALOGICO

Disegnare un albero familiare o pedigree rappresenta il modo migliore per raccogliere le informazioni di carattere genetico. L'uso di simboli semplici permette di documentare in modo chiaro e permanente le informazioni genetiche riguardanti la famiglia in esame.

La ricostruzione inizia dalla persona attraverso la quale la famiglia è venuta in contatto con il medico (*probando o propositus o caso indice*). La sua posizione nella famiglia è solitamente indicata con una freccia. Ogni dato relativo a membri della famiglia che sia ritenuto rilevante viene accuratamente registrato. Un albero genealogico completo deve indagare almeno tre generazioni (nonni, genitori e consultandi).

Esiste una simbologia standard che viene utilizzata per la ricostruzione del pedigree.

CONSULENZA GENETICA

La consulenza genetica è un processo comunicativo attraverso il quale persone affette da una patologia su base genetica o i loro familiari vengono informati sulle conseguenze della malattia, sulla modalità di trasmissione e sulle opzioni disponibili per la prevenzione e la cura.

Da questa definizione emergono i tre aspetti principali alla base della consulenza genetica: la *diagnosi*, il *calcolo del rischio* e la *comunicazione*.

La consulenza genetica comprende, infatti, problematiche mediche, biologiche e psicologiche, e processi comunicativi che coinvolgono non solo un individuo ma tutta una famiglia. La consulenza genetica è quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano. Per questo è necessario che sia svolta da professionisti specificamente preparati (specialisti in Genetica Medica) e in grado di comunicare in modo efficace.

Diagnosi

Una diagnosi esatta è presupposto essenziale per una corretta consulenza genetica e conseguente valutazione del rischio procreativo.

Il procedimento diagnostico è molto diverso a seconda che si tratti dell'individuazione di una malattia genetica, di una conferma o di un approfondimento diagnostico.

La valutazione del caso richiede frequentemente la collaborazione di diversi specialisti.

La diagnosi può essere esclusivamente clinica, basata cioè sulla valutazione del medico e sui dati derivati da indagini strumentali, o può essere definita dal risultato di test genetici.

La valenza della diagnosi di patologia genetica è differente dalle altre che generalmente vengono effettuate in medicina, in quanto il responso riguarda non solo l'identità biologica dell'individuo ma spesso dell'intera famiglia.

Risulta talvolta impossibile giungere ad una certezza diagnostica, a causa del decesso del paziente, della mancanza di una adeguata documentazione o dell'impossibilità di un inquadramento preciso. Tuttavia, anche in questi casi, la verifica dell'iter diagnostico precede gli altri atti della consulenza e ne costituisce la premessa necessaria.

Comunicazione

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la consulenza genetica è un processo di dialogo e di interazione fra il consulente ed il consultando (paziente, coppie o famiglie) finalizzato ad aiutare la persona a compiere scelte autonome e consapevoli e ad agire in conformità con le decisioni prese.

Tale processo prevede un adeguato sostegno psicologico e una condivisione delle informazioni riguardanti le nozioni essenziali di prevenzione, prognosi e progetto esistenziale legate all'evento genetico in oggetto. Al termine della consulenza o nei giorni successivi deve essere consegnata alla famiglia una lettera che riassume le informazioni raccolte, i test rilevanti per la formulazione della diagnosi e che fornisca informazioni sulla patologia riscontrata, sulla prognosi, sul rischio di ricorrenza e sulle eventuali opzioni terapeutiche.

La consulenza genetica deve essere svolta “senza raccomandare” al consultando una particolare linea di azione o alla coppia di non avere figli in situazioni ad elevato rischio e “senza consigliare” ad un soggetto con familiarità per una malattia ad esordio tardivo, di fare o non fare il test predittivo. Sarebbe impossibile pretendere che coloro che praticano la consulenza genetica siano assolutamente non direttivi. La propria opinione verrà verosimilmente espressa dal modo in cui un consulente si rivolge al soggetto, dal modo in cui gli aspetti più lievi o più gravi di una malattia vengono presentati e dal peso che viene dato alle possibilità di un eventuale trattamento futuro.

Ciò nonostante il consulente deve cercare di mantenere la più assoluta neutralità nei confronti delle diverse opzioni e delle eventuali scelte che gli interessati decideranno di fare.

Non deve essere sottovaluto il fatto che dobbiamo sempre più frequentemente confrontarci con una società multietnica e molto spesso la nostra preparazione non è adeguata ad affrontare i quesiti posti da queste persone nel momento in cui afferiscono ai servizi sanitari. D'altra parte tra le prestazioni che più spesso vengono richieste vi sono proprio quelle ostetriche-ginecologiche e pediatriche; da dette attività derivano richieste di prestazioni per rischi riproduttivi e test genetici.

La diversità culturale, etnica e religiosa pone ulteriori problematiche al settore già complesso della consulenza genetica poiché variabili possono essere le opinioni e le conseguenti valutazioni nei confronti, ad esempio: della riproduzione, dell'aborto, del significato della diagnosi di una determinata malattia nel bilancio generale dei problemi di salute, della percezione e accettazione del rischio, del concetto di responsabilità o destino, del valore della consanguineità.

Infine non va dimenticato che spesso il *rapporto tra l'uomo e la donna*, nelle diverse culture, può essere determinante riguardo scelte quali la diagnosi prenatale o ancor più l'aborto. La nostra visione che crede profondamente nell'autonomia e nella ricerca della soluzione individuale o al massimo di coppia, non è sempre pronta a comprendere il valore dato alla famiglia allargata, alla reputazione del gruppo anche a scapito della felicità individuale. Ad esempio la sterilità maschile è un vero e proprio tabù per popolazioni che considerano la donna quale l'unica responsabile di un'efficace riproduzione.

Consulenza preconcezionale

Sono numerosi gli ambiti nei quali viene offerta o richiesta una **consulenza di I livello** definita in questo contesto preconcezionale con l'intenzione di definire uno specifico momento della vita della coppia.

A prescindere dalle circostanze nelle quali si realizza il contatto tra la coppia di futuri genitori e il medico curante (medico di famiglia, specialista, ginecologo) o la struttura territoriale cui la coppia si è rivolta (consultorio, ambulatorio ospedaliero, etc), il momento unificatore della consulenza preconcezionale è l'identificazione delle coppie a rischio, da indirizzare alla consulenza genetica.

A

Gli strumenti della consulenza di I livello

L'anamnesi personale e familiare è singolarmente lo strumento più potente per individuare il rischio riproduttivo o perlomeno per individuare le coppie candidate alla consulenza genetica. Un'intervista semi-strutturata per la raccolta dell'anamnesi personale e familiare e la costruzione di un albero genealogico richiede anche solo 10-15 minuti nel corso di un primo colloquio con la coppia.

La costruzione dell'albero genealogico è il modo più schematico, più semplice e più rapido per registrare i legami di parentela (precedenti unioni, consanguineità), gli aspetti riguardanti la salute (cause di morte, patologie ricorrenti, poliabortività, ecc.) di un'intera famiglia. Mediante l'albero genealogico è inoltre molto semplice registrare nel tempo i cambiamenti e le novità.

Il primo obiettivo dell'anamnesi di una consulenza preconcezionale è l'identificazione di alcune patologie che sono rilevanti per la definizione del rischio di coppia.

A questo scopo è necessario conoscere quali siano i **“segnali di allarme” nella coppia e/o nei consanguinei di I grado:**

- *consanguineità nota o sospetta:* usare particolare attenzione alla provenienza geografica da piccoli paesi isolati ed alle popolazioni con elevato indice di consanguineità (es: egiziani, mussulmani, afgani, ecc)
- *origini geografiche ed etnia* (es: regioni mediterranee, Ebrei Ashkenazi)
- *età materna uguale o superiore ai 35 anni*
- *malattie materne croniche* (diabete, insufficienza renale, epatica)
- *esposizione a teratogeni*
- *malformazioni congenite*
- *deficit sensoriali (vista ed udito)*
- *storia riproduttiva* (sterilità di lunga durata, abortività ripetuta, morte in utero o neonatale)
- *cause di morte ricorrenti nella famiglia* (es: infarti precoci)
- *persone decedute in età infantile o giovanile*
- *ritardo di crescita e ritardo mentale*
- *psicosi primarie o secondarie*
- *malattie neurologiche invalidanti e progressive*

Suggerimenti pratici

- *Dedicare tempo sufficiente e non aver fretta di ottenere le informazioni.*
- *Porre le domande in modi diversi con parole semplici e senza termini tecnici.*

- *Porre le domande ad entrambi i partner*
- *Ricorrere ad esempi concreti per illustrare cosa si intende per normale o non normale*
- *Dimostrare interesse nella storia familiare, nei legami di parentela, negli eventi medici precedenti.*
- *Non accontentarsi mai degli eventi riferiti verbalmente che riguardano consanguinei di I grado. Soprattutto se interessano i propri figli, i genitori, i fratelli maschi del partner femminile e gli zii materni del partner femminile.*
- *Ricordarsi che se è vero che la diagnosi specifica di una patologia genetica deve essere posta dal medico genetista mediante la consulenza genetica, o da altri specialisti del settore, l'individuazione del sospetto di un difetto congenito è compito di colui che raccoglie l'anamnesi e che decide, di volta in volta, se richiedere o meno una valutazione più approfondita.*

Infine non vanno sottovalutati due eventi che spesso si dimenticano: *la possibilità di non-paternità e l'evenienza di una diagnosi sbagliata in precedenza.* Entrambe queste situazioni possono essere fonte di gravi errori nella valutazione del rischio riproduttivo e soprattutto nell'impostazione della diagnosi prenatale.

La coppia della popolazione generale

Si definisce la **coppia della popolazione generale** quella in cui l'anamnesi personale e familiare accurata, estesa ai consanguinei di I e II grado, ha escluso un incremento del rischio riproduttivo rispetto a quello della popolazione generale di pari fascia di età materna. **Il rischio riproduttivo di questa coppia è pertanto del 3-5%.**

Questo valore probabilistico è il punto di partenza per impostare un programma di informazione ed educazione alla procreazione.

Generalmente esiste scarsa informazione sull'entità e sulla composizione delle diverse percentuali del rischio riproduttivo generico. Per questa scarsa consapevolezza è comprensibile lo sconcerto della coppia che affronta la nascita inaspettata di un figlio con un'anomalia, anche in assenza totale di segnali di allarme anamnestici o prenatali. Poter conoscere e discutere questa possibilità a priori, aiuterà i futuri genitori ad affrontare situazioni problematiche, sia nel corso della gravidanza sia dopo la nascita. È pertanto indicato che, in occasione della visita preconcezionale o all'inizio della gravidanza il medico affronti questo tema, indagando quali siano le conoscenze

della coppia, le aspettative riguardo la prevenzione dei difetti congeniti e il potere diagnostico delle indagini preconcezionali e prenatali.

Rischio riproduttivo

Il valore di probabilità indicato del 3-5% corrisponde all'incidenza, nella popolazione generale, dei difetti congeniti rilevabili alla nascita. Si tratta di anomalie visibili o che danno segno di sé nei primi giorni di vita. Questo valore sale all'8-10% se si valutano i difetti congeniti evidenziati nei primi 10 anni, età entro la quale la maggior parte delle anomalie congenite si è manifestata.

Illustrando alla coppia il concetto di rischio riproduttivo generale è importante che vengano distinte le anomalie genetiche (alterazione del patrimonio genetico a livello cromosomico o genico) da quelle non genetiche (cause ambientali vere e proprie o multifattoriali) spiegando che le alterazioni genetiche, a loro volta, possono essere ereditarie o non ereditarie.

Negli ultimi anni, soprattutto per il diffondersi attraverso la stampa non specialistica, di informazioni divulgative sugli avanzamenti delle ricerche nel settore della genetica, si sono create delle aspettative spesso irrealistiche da parte delle coppie che programmano una gravidanza. Queste aspettative riguardano soprattutto eventuali esami genetici che possano rivelare condizioni di rischio riproduttivo specifico.

Bisogna innanzi tutto *chiarire che non esiste alcun test che possa essere definito "mappatura genetica" o analisi del patrimonio genetico intendendo con questo una valutazione a tappeto delle caratteristiche ereditarie.* Altrettanto bisogna contrastare l'idea ancora molto diffusa di test per stabilire la compatibilità genetica di due partner, concetto che non ha alcuna base scientifica.

Consideriamo separatamente una valutazione durante il periodo preconcezionale e in occasione di una gravidanza iniziale.

Periodo preconcezionale

Il periodo preconcezionale è senza dubbio il momento ottimale per identificare le coppie a rischio da indirizzare alla consulenza genetica, per impostare nella giusta prospettiva una serie di problematiche riguardanti la preparazione fisica e psicologica alla gravidanza, ma soprattutto per facilitare l'orientamento delle scelte che dovranno essere affrontate durante la gravidanza.

Nonostante la dichiarata programmazione delle nascite, il 60% circa delle gestazioni insorge inaspettatamente. Per questo motivo è spesso difficile individuare correttamente il periodo preconcezionale e molte donne si rivolgono al ginecologo appena scoperta la gravidanza.

La consulenza preconcezionale è però un'occasione preziosissima che deve essere promossa e attivamente praticata; si basa sui seguenti punti:

- ***raccolta dei dati anamnestici personali e familiari dei due partner***
- *la visita medica generale*
- *le abitudini di vita (es. fumo)*
- *le terapie farmacologiche (es. farmaci antiepilettici)*
- *gli accertamenti di laboratorio (es. stato immunitario nei confronti delle malattie infettive, eventuali test genetici di screening: talassemie).*

Molto spesso viene chiesto dalla coppia se sia utile sottoporsi all'esame citogenetico attribuendo a questa analisi il potere di individuare alterazioni genetiche o condizioni di rischio e interpretando la normalità di questo esame come assenza di rischio. In realtà detta indagine permette di evidenziare anomalie di numero e di struttura dei cromosomi e non le anomalie geniche.

È necessario definire ogni volta accuratamente il potere e gli obiettivi degli accertamenti, sapendo cosa viene rilevato o escluso, anche sulla base del potere di risoluzione.

Identificazione dei portatori sani di malattie genetiche

L'identificazione dei portatori sani di patologie genetiche potenzialmente trasmissibili è uno degli obiettivi più chiari della consulenza preconcezionale o in caso di gravidanza iniziale. *La conoscenza del proprio stato di portatore costituisce infatti la base per condurre scelte riproduttive consapevoli con il proprio partner in vista di una gravidanza o in vista di una diagnosi prenatale.*

Vi sono due diverse situazioni:

1) portatori sani che hanno un rischio riproduttivo a prescindere dal partner:

- donne con mutazioni legate alla X (es: Distrofia muscolare di Duchenne e Becker)
- individui portatori di un'alterazione cromosomica bilanciata (es: traslocazione reciproca)
- mutazioni correlate a malattie ad esordio tardivo (es: Corea di Huntington)
- individui con mutazioni dominanti con penetranza variabile o incompleta (es: distonia familiare).

2) portatori sani il cui rischio si manifesta solo nel caso di unione con un partner anch'esso portatore:

- mutazioni autosomiche recessive, le più frequenti globalmente intese (es: Anemia mediterranea).

Ognuna di dette situazioni può essere inserita in due contesti:

- *presenza di familiarità* (in questo caso la coppia dovrebbe essere già considerata potenzialmente a rischio),
- *assenza di familiarità*.

Nei casi in cui esista una familiarità vi sono le condizioni ottimali per offrire il test del portatore, qualora sia disponibile tecnicamente. Gli interessati infatti di regola chiedono il test loro stessi, conoscono gli aspetti clinici correlati alla malattia, hanno già condotto, almeno preliminarmente, un percorso di scelta sull'utilizzo dell'esito del test.

L'identificazione dei portatori di anomalie cromosomiche bilanciate avviene spesso in seguito ad alcuni eventi riproduttivi che rendono indicata l'analisi cromosomica (poliabortività, morte endo-uterina, sterilità ecc.).

Infine, per le mutazioni ad esordio tardivo esistono specifici programmi per l'offerta delle indagini agli individui a rischio.

In assenza di familiarità si deve parlare di testing o di screening (a seconda che l'indagine abbia come obiettivo l'individuo o un'intera popolazione). Nel primo caso l'interessato chiede il test o comunque indaga quali opportunità di test vi siano senza conoscere direttamente le specifiche condizioni cliniche.

Nel secondo caso si tratta di un programma deciso ed avviato per una scelta di politica sanitaria.

La persona, che non conosce la malattia, deve essere preventivamente informato sulle caratteristiche della malattia, sulle specificità e i limiti del test genetico, sui possibili effetti legati all'esito delle indagini.

È intuitivo che nel caso dello screening di popolazione è più difficile essere certi che i diritti individuali siano rispettati: scelta di non sapere; scelte riproduttive non razionali, conflitto con valori morali o religiosi.

Test genetici che possono o devono essere offerti nell'ambito della consulenza preconcezionale o prenatale.

È stato determinato che ogni individuo è portatore sano di 6-8 mutazioni delle oltre 5000 ad oggi identificate.

Ad eccezione dell'indicazione rappresentata dalla familiarità, non è possibile intuire o prevedere quali mutazioni siano presenti in un determinato

individuo. Per questo motivo, nella valutazione di quali indagini genetiche offrire è stato sempre usato il criterio della frequenza della malattia. Secondo una precisa legge matematica, infatti, la frequenza dei portatori sani di una determinata patologia è correlata alla sua incidenza nella popolazione. Le malattie genetiche più frequenti, quali la talassemia, la fibrosi cistica e l'atrofia muscolare spinale hanno una frequenza di portatori compresa tra 1/25 ed 1/50, la maggior parte delle altre mutazioni è presente in un individuo ogni 100-150. Esistono inoltre notevoli differenze di frequenza nelle diverse popolazioni.

L'identificazione dei portatori sia prospettica che retrospettiva, ha lo scopo di individuare le coppie a rischio, cioè quelle in cui entrambi i membri siano portatori del tratto genetico oggetto del test.

Le coppie così identificate vengono indirizzate alla consulenza genetica.

4

**Identificazione del
rischio ostetrico**

IL RISCHIO OSTETRICO

Obiettivo

Fornire delle raccomandazioni per la gestione clinica delle gravidanze a rischio.

Le raccomandazioni riportate nelle Linee Guida sono rivolte ad assistere l'equipe che opera in campo ostetrico nella scelta del trattamento più appropriato per le differenti situazioni cliniche. È necessario, sin dalla prima visita, identificare quelle gravidanze ad “alto rischio”, per le quali è necessaria una gestione più attenta. Queste gravidanze, tuttavia, costituiscono la minoranza dei casi che pervengono allo specialista, mentre la maggioranza dei rischi ostetrici e degli eventi patologici successivi si presentano in quelle gravidanze che, allo screening iniziale o pre-concezionale, appaiono a basso rischio. La valutazione di una gravidanza, quindi, va fatta in tutte le fasi della stessa, dall'esordio al post-partum tenendo presente due concetti:

1. il 15% delle gravidanze è ad alto rischio;
2. non solo le gravidanze ad alto rischio, ma anche quelle considerate a basso rischio (85%) possono associarsi a patologie materne e neonatali.

Definizione di rischio: una gravidanza viene definita “ad alto rischio” quando esiste la possibilità di un esito patologico per la donna e/o il bambino con un'incidenza maggiore di quella esistente nella popolazione generale delle gestanti (75).

Raccomandazioni

- Gli obiettivi di un programma di cura e prevenzione per le donne definite ad alto rischio sono:
 - consigliare, educare e sostenere la donna e la sua famiglia;
 - trattare i fastidi minori della gravidanza;
 - provvedere ad un programma di screening (sia clinico che di laboratorio) continuo per prevenire, diagnosticare e trattare quei problemi e fattori che possono arrecare danni alla salute della donna e/o del suo bambino (76).
- Presupposti fondamentali per seguire una gravidanza ad alto rischio sono:
 - cultura specifica;
 - esperienza specifica;
 - coscienza piena della paziente e sua adesione al programma assistenziale;

A

- ambiente sanitario adeguato per l’assistenza intensiva materno-fetale e l’assistenza intensiva neonatale;
 - sorveglianza specialistica della gravidanza per l’identificazione repentina dei fattori di rischio in modo da ridurre al minimo gli eventi sfavorevoli previsti;
 - assistenza mirata alla singola situazione con semeiotiche e terapie specifiche.
- Quasi tutti gli studi sull’assistenza prenatale hanno dimostrato che le gravidanze delle donne che non hanno effettuato alcun tipo di trattamento preventivo hanno spesso un esito peggiore (77).

L’associazione tra cura prenatale e miglioramento degli esiti gravidici è stata documentata in vari studi epidemiologici europei (78-81). **Livello I**

Il primo obiettivo, dunque è rappresentato dall’identificazione delle donne ad alto rischio. Tale identificazione viene effettuata con una accurata raccolta dell’anamnesi fisiologica, familiare, patologica remota, ostetrica remota, ginecologica; con l’esame fisico o con test eseguiti prima della gravidanza, alla prima visita o durante le visite successive.

Nella tabella I sono elencate quelle prove che permettono di identificare le donne ad alto rischio.

A

Tabella I: Identificazione delle donne a rischio (Livello I)

	Strategie di provata efficacia nella diagnosi-prevenzione	Rischio identificabile
1	Uso selettivo dell'ecografia	Vitalità fetale, età gestazionale, sede della placenta, presentazione fetale
2	Ecografia fetale (morfologica 20-22 sett)	Anomalie fetali
3	Biometria fetale	Alterazioni della crescita fetale
4	Procedure invasive selettive (amniocentesi, villocentesi)	Anomalie fetali
5	Ecoflussimetria fetale	Sofferenza fetale
6	Movimenti fetali	Morte fetale
7	Profilo biofisico fetale	Sofferenza fetale
8	Dosaggio plasmatici della α -fetoproteina	Difetti del tubo neurale, S di Down
9	Ricerca anticorpi irregolari antieritrociti (test di Coombs indiretto)	Immunizzazione materno-fetale (malattia emolitica neonatale)
10	Screening per l'intolleranza al glucosio	Diabete Gestazionale
11	Controllo regolare della Pressione Arteriosa, analisi delle urine (riscontro proteinuria)	Iperensione Gestazionale, Preeclampsia
12	Valutazione dell'altezza del fondo dell'utero nelle gravidanze ad alto rischio	Alterazione della crescita fetale
13	Urinocoltura	Infezioni urinarie asintomatiche e loro sequele
14	Screening per la sifilide e la gonorrea	Infezione materna e fetale
15	Screening per TOXO, CMV, RUBEO, HIV	Infezione neonatale

Infine identificato il rischio, nella tabella successiva sono elencati i presidi terapeutici che sempre suddivisi in strategie di provata efficacia e in quelle che necessitano di ulteriori studi, è necessario mettere in atto per migliorare l'esito della gravidanza.

Tabella II: Strategie di provata efficacia (presidi terapeutici) Raccomandazione A		
	Strategie di provata efficacia	Effetti benefici
1	Supplementi multivitaminici e di ac folico in donne con precedente feto affetto da DTN	Riduzione dell'incidenza dei DTN nelle gravidanze successive
2	Amniocentesi vs Villocentesi	Minor rischio di aborto per l'amniocentesi
3	Profilassi anti-D per donne Rh-neg, non immunizzate, che hanno partorito un figlio Rh-pos.	Riduzione della eventuale conseguente isoimmunizzazione
4	Trasfusione intravascolare fetale per isoimmunizzazione Rh	Riduzione della mortalità prenatale
5	Ecografia precoce (I trimestre) di routine (datazione della gravidanza)	Riduzione dell'errore nella valutazione della gravidanza post-termine
6	Terapia anti-ipertensiva in donne ipertese	Riduzione dell'ipertensione severa/preeclampsia
7	Stretto controllo metabolico nel diabete	Riduzione di: infezioni urinarie, parto pre termine, taglio cesareo, distress respiratorio, anomalie congenite, mortalità perinatale, macrosomia fetale.
8	Terapia antibiotica intrapartum per infezioni vaginali materne da streptococchi di gruppo B	Riduzione della colonizzazione e della sepsi neonatale
9	Metronidazolo dopo il I trimestre	Riduzione dell'infestazione da Trichomonas
10	Trattamenti antimicotici	Riduzione della candidosi persistente

segue

segue Tabella II

11	Vaccinazione antirubeolica preconcezionale	Riduzione dell'embriopatia rubeolica
12	Somministrazione endovenosa di β -mimetici nel parto pretermine (<37 sett)	Procrastinare di 24h-48h il parto pretermine
13	Steroidi da somministrare prima di un eventuale parto pretermine (<37 sett)	Riduzione della sindrome da distress respiratorio, di emorragia periventricolari, di enterocolite necrotizzante, di morte neonatale precoce
14	Uso di antibiotici e steroidi dopo la rottura prematura delle membrane	Riduzione delle infezioni amniotiche e materne e induzione della maturità polmonare

5
**Epidemiologia degli
eventi avversi**

EPIDEMIOLOGIA DEGLI EVENTI AVVERSI

In epidemiologia, i fattori sociodemografici sono spesso considerati indici di rischio più che fattori di rischio. Mentre i fattori di rischio si riferiscono alle variabili coinvolte nell'eziologia di una malattia, gli indici di rischio invece si riferiscono alle variabili che permettono l'identificazione dei gruppi ad alto rischio all'interno della popolazione; non sono necessariamente implicati nell'eziologia della malattia. Gli indici di rischio in quanto tali, non sono assoggettabili a misure preventive, ma semplicemente focalizzano l'attenzione su certi gruppi ad alto rischio nell'ambito della popolazione, che potrebbero potenzialmente beneficiare di maggiore cure prenatali ed intrapartum (82).

L'etnia è uno dei fattori più fortemente associati al **basso peso alla nascita** (83-84). Il basso peso alla nascita è di per se stesso strettamente correlato alla morbilità e mortalità infantile (85). Negli USA, la nascita pretermine, più che il ritardo di crescita, è considerato la più importante causa di basso peso alla nascita nelle donne nere (86). Oltre al parto pretermine, si è anche ipotizzato che i neonati designati come bianchi o neri differiscano nel tipo di crescita intrauterina (87). A termine, per esempio, i bambini neri sono in media più piccoli dei bambini bianchi (88). Inoltre la durata media della gravidanza nelle donne nere è lievemente più breve che nelle donne bianche. **Livello V**

La prevalenza dell'**iposviluppo fetale** riportata dalla letteratura internazionale varia tra il 3 e il 7% (89-90) di mortalità e morbilità perinatale. La mortalità dei feti IUGR è da 5 a 10 volte più elevata rispetto ai feti normosviluppati (91); le condizioni patologiche più frequentemente associate al neonato IUGR sono rappresentate da asfissia, ipoglicemia, ipocalcemia, policitemia, aspirazione di meconio, persistenza della circolazione fetale. E' stato inoltre riportato uno sviluppo neurocomportamentale di grado lievemente inferiore alla norma nei neonati IUGR, particolarmente quando questi sono anche nati prima del termine (92-93). Inoltre, la prevalenza degli handicap neurologici maggiori nei neonati IUGR pretermine è significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale (94). **Livello IV**

Molte malattie che si riscontrano durante la gravidanza hanno una distribuzione sia etnica che geografica. I rischi includono:

- **disordini genetici:** le emoglobinopatie ereditarie, come l'anemia falciforme (con un'alta prevalenza tra le coppie di discendenti africani) e l' α - e la β -talassemia (che ricorrono con frequenza tra le donne del Mediterraneo),

disordini X-linked, come il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (Mediterraneo, neri Americani) e malattia di Tay-Sachs (con un'alta frequenza genetica negli Ebrei Askenaziti), disordini genetici derivati da consanguineità.

- **infezioni virali:** compresi l'HTLV-1 (Human T-cell leucemia virus type I) (con elevata prevalenza in Giamaica e Giappone), l'HIV 1 e 2 (Caraibi e paesi africani), il CMV e gli herpesvirus (95);

- il **LES** e le altre malattie autoimmuni meno definite (connettivite mista) ricorrono, nel nostro Paese, più frequentemente che in passato (96).

- Correlato all'età più avanzata in cui inizia la vita riproduttiva femminile è stato riscontrato l'incremento dell'incidenza dei **fibromi uterini**.

L'incidenza di **aborto spontaneo** oscilla tra il 15 ed il 20% di tutte le gravidanze clinicamente diagnosticate.

Negli aborti ricorrenti la causa è diagnosticabile nel 50-70% dei casi (97). È stato stimato che la frequenza di anomalie del cariotipo negli aborti spontanei varia tra il 2 ed il 64% (82). Le anomalie del cariotipo includono trisomie autosomiche (45%), monosomiche 45X0 (20-30%), triploide (15-20%) e tetraploide (5%). La donna che ha già avuto un aborto spontaneo presenta non meno del 16% di probabilità di abortire di nuovo e questo rischio sale al 25, 40, 54% rispettivamente dopo 2,3,4 aborti; questa percentuale si riduce al 30% se i tre aborti si sono verificati dopo un nato vivo (98-100). **Livello V**

I **disordini ipertensivi** della gravidanza complicano circa il 7-10 % di tutte le gravidanze (101). L'ipertensione gestazionale, che comprende la preeclampsia - eclampsia, è responsabile del 70% dei casi, mentre l'ipertensione cronica rappresenta il 30 % dei disordini ipertensivi della gravidanza (102). Nel mondo la preeclampsia complica il 3-14% delle gravidanze. La preeclampsia è più frequente nelle giovani primigravide (5%); l'incidenza in una seconda gravidanza è inferiore all'1% nelle donne normotese nella precedente gravidanza, del 5-7% nelle donne che hanno sviluppato una preeclampsia nella precedente gravidanza, e diventa del 60-80% nelle donne a cui è stata diagnosticata una preeclampsia severa nella precedente gravidanza (103). L'epidemiologia della preeclampsia suggerisce che fattori genetici possano essere implicati nella sua patogenesi, vista anche la maggiore frequenza nell'ambito della stessa famiglia con una influenza genica sia materna che paterna (104-108).

La preeclampsia è associata ad una riduzione del peso fetale di circa il 5%;

nella preeclampsia severa e nella sindrome HELLP si raggiunge un 12% di riduzione del peso fetale, sino al 23% che si riscontra nei casi di preeclampsia ad esordio precoce. Alcuni autori hanno dimostrato che il rischio di avere uno “small for gestational age baby” è quattro volte più alto nelle donne con preeclampsia rispetto ai controlli. Le donne infine con preeclampsia ricorrente sono particolarmente ad alto rischio (29). In Italia la prevalenza delle gravidanze complicate da ipertensione è di circa il 3%, di cui circa l'1% è costituito da preeclampsia. Tale valore è di gran lunga inferiore a quello riscontrato nelle popolazioni anglosassoni in cui raggiunge il 7-10%, di cui la preeclampsia costituisce il 3,5 % (109). **Livello IV**

La **placenta previa** è quella condizione in cui la placenta risulta inserita parzialmente o totalmente sul segmento uterino inferiore. L'eziologia è sconosciuta ma possono essere identificati vari fattori. Questi includono l'età, la parità ed un pregresso taglio cesareo (110-111). Un solo TC aumenta il rischio dello 0.65%, tre del 2,2% e quattro o più del 10%. Altri fattori predisponenti sono il fumo di sigaretta ed un pregresso parto complicato da placenta previa; il rischio di recidiva è del 4-8% in donne dopo un primo episodio di placenta previa (112-113).

I rischi fetali legati al riscontro di placenta previa sono:

- parto pretermine con una mortalità perinatale che è scesa da 126 per 1000 a 42-81 per 1000 negli ultimi anni, grazie a cure conservative e cure neonatali migliorate (114);
- ritardo di crescita intrauterino in più del 16% dei casi; l'incidenza è più alta nelle pazienti con episodi multipli di emorragie antepartum;
- malformazioni congenite con un'incidenza doppia di quelle severe. Le più comuni sono quelle del SNC, dell'apparato cardiocircolatorio, dell'apparato respiratorio e gastrointestinale;
- altri rischi fetali riguardano complicazioni del cordone ombelicale, come il prolasso e la compressione, presentazioni anomale, anemia fetale ed improvvisa morte intrauterina (da rottura dei vasi o per grave shock ipovolemico materno (115).

L'emorragia materna post-partum resta un fattore rilevante di mortalità materna.

La migliore conoscenza dell'evento, l'impiego dei trattamenti conservativi medici, infusionali e trasfusionali, e la chirurgia possibilmente non demolitivi, hanno ridotto l'incidenza della mortalità. Di particolare rilevanza, l'incremento della placenta accreta in paziente già cesarizzata, come causa specifica e prevedibile di rischio emorragico intrapartum. **Livello V**

L'incidenza del **distacco intempestivo di placenta** varia dallo 0,49% all'1,8%, tale ampia variabilità potrebbe essere legata alla non corretta diagnosi (39). Il distacco è occulto nel 20-35% dei casi, evidente nel restante 65-80%. Il distacco occulto è chiaramente quello più pericoloso e con complicanze più severe. Il distacco più severo (utero tetanico, addome a tavola, shock materno e morte fetale) riguarda lo 0,2 % delle gravidanze (82). Il rischio di recidiva in gravidanze successive va dall'8,3% al 16,3% (116) e si verifica più frequentemente nelle donne di età avanzata, è ricondotto alla parità ed è indipendente dall'età. La mortalità materna per distacco di placenta è di circa 1%. Tale mortalità è scesa dall'8% nel 1919 all'1% appunto del 1995 in Gran Bretagna (117). Dopo un unico episodio di distacco di placenta, la frequenza che ciò si ripresenti in una successiva gravidanza è dell'8-17%, ma tale percentuale sale al 25% se gli episodi sono stati due. La mortalità perinatale varia dal 4,4% al 67,3% e dipende dalle strutture (118). In presenza di complicanze quali l'ipertensione, la percentuale di mortalità perinatale si triplica (119). **Livello IV**

Circa lo 0,2-0,4 % di tutte le gravidanze occorre in donne affette da **diabete insulino-dipendente**. Nel 2-4% di tutte le gravidanze è possibile diagnosticare il **Diabete Gestazionale**. L'incidenza di malformazioni maggiori negli studi condotti nel mondo in figli da madre affetta da diabete di tipo I vari dal 5 al 10%.

La prevalenza dei **Difetti del Tubo Neurale (DTN)** varia molto a seconda dell'area geografica, della razza e di alcune condizioni materne. La prevalenza tra la razza caucasica americana è di 1-2 per 1000 ma varia di quattro volte da regione a bassa prevalenza a quelle ad alta prevalenza (120). In generale, la prevalenza tende a diminuire da Nord a Sud e da Est ad Ovest (121). Una storia familiare positiva incrementa il rischio.

In un paese con una prevalenza di nati dell'1-2 per 1000 il rischio è di 1-3% per una coppia con un precedente bambino affetto, questo rischio cresce fino a 16% nel caso di due bambini precedentemente affetti (122). Una prevalenza più alta della malattia nella popolazione aumenta di conseguenza il rischio di ricorrenza. **Livello V**

Si stima che la **PROM** si verifichi nel 10% delle gravidanze, la pPROM, rottura prematura delle membrane prima della 37a settimana, si verifica nel 2% delle gravidanze. Tali dati statistici si riferiscono alla popolazione ostetrica generale.

L'incidenza delle pPROM registrate in un particolare ospedale potrà essere determinata invece dal livello di cura prenatale offerto o dall'eventualità che quel particolare ospedale accetti trasferimenti, in tal caso l'incidenza media di pPROM si può attestare intorno al 5% delle gravide che partoriscono nella struttura in oggetto (123). L'incidenza del parto pretermine oscilla tra il 6 ed il 10% a seconda delle statistiche.

I dati percentuali riportati in tabella I sono il frutto di una valutazione complessiva di dati internazionali; d'altra parte non esistono dati italiani vasti e certi. Peraltro si possono fare alcune considerazioni. Per quanto riguarda l'iposviluppo occorre tener conto della definizione in relazione al percentile: la classificazione più rigorosa è quella che considera il 5° centile come cut-off.; quella che tiene conto dei problemi clinici ostetrici pone il 10° centile come limite.

Con l'ottica della situazione italiana è importante sottolineare che la prevalenza della preeclampsia in Italia non supera l'1% delle gravidanze, mentre per le ipertensioni (croniche e gestazionali) non abbiamo dati nazionali certi.

Gli altri dati percentuali sono internazionalmente accettati e validi anche per la nostra popolazione.

Tabella I	
PATOLOGIA	
IUGR	3-7%
ABORTO SPONTANEO	15-20%
DISORDINI IPERTENSIVI	7-10%
DISTACCO DI PLACENTA	0.4-1.8%
DIFETTI TUBO NEURALE	1-2 ‰
DIABETE GESTAZIONALE	2-4%
DIABETE INSULINO DIPENDENTE	0.2-0.4%
PARTO PRETERMINE	2%

MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA A RISCHIO

Gli esami da eseguire di routine in gravidanza devono essere motivati dalla frequenza della patologia per la quale vanno chiesti e devono fornire un

panorama completo di quanto l'andamento della gravidanza rispetti la fisiologia. Solo la deviazione dalla patologia deve imporre l'approfondimento diagnostico con il ricorso ad indagini mirate più particolari.

Raccomandazioni

Nella tabella II sono elencati gli esami da eseguire in gravidanza.

Tabella II

Alla prima visita prenatale:

- * Gruppo sanguigno e Rh
Anticorpi antieritrocitari irregolari
- * Emocromo completo con piastrine
- * Elettroforesi dell'emoglobina
Sideremia
- * Esame urine con sedimento
- * Glucosio plasmatico
Bilirubina sierica totale
- * AST e ALT
Elettroforesi proteica
Proteine totali e albumina sierica
Tempo di protrombina e tempo parziale di tromboplastina
Fibrinogeno
Azoto ureico, creatinina, acido urico sierici
- * VDRL-TPHA
- * IgG e IgM per rosolia, citomgalovirus, varicella, toxoplasmosi
- * Markers per epatite B
Elettrocardiogramma e visita cardiologica
Controllo pressione arteriosa ogni 15 giorni
Ecografia ostetrica
Da proporre: Tritest (α -fetoproteina, β -HCG, estriolo libero sierici),
Duo-test (β -HCG, PAPP-A), valutazione NT (Traslucenza Nucale)
Previo consenso informato: Test per HIV

A

Visite successive:

Controllo pressione arteriosa ogni 15 giorni

Esame urine con sedimento ogni 15 giorni

Emocromo completo con piastrine (eventualmente anche PCR se presente leucocitosi neutrofila)

Anticorpi antieritrocitari irregolari

Bilirubina sierica totale

AST e ALT

Azoto ureico, creatinina, acido urico sierici dopo la 24a settimana

Elettroforesi proteica

IgG e IgM delle malattie infettive già citate per cui non c'è protezione

* Ecografia ostetrica alla 20 a e alla 32a settimana

Test con 50gr di glucosio tra la 24a -28 a sett, come sceening per DG

Curva glicemica da carico con 100 gr di glucosio tra la 24a -28a sett.**

Inizio 9° mese

Controllo pressione arteriosa settimanale

* Emocromo completo con piastrine

* Esame urine con sedimento ogni 15 giorni

Bilirubina sierica totale

AST e ALT

Azoto ureico, creatinina, acido urico sierici dopo la 24a settimana

Elettroforesi proteica

Pseudocolinesterasi

Coprocoltura per salmonella

Culture vaginali per Streptococco β -emolitico di gruppo B***

* HbsAg se non protetta

Elettrocardiogramma e visita cardiologica

* assegnati dal SSN.

** secondo le ultime Linee Guida ACOG per lo screening del Diabete Gestazionale.

*** LG Royal College e Task Force US non raccomandano esecuzione dei tamponi di routine in quanto non esistono livelli di evidenza sull'efficacia clinica e ne danno una raccomandazione C.

6

**Obiettivi e metodologie
di sorveglianza
delle gravidanze
a basso rischio**

OBIETTIVI E METODOLOGIE DI SORVEGLIANZA DELLE GRAVIDANZE A BASSO RISCHIO

La gravidanza ed il parto pur essendo eventi fisiologici possono complicarsi in modo non sempre prevedibile e con conseguenze gravi per la donna, il feto ed il neonato. Per questo motivo si è scelto di adottare il termine di “gravidanza a basso rischio” anziché quello di “gravidanza fisiologica”. Sempre per questo motivo, e con l’obiettivo di assicurare la migliore assistenza alla donna gravida ed al feto, si consiglia un comportamento di sorveglianza medica, laboratoristica e strumentale rivolta alla prevenzione e/o diagnosi precoce delle patologie di più frequente comparsa.

La consapevolezza che l’applicazione indiscriminata di strategie di controllo, sia per le gravidanze a basso rischio che per quelle ad alto rischio, non faccia fare prevenzione per tutta la morbilità e la mortalità perinatale, porta a suggerire la proposta di individuare strategie per singoli rischi.

Il controllo e la prima applicazione dei tests di sorveglianza ovviamente devono essere individualizzati e devono riflettere i rischi associati ad ogni gravidanza. Va ribadito in questa fase che molte delle patologie citate come fonte di asfissia feto/neonatale devono avere la loro diagnostica e sorveglianza prima di tale periodo. Dall’osservazione e dall’applicazione dei tests di sorveglianza potremo notare la diminuzione dei fattori di rischio o l’incremento di essi e quindi le procedure da adottare relativamente alle nuove situazioni cambieranno.

Spesso programmi di assistenza prenatale sia in termini di visita clinica che di assistenza tecnologica o laboratoristica sono stati applicati senza un adeguato presupposto scientifico. Alla mancanza di un adeguato supporto scientifico si associano cambiamenti nella popolazione che valutano diversamente le modalità di assistenza ed il valore degli screening. Negli ultimi anni la letteratura sembra orientarsi alla ricerca di quei singoli elementi che possono avere realmente un impatto positivo sugli esiti più che alla quantità delle prestazioni. In particolare possiamo sottolineare il diverso atteggiamento culturale degli operatori e della popolazione italiana rispetto ad altre popolazioni anche europee. Ciò condiziona la applicazione acritica dei protocolli e dei risultati della letteratura quando applicati alla popolazione italiana. Un ulteriore elemento è rappresentato anche in Italia dall’inserimento delle ostetriche nei programmi di assistenza prenatale soprattutto nei casi in cui la gravidanza si presenta a basso rischio.

Numero di visite

Non esistono presupposti scientifici a sostegno di un numero ideale di visite in gravidanza. Studi osservazionali hanno dimostrato che l'applicazione di un programma assistenziale prenatale migliora gli esiti gravidici e ciò in correlazione col numero delle visite e con l'epoca di gravidanza in cui inizia la assistenza. Dalla analisi di 10 studi su 60.000 donne effettuata dal *Cochrane data base* (124) **Livello I**, l'unico risultato ottenuto è la certezza che una riduzione da 13-14 visite a 5-8 visite nel corso della gravidanza non è associata ad alcun aumento degli esiti negativi. Di questi studi randomizzati 7 sono relativi al numero delle visite (4 nel mondo occidentale e 3 nei paesi in via di sviluppo) e 3 sull'impatto del tipo di operatore di cui uno con valutazioni economiche (125). **Livello II**

Due studi – (126) **Livello II** e (127) **Livello I** – hanno definito la riduzione da 6 a 4 e da 8 a 4 rispettivamente il numero delle visite in paesi in via sviluppo, gli altri con una variazione inferiore o meno definita. In totale non si è rilevata alcuna differenza rispetto al peso neonatale (OR 1.04; 95% CI: 0.93-1.17), per la pre-eclampsia (OR: 0.91; 95% CI: 0.66-1.26), le emorragie antepartali (OR: 1.25; 95% CI: 0.83-1.88), il ricorso al taglio cesareo (OR: 0.98; 95% CI: 0.86-1.11), l'anemia grave postpartum (OR: 1.01), il parto pretermine (OR: 1.05; 95% CI: 0.93-1.19), il ricovero in terapia intensiva neonatale (OR: 0.96; 95% CI: 0.75-1.23) e le infezioni urinarie (OR 0.93; 95% CI: 0.79-1.10) (128) **Livello III**, (129) **Livello II**, (126) **Livello II**, (127) **Livello I**. È interessante sottolineare che il tasso di riconoscimento dei casi di pre-eclampsia è consistentemente più basso nelle donne che hanno subito un minor numero di visite. Questo dato, che può riflettere un difetto di diagnosi conseguente al ridotto numero di controlli, non comporta tuttavia differenze negli esiti finali delle gravidanze fra i due gruppi.

Non è stata riscontrata alcuna differenza tra le donne seguite da ostetriche o general practitioners e da ostetrici-ginecologi. Si è osservato un trend a segnalare una diminuzione della mortalità perinatale, parti pretermine ed emorragie pre-partum ed inspiegabilmente una minor incidenza di ipertensione e pre-eclampsia nel primo gruppo anche se vi è un aumento nel non riconoscimento delle malposizioni (130). **Livello II**

Soddisfazione della donna

Anche se esistono alcuni dubbi sulla validità statistica, nei paesi industrializzati le donne sembrano meno soddisfatte se vengono ridotti il numero delle

visite ed il tempo dedicato ad esse. La percezione della donna di una migliore assistenza si è manifestata nei confronti dell'intervento della ostetrica o del medico di famiglia (cultura anglosassone) senza nessuna differenza in termini di qualità degli esiti. Solo nello studio di Villar (2001) la soddisfazione si esprimeva egualmente nei due gruppi (68,5% contro 64,5%) (124). **Livello I**

Costi

Un effetto positivo è costituito dalla diminuzione dei costi per la donna e per lo stato (131). **Livello I**

Henderson, analizzando i dati di Sikorski, solo in relazione al costo per lo Stato ha riscontrato una diminuzione dei costi (da sterline 251 a 225) per quanto riguardava le visite in gravidanza, ma contemporaneamente ha riscontrato un aumento dei costi in quanto si realizzava un maggior ricorso ed una più prolungata degenza (da 3,2% a 3,5% anche se non statisticamente significativa) al ricovero dei neonati in unità intensiva con un aumento da sterline 126 a 181. (132) **Livello II** - (129) **Livello I**

Anche per la donna il costo è ridotto e non risulta che avrebbero difficoltà a spendere nello stesso modo sia per essere assistite dallo specialista che dalla ostetrica o general practitioner (133, 134). **Livello II**

Conclusione

In conclusione, nelle nazioni industrializzate una modesta riduzione nel numero delle visite in gravidanza (non al di sotto di quattro visite) non comporta un detrimento alla salute materno-feto-neonatale, ci si deve attendere una modesto disappunto da parte delle donne che si sentirebbero meno assistite. Questa modalità di assistenza potrebbe essere anche effettuata da parte delle ostetriche.

Raccomandazioni

Effettuare da 5 a 8 visite durante la gravidanza.

A

Esami di laboratorio

GLICEMIA

Il diabete gestazionale è definibile come intolleranza ai carboidrati con insorgenza o diagnosi in gravidanza. Non è ancora ben definito l'impatto del

DG sulla mortalità perinatale. Dati fino al 1980 segnalavano una maggior mortalità perinatale non confermati da dati più recenti.

Sicuramente mediante diagnosi e terapia viene ridotta l'incidenza di macrosomia e quindi delle sue complicanze quali la distocia di spalla (135).

Livello I. Anche se si verifica un aumento nel numero dei tagli cesarei (136).

Livello III

– in Canada l'84% dei medici effettua lo screening universale (137); **Livello VI**

– in U.S.A. il 94-97% (138); **Livello VI**

– in GB solo il 17% mentre il 72% lo effettua in presenza di fattori di rischio (139). **Livello VII.**

Fattori di rischio

1. Storia precedente di diabete gestazionale
2. Storia familiare di diabete soprattutto nel ramo femminile
3. Precedente parto di neonato macrosoma (>4000 g)
4. Morti endouterine inspiegate nell'anamnesi
5. Ipoglicemia o ipocalcemie nei neonati precedenti
6. Età materna avanzata
7. Obesità
8. Glicosuria ripetuta in gravidanza
9. Polidramnios

Modalità di screening

Molto diversificati sono i metodi di screening proposti:

1. 75g a digiuno con glicemia basale e dopo 1 ora;
2. glicemie effettuate random o a digiuno;

Questi test non hanno dato buona prova di reproducibilità. Il secondo ha una migliore compliance in quanto non richiede l'assunzione di glucosio.

3. 50 g a digiuno in 150 ml di acqua con valutazione della glicemia basale e dopo 1 ora (GCT=glucose challenge test) raccomandato dalla ACOG e SOGC
4. È stata proposta in alternativa la valutazione della glicemia dopo due ore dal pasto. Questa valutazione è sicuramente più adeguata come screening, ma la sua validità non è stata dimostrata.

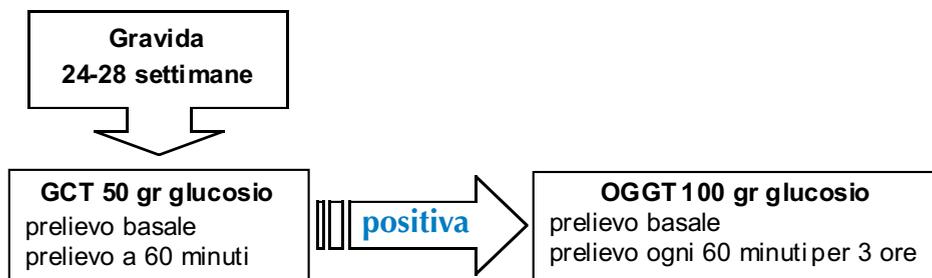
L'American Diabetes Association raccomanda di effettuare uno screening solo sulle donne a rischio eliminando quindi gravide con età inferiore ai 25 anni, normopeso, non appartenenti a gruppi etnici a rischio, anamnesi fami-

liare negativa, precedenti gravidanze senza complicazioni. L'ACOG nel "Practice Bulletin" del 2001, osserva che le gravide a basso rischio rappresentano solo una piccola percentuale, quindi raccomanda per praticità di effettuare uno screening universale con mini test da carico (141). **Livello I** Tale raccomandazione viene condivisa anche dalla U.S. Preventive Services Task Force e dalla Canadian Diabetes Association che raccomandano lo screening universale del Diabete Gestazionale mediante il test con 50 g di glucosio e la determinazione della glicemia dopo 60 minuti tra la 24a e la 28a settimana di gravidanza (142, 143). **Livello I** La U.S. Task Force riporta anche due diversi valori di cut off per l'interpretazione del GCT:

- Un valore di 130mg/dL identifica più del 90% di tutte le donne che risultano positive poi alla curva da carico;
- Un valore di 140mg/dL identifica l'80% di donne con OGTT alterata ma riduce il numero di falsi positivi.

L'approccio ottimale per un corretto screening per il diabete gestazionale rimane comunque ancora controverso.

SCREENING PER DIABETE GESTAZIONALE



Raccomandazioni

- Effettuare il CGT a tutte le donne a 24-28 settimane.
- Valutazione della glicemia dopo due ore dal pasto.

A
C

URINOCOLTURA

La batteriuria asintomatica è frequente nella donna gravida, ma sono ancora pochi i dati a sostegno del suo nocimento alla gravidanza. È stato dimostrato che l'individuazione e la terapia della batteriuria asintomatica ottengono una riduzione della comparsa di pielonefrite, parti pretermine e bambini di basso peso.

La **pielonefrite** viene ridotta dal 20-30% al 2-4% (145) **Livello V**, (146) **Livello III**, (147) **Livello III**. L'1.0% circa delle donne con urinocultura negativa all'inizio di gravidanza sviluppa una pielonefrite, lo screening permette di prevenirne il 50-80% (144). **Livello I**

In merito ai rischi della gravidanza relativi alla presenza di batteriuria asintomatica importante appare la metanalisi di Romero et al., effettuata su 8 trials clinici. Il trattamento della batteriuria riduceva la nascita di bambini di basso peso (RR 0.56, 95% CI 0.43-0.73) forse, più per una riduzione della carica batterica nella cervice ed in vagina con riduzione quindi della corionamnionite, che per la cura della batteriuria stessa (148,149). **Livello I**

Raccomandazioni

L'identificazione ed il trattamento della batteriuria asintomatica comporta una drastica riduzione della pielonefrite in gravidanza (10 x), nonché il parto prematuro ed il basso peso neonatale. Una sola urinocultura a 12-16 settimane è sufficiente ad identificare l'80% delle batteriurie asintomatiche.

A

TAMPONI VAGINALI E/O RETTALI

Vaginosi batterica

Dati epidemiologici ed alcuni trial relativi al trattamento hanno ipotizzato che uno screening ed un'eventuale terapia contro le vaginosi batteriche ridurrebbe il rischio di parto pretermine (150-151) **Livello II-III**, (153). **Livello II**

Nel 1998, il CDC conclude che uno screening per le Vaginosi Batteriche andrebbe effettuato nella prima parte del secondo trimestre in pazienti asintomatiche a rischio di parto pretermine. Una Cochrane review del 1998 conclude che le evidenze non sono suggestive per uno screening universale sulle gravide, mentre risulta valido nelle donne con storia di pregresso parto pretermine (153). **Livello I**

La US Preventive Services Task Force (USPSTF) conferma che non esistono attualmente evidenze sull'utilizzo oppure no di uno screening per le vaginosi batteriche nelle gravide a rischio (154). **Livello I**

Raccomandazioni

- Effettuare lo screening nelle donne a rischio di parto pretermine.
- Trattare le donne positive per vaginosi.

B

Prevenzione delle infezioni neonatali ad insorgenza rapida dello Streptococco gruppo beta

La colonizzazione vagino-rettale da Streptococco agalactiae (Streptococco beta emolitico di gruppo B) (SBEB) riguarda circa il 15% delle donne gravide in Italia. Esso è stato causa significativa di morbilità e mortalità infantile. Nella donna gravida può provocare batteriuria asintomatica, infezione delle vie urinarie, amnioniti. L'infezione intrapartale del neonato può essere causa di infezione ad insorgenza rapida (early-onset disease) che può implicare una mortalità neonatale anche del 50%.

I fattori di rischio ostetrico riconosciuti come causa di infezione neonatale in caso di colonizzazione vaginale da parte dello SBEB sono:

- parto prematuro
- rottura delle membrane ≥ 18 ore
- febbre in travaglio (155) **Livello V**, (156) **Livello II**, (157) **Livello III**, (158) **Livello I**. Non sono state effettuate randomizzazioni su larga scala (159-160). **Livello III**

Le possibili strategie sono riportate nel capitolo relativo alle malattie infettive in gravidanza.

Raccomandazioni

- Tutte le donne dovrebbero effettuare un tampone vaginale e/o rettale alla ricerca dello SBEB a 36 settimane di gravidanza.
- Tutte le donne risultate positive allo SBEB devono essere sottoposte a terapia antibiotica mirata in travaglio.

A

Infezioni da Streptococco non β

Attualmente non vi sono dati sufficienti ad indicare un chiaro comportamento da tenere nei confronti delle colonizzazioni materne da Streptococchi non- β , ciononostante è consigliabile segnalare la presenza di ogni Streptococco beta emolitico.

B

PRESSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione arteriosa è presente nel 5-7% di tutte le gravidanze (161) **Livello I** e rappresenta una delle complicazioni più frequenti della gravidanza. Essa rappresenta una delle cause più importanti di morbilità e mortalità materna e fetale.

La International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) consiglia (162-163) **Livello I:**

• **Misurare la pressione arteriosa in modo corretto:**

- a. Gravida in posizione seduta a riposo da almeno 2-3 minuti con braccio appoggiato su un piano all'altezza del cuore;
- b. Uso di bracciale di taglia adeguata (standard se circonferenza brachiale <33 cm, coprire almeno l'80% del braccio in altri casi);
- c. Insufflare il bracciale palpando il polso radiale fino a 20 mmHg oltre la scomparsa del polso;
- d. Sgonfiare lentamente;
- e. Dovrebbe essere usato un manometro a mercurio regolarmente tarato, è prematuro esprimere alcuna raccomandazione sull'uso di dispositivi automatici;
- f. La Pressione Sistolica corrisponde al primo di due consecutivi toni percepiti durante la discesa;
- g. La Pressione Diastolica corrisponde al 5° tono di Korotkoff (scomparsa del suono) o in sua assenza al 4° (cambio di tono);
- h. La prima volta misurare la PA su entrambe le braccia, se simile continuare i controlli sul braccio destro, se dissimile approfondire le indagini.

• **Ricercare la presenza di proteinuria**

- a. La singola analisi deve essere considerata solo come guida poiché gravata da numerosi falsi positivi e negativi. Il Combur test 1+ (30 mg/dl) è spesso associato a proteinuria ≥ 300 mg/die;
- b. La proteinuria è patologica se ≥ 300 mg/die nella raccolta delle urine nelle 24 ore;
- c. Il rapporto proteinuria/creatinina ≥ 30 mg è comparabile al punto b.

TECNICHE PER I TESTS DI SORVEGLIANZA FETALE

In tutte le specie animali la frequenza cardiaca, l'attività e il tono muscolare sono correlati con l'ipossiemia e l'equilibrio acido-base (164-167).

Livello III

Le tecniche di sorveglianza possono essere riassunte in quattro categorie e possono essere usate contemporaneamente o alcune di esse in alternativa (166). **Livello I:**

- Valutazione materna della morbidità fetale;
- Valutazione cardiotocografica con o senza induzione delle contrazioni;
- Valutazione ultrasonografica del comportamento fetale e/o del volume del liquido amniotico;
- Doppler velocimetria del cordone ombelicale.

Tali tecniche nella scelta e nell'esecuzione dovranno tenere in conto del rischio stimato per quel feto, dell'esperienza e della possibilità di tecnologie presenti nell'ambiente in cui devono essere eseguite tali indagini.

Tali tecniche sono state comparate da vari trials ed il risultato è stato di completa sovrapposizione dei parametri di controllo per la valutazione del rischio.

Sono d'obbligo alcune considerazioni:

- in caso di sospetto di oligoamnios deve essere fatta la valutazione con ultrasuoni dei parametri corrispondenti al controllo del liquido amniotico;
- la doppler velocimetria dell'arteria ombelicale non è uno screening appropriato per le gravidanze a basso rischio. Risulta invece parametro fondamentale e specifico per il controllo dei feti piccoli (SGA e IUGR) e nelle gravidanze con sintomo ipertensivo. Tale successo per la valutazione antenatale del rischio è stato riconosciuto nel ridurre la mortalità del 29%;
- nessuno dei tests di sorveglianza citati, relativi alle varie patologie, è risultato dare affidamento maggiore rispetto agli altri.

METODOLOGIE DEI TESTS DI SORVEGLIANZA ANTENATALE

CONTA DEI MOVIMENTI FETALI

La diminuzione dei movimenti fetali avvertiti dalla donna precedono spesso, ma non inevitabilmente, la morte endouterina (168). **Livello III**

Varie metodologie sono state suggerite alle mamme per la loro valutazione, non esistono parametri indicativi di differenza per i vari metodi, ma due sono i più rappresentativi.

Tecnica di Cardiff

Con partenza alle 9 a.m. la donna si concentrerà sui movimenti fetali e dovrà ricordare quanto tempo passa per contare dieci movimenti fetali fino alle 9 p.m.. Se non ci sono stati 10 o più movimenti deve essere informata che dovranno essere eseguiti altri tests di sorveglianza.

Tecnica di Sadovsky

Per un'ora dopo il pasto la donna deve concentrarsi sui movimenti fetali. Se in un'ora non ha percepito quattro movimenti, esegue un'altra ora di osservazione e se anche per la seconda ora non si sono avvertiti quattro movimenti, è bene eseguire altri test di sorveglianza.

Solo due studi randomizzati sono stati effettuati.

Il primo su 3111 donne danesi di cui 39% ad alto rischio e 61% a basso rischio, ha dimostrato una caduta della mortalità fetale da 12/1569 a 3/1583 ($P < 0,05$) (169). **Livello II**

Il secondo studio effettuato su 68.000 donne a 28-32 settimane di gestazione, non ha dimostrato utilità del test (2,9‰ contro 2,7‰) (167). **Livello II**

CARDIOTOCOGRAFIA

La cardiocografia (CTG) è il mezzo per valutare il benessere fetale mediante la valutazione contemporanea della frequenza cardiaca fetale, dei movimenti fetali e delle contrazioni uterine. Questi dati sono ricavati mediante trasduttori ad ultrasuoni applicati sull'addome materno. Essa, assieme al non stress test (NST), è stata largamente accettata come metodo principale per la valutazione del feto (170). **Livello II**

NON STRESS TEST

Tale test viene eseguito mediante cardiocografia con la paziente in posizione laterale. Il test è stato validato per 20 minuti. La linea di base per la frequenza cardiaca fetale deve essere come nella normalità tra 120-160 bpm. (Devoe 1990). Il non stress test reattivo deve includere nei 20 minuti di osservazione due accelerazioni dalla linea di base con escursione di 15 bpm per 15 sec. Se il battito cardiaco fetale non è reattivo dopo 20 minuti di test si continuerà per altri 20 minuti onde escludere il periodo eventuale di "sonno". Se dopo 40 minuti il BCF rimane non reattivo si procederà allo stress test o al profilo biofisico. La valutazione di positività per la predittività dell'acidosi metabolica del non stress test è del 44%.

Esso si basa sul concetto che un feto non acidotico e non depresso neurologicamente risponde agli stimoli mediante l'accelerazione dei battiti cardiaci.

Il non stress test raggiunge valore predittivo solo quando l'innervazione simpatica ha raggiunto la sua completa maturazione.

In quattro studi randomizzati in 1588 donne ad alto e medio rischio non

sono stati ottenuti miglioramenti della mortalità e morbilità perinatale. Non ci sono sufficienti evidenze per valutare l'uso routinario del NST, esso è utile se applicato in caso di gravidanza patologica (171). **Livello I**

In un trial si sono avuti meno interventi, meno ricoveri e un numero maggiore di dimissioni di donne ancora gravide (172). **Livello II**

Va specificato che tale test può essere usato come parte del profilo biofisico o, in alternativa, quando gli ultrasuoni non sono disponibili.

Non è stato riscontrato alcun effetto sulla morbilità neonatale mentre è stato osservato un trend di aumento della mortalità nel gruppo monitorato (12 morti su 651 nel gruppo in studio contro 4 su 621; OR 2.85 (0.99 -7.12)).

PARTO INDOTTO

Nessuna differenza in quanto a induzione del travaglio o taglio cesareo programmato (TC 10,7% vs 10,5%; parto indotto 41,4% vs 39,3%).

Discussione

Questi studi sono però stati condotti in epoca troppo antecedente all'attuale per poter avere ancora valore.

Tra i metodi usati per stimolare una risposta in caso di mancata accelerazione vi sono la stimolazione acustica e lo stress-test.

STIMOLAZIONE ACUSTICA

Una laringe artificiale viene posta a contatto dell'addome materno ed attivata per non più di tre secondi durante la registrazione del BCF. La risposta di un feto normale è rappresentata da una accelerazione della frequenza cardiaca.

Tale stimolazione offre il vantaggio di non compromettere in alcun modo lo stato del feto (173). **Livello III**

STRESS TEST (inducendo contrazioni)

Non più molto usato in tanti paesi è considerato come un'alternativa nei centri dove il profilo biofisico è difficile da eseguire. Il test si basa sulla risposta fetale alla transitoria insufficienza di flusso utero-placentare dovuta alle contrazioni uterine indotte. Ovviamente tale test non deve essere usato quando esiste una controindicazione al parto vaginale (vedi placenta previa) e laddove esiste un rischio per parto pretermine prima della 37a settimana. L'obiettivo del test è indurre 3 contrazioni in 10 minuti. L'infusione di ossi-

tocina endovena deve rispettare i seguenti parametri: uso di pompa da infusione con partenza di 0,5-1,0 mU/min e aumento ogni 15 minuti di 1,0 mU/min fino ad ottenere le contrazioni richieste.

Il test deve essere interrotto se si verificano decelerazioni, decelerazioni variabili o anomalie del BCF dalla linea di base (174). **Livello III**

La predizione della mortalità natale del test è 1,2/1000 nati.

Altra modalità di induzione delle contrazioni si può ottenere con la stimolazione del capezzolo (175). **Livello III**

Lettura del tracciato cardiocografico				
Aspetto	Linea di base (bpm)	Variabilità (bpm)	Decelerazioni	Accelerazioni
Rassicurante	110-160	≥ 5	nessuna	Presenti
Non rassicurante	100-109 161-180	< 5 per 40'-90'	Precoci Variabili Singola decelerazione <3'	La loro assenza è di incerto significato
Anormale	< 100 >180 andamento sinusoidale per >10'	<5 per ≥ 90'	Variabili atipiche Tardive Singola decelerazione >3'	

VALUTAZIONE DEL PROFILO BIOFISICO FETALE

La valutazione del profilo biofisico fetale viene eseguita in un intervallo di tempo di 30 minuti ed in tale periodo vengono monitorizzati:

- Movimenti fetali;
- Movimenti respiratori fetali;
- Tono;
- Volume del liquido amniotico
- Tracciato cardiocografico.

La diminuzione del volume del liquido amniotico è un marker indiretto della diminuzione del filtrato glomerulare dovuto ad impulsi cardiaci anomali di cui può essere responsabile l'asfissia cronica (176-177). **Livello III**

Criteria di score per il profilo biofisico		
Variabili Biofisiche	Normale (score= 2)	Anormale (score=0)
Movimenti respiratori fetali	1 episodio di almeno 30 sec di durata in 30 min	Assenza di movimenti respiratori o nessun episodio della durata di oltre 30 sec in 30 min.
Movimenti fetali	3 movimenti distinti di un arto o del corpo in 30 min.	2 o meno movimenti del corpo o di un arto in 30 min.
Tono fetale	1 episodio di estensione attiva con ritorno alla flessione di un arto fetale o del tronco. Apertura e chiusura della mano sono considerati come un tono normale.	Lenta estensione con ritorno a parziale flessione o movimento di un arto in piena estensione. Assenza di movimento fetale.
Volume del liquido amniotico	1 tasca di LA che misuri almeno 2 cm in 2 piani perpendicolari.	Nessuna tasca o una tasca inferiore ai 2 cm in 2 piani perpendicolari.

Il massimo dello score sarà 8 senza non stress test e 10 con la valutazione di esso.

Mortalità perinatale in una settimana in relazione allo score del profilo biofisico

Risultati del Test	Interpretazione	Mortalità perinatale <7 giorni (senza intervento)	Management
10 su 10 8 su 10 (liquido amniotico normale) 8 su 8 (non stress test non eseguito)	Rischio di asfissia fetale estremamente raro	1/1000	Intervento per fattori ostetrici e materni
8 su 10 (liquido amniotico anormale)	Probabile compromissione cronica fetale	89/1.000	Apparato renale normalmente funzionante e membrane integre: parto a termine. <34 settimane, la sorveglianza intensiva può essere preferita per consentire la maturità polmonare
6 su 10 (liquido amniotico normale)	Test dubbio, possibile asfissia fetale	Variabile	Ripetere test entro 24 ore
6 su 10 (liquido amniotico anormale)	Probabile asfissia fetale	89/1000	Parto del feto se a termine. < 34 settimane la sorveglianza intensiva può essere preferita per consentire la maturità polmonare
4 su 10	Alta probabilità di asfissia fetale	91/1000	Parto per indicazioni fetali.
2 su 10	Asfissia fetale quasi certa	125/1000	Parto per indicazioni fetali
0 su 10	Asfissia fetale certa	600/1000	Parto per indicazioni fetali.

Sei pazienti su dieci saranno rassicurate nel 75%. Ovviamente persiste non univocità interpretativa per espletare il parto.

Il profilo biofisico definisce oligoamnios quando le tasche di liquido amniotico sono di profondità < 2 centimetri.

Le tecniche più comuni per l'identificazione del quantitativo del liquido amniotico sono 2:

- la prima consiste nella identificazione della profondità massima di una tasca verticale di liquido amniotico. Viene considerata
 - normale una profondità di tasca tra i 2-8 cm.
 - al limite tra 1-2 cm.
 - oligoamnios se inferiore a 1 cm.
 - polioidramnios se superiore a 8 cm.
- la seconda tecnica viene ad identificare l'indice del liquido amniotico (AFI). Tale indice si propone di valutare il quantitativo totale di liquido amniotico sommando la profondità delle tasche verticali nei 4 quadranti addominali dell'utero, ponendo l'ombelico come riferimento della centralità (178). **Livello III.**

Il profilo biofisico è senz'altro il test più usato ma non esistono molti trials randomizzati. Vari studi dimostrano comunque che il test del profilo biofisico riduce la mortalità e morbilità perinatale.

Un recente studio di coorte dimostra una significativa riduzione della paralisi cerebrale da 4.74/1000 tra le pazienti a basso rischio non sottoposte al test fino a 1.33/1000 nelle pazienti ad alto rischio testate.

Nelle pazienti con score 8-10 o 6-10 (per liquido amniotico anormale) è indicato l'espletamento del parto quando il feto è a termine.

Nei feti pretermine fino a 34 settimane è consigliata una sorveglianza intensiva con l'induzione terapeutica della maturità polmonare fetale.

I movimenti respiratori fetali sono fisiologicamente ridotti nei feti pretermine (< 34 settimane); per cui nell'interpretazione del test va tenuto conto di questo particolare.

Sono state proposte varie modifiche al profilo biofisico di Manning (179). **Livello III**

DOPPLER VELOCIMETRIA OMBELICALE

La Velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale non è uno strumento di screening sulla popolazione generale (Mason 1993). A tutt'oggi trova utilizzo nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita associate o meno a ipertensione/preeclampsia (181-183). **Livello II**

Il flusso dell'arteria ombelicale, essendo il Doppler pulsato, analizza l'onda nel rapporto di flusso sistolico/diastolico. La presenza del flusso diastolico rappresenta una importante rilevanza clinica nell'interpretazione del rapporto S/D (tabella V).

Tabella V - Outcome fetale e neonatale e flusso diastolico			
Outcome	Positivo Velocità diastolica limite	Assente	Invertito
Morte fetale	6 (3%)	25 (14%)	16 (24%)
Morte neonatale	2 (1%)	48 (27%)	34 (51%)
Vivo	206 (96%)	105 (59%)	17 (25%)
Totale	214 (100%)	178 (100%)	67 (100%)

L'identificazione di una anomalia del flusso in arteria ombelicale riduce l'incidenza di morte perinatale nel 38% delle gravidanze a rischio.

L'impatto nell'applicazione dei tests in fase prenatale, sulla morbilità e mortalità è riassunto nella tabella VI.

Tabella VI - Popolazione in cui l'assistenza fetale ha dimostrato ridurre la morbilità e/o la mortalità neonatale		
Rischi antepartum per asfissia	Qualità di evidenza	Classificazione delle raccomandazioni
SGA	I,II-2	A
Preeclampsia/ipertensione cronica	I	A
Gravidanze oltre il termine (> 294 giorni)	II-2	B
pPROM	II-3	B
Riduzione dei movimenti fetali	I	A
Diabete pregravidico	III	B
Diabete gestazionale richiedente insulina	III	B

ECOGRAFIA

L'Ecografia è una tecnologia elettronica che utilizza ultrasuoni il cui eco, che si verifica alla interfaccia tra tessuti a diversa eco-consistenza, captato dal trasduttore, viene trasformato in segnali elettronici che vengono evidenziati su uno schermo determinando delle immagini che vengono lette dall'operatore.

L'uso dell'ecografia a termine di gravidanza ha come scopo l'identificazione di gravi condizioni cliniche non diagnosticate con altri sistemi onde migliorare l'esito neonatale.

I valori da esaminare sono:

- Dimensioni fetali
- Quantità del liquido amniotico
- La maturazione e la localizzazione placentare
- Anomalie fetali
- La presentazione fetale

In sette studi randomizzati effettuati su donne oltre le 24 settimane di gestazione sono state analizzate 25.036 donne senza che venisse rilevata alcuna differenza in termini di mortalità perinatale, morbilità, interventi ostetrici o sul neonato (184-193). **Livello I**

Tre studi hanno analizzato l'uso degli US di routine nel secondo e terzo trimestre confrontato con l'uso selettivo degli US; in Nuova Zelanda (186) e Perth (187-188) lo screening è stato effettuato solo nel secondo trimestre poi nel gruppo di studio al terzo trimestre; lo studio effettuato a Glasgow (185) la rilevazione è stata fatta in tutte le donne al secondo e terzo trimestre ma solo nel gruppo in osservazione è stato riferito l'esito della valutazione del III trimestre.

Il gruppo con una sola ecografia:

- Riceveva meno ecografie (OR 0.70, 95%; CI 0.57 - 0.85).
- Non presentava nessuna differenza in termini di ricoveri precoci, altra valutazioni del benessere fetale, induzione di travaglio, parti strumentali, tagli cesarei.
- Partoriva meno oltre le 42 settimane (OR 0.69, 95% CI 0.58 - 0.81).
- Non presentava differenze in termine di gravidanze pretermine, peso neonatale, mortalità perinatale sia in feti singoli che nei gemelli.
- La mortalità in utero è ridotta se viene valutata la maturità placentare nella ecografia routinaria del terzo trimestre (OR 0.13; 95% CI 0.04 - 0.50; Peterborough 1987 (UK)).
- La morbilità neonatale in termini di ventilazione, rianimazione, APGAR score, ricovero in terapia intensiva non era differente.

SVILUPPO FETALE

Il rallentamento dello sviluppo corporeo fetale si accompagna a morte endouterina, asfissia in travaglio, complicanze neonatali, danni neurologici, diabete insulino indipendente e ipertensione. In genere la diagnosi viene fatta al parto anche se non sempre il bambino di basso peso è un bambino sofferente. Onde procedere ad una diagnosi precoce si ricorre alla clinica, alla misurazione sinfisi-fondo uterino, ecografia per misurare i dati antropometrici e quindi stimarne il peso. Anche se molto utile la misurazione dello sviluppo uterino (lunghezza sinfisi-fondo) risulta poco predittivo.

D'altra parte anche il bambino di peso superiore alla norma affronta più elevati rischi di mortalità e morbilità perinatale nonché traumi al parto, così come la madre, ma anche in questo caso la previsione basata sugli US aumenta solo la incidenza di tagli cesarei senza una reale diminuzione della distocia di spalla e dei traumi rendendo quindi dubbia l'utilità della diagnosi precoce di macrosomia.

LIQUIDO AMNIOTICO

Le urine fetali rappresentano la fonte principale di produzione di liquido amniotico nella seconda metà della gravidanza e ciò rappresenta il motivo per cui, in assenza di perdita di liquido da rottura delle membrane, la sua diminuzione (oligoamnios) viene interpretata come segno di sofferenza fetale. Anche l'eccessivo aumento di liquido amniotico (polidramnios) può essere espressione di malformazioni dell'apparato gastroenterico (diminuzione della deglutizione) ed è risultato essere associato anche ad altre malformazioni. Esso viene misurato mediante US utilizzando diversi criteri:

- 1) La profondità massima della tasca maggiore
- 2) La valutazione dei due diametri perpendicolari
- 3) Indice amniotico (somma della profondità massima di quattro sacche nei quattro quadranti dell'addome).

Nella gravidanza oltre il termine è opinione comune che la diminuzione dell'indice amniotico ha valore clinico spingendo alla induzione del travaglio, il dibattito è ancora aperto su quale sia il migliore dei metodi e sul suo reale significato clinico quando considerato isolatamente.

Raccomandazioni

Nella gravidanza oltre il termine effettuare valutazione della quantità del liquido amniotico.

B

LA PLACENTA

La placenta previa si presenta nello 0.5% delle gravidanze ed è associato ad un elevato rischio sia per la madre che per il feto. Lo studio ultrasonografico rappresenta il metodo più affidabile per determinare la localizzazione placentare (194). **Livello I**. Solo il 10% delle placente con inserzione bassa al secondo trimestre mantiene la localizzazione bassa a termine. Poiché la placenta previa si manifesta con perdite ematiche già all'inizio del terzo trimestre resta discutibile lo screening ultrasonografico al fine di determinare la localizzazione placentare.

Raccomandazioni

- Eseguire ricerca della localizzazione placentare solo su indicazione clinica.
- La valutazione della maturità placentare ha portato alla riduzione della mortalità endouterina.
- Grannum et al., hanno definito una classificazione del grado di maturità placentare sulla base delle immagini ultrasonografiche mettendole in rapporto con la maturazione polmonare (195). **Livello V**
- La valutazione della maturità placentare sembra utile al miglioramento dell'esito neonatale e quindi dovrebbe essere consigliata.

A

C

ANOMALIE STRUTTURALI FETALI

Alcune anomalie strutturali quali la microcefalia, la idrocefalia, l'ostruzione intestinale, le atresie, le anomalie del tratto urinario, ed alcune anomalie scheletriche possono essere diagnosticate solo nelle ultime fasi della gravidanza e la loro conoscenza potrebbe determinare il tempo e la modalità e la sede del parto. Lo stato attuale della ricerca fa prevedere che in futuro la conoscenza di queste anomalie permetta trattamenti intrauterini anche chirurgici migliorando gli esiti (Working Party of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists on Ultrasound Screening for Fetal Abnormalities) (196). **Livello VI**

Raccomandazioni

Non esistono attualmente ragioni per raccomandare uno screening delle anomalie fetali.

D

PRESENTAZIONE FETALE

Le anomalie di presentazione fetale, soprattutto la presentazione trasversa o podalica, oggi in Italia condizionano fortemente il modo di partorire. In Italia una delle ragioni di più frequente ricorso al taglio cesareo programmato è rappresentata dalla presentazione anomala. In questa ottica la diagnosi di presentazione anomala in gravidanza o a termine non comporta alcuna variazione sugli esiti perinatali soprattutto considerando che le possibilità di rivolgimento spontaneo sono elevate sino al termine di gravidanza.

Esistono però possibilità di intervento che possono essere utilizzate per modificare la presentazione fetale al parto.

La versione cefalica per manovre esterne sotto controllo ecografico ha dimostrato di essere facile, esente da complicanze, gradita e di poco costo (noi Birth). Essa viene effettuata alla 36a-37a settimana di gravidanza dopo controllo ecografico con un successo del 65-70%.

Agopuntura e moxabustione sono due pratiche di medicina alternativa che hanno dato esiti favorevoli senza complicanze. Queste due metodiche vengono applicate dalla 32a settimana in poi.

Raccomandazioni

- Verifica della presentazione fetale alla 36a settimana nelle donne in cui è stata diagnosticata una presentazione anomala alla 32a settimana.
- In caso di presentazione anomala si procede alla versione cefalica. In caso di insuccesso si programma un taglio cesareo o si attende l'insorgenza del travaglio per procedere al taglio cesareo.

Nota: esistono numerose indicazioni sul parto vaginale di feti in presentazione podalica.

B

SICUREZZA DEGLI ULTRASUONI

L'uso routinario degli ultrasuoni non può prescindere dalle conoscenze dei possibili effetti negativi legati al loro uso. In teoria alcune frequenze ultrasonore propagate attraverso i tessuti liberano calore; ciò è stato dimostrato con l'uso di onde continue mentre quelle utilizzate per la ultrasonografia sono onde pulsate e viene consigliato all'operatore di utilizzare il

potenziale più basso e per il tempo più breve possibile. Attualmente non ci sono elementi certi di possibile danno da ultrasuoni ma neppure una sicura negazione (198). **Livello I** Si consiglia quindi una certa vigilanza.

Ecografie ripetute o selettive?

Lo studio di Perth 1993, non è riuscito a dimostrare differenze significative tra i due gruppi né nei test di benessere fetale, né di interventi ostetrici quali le induzioni al travaglio, parti operativi vaginali o tagli cesarei (187).

Livello II La sola differenza riscontrata è stata nella evidenziazione di un più elevato numero di bambini di basso peso nel gruppo avviato allo screening con ecografie ripetute (< 10th centile OR 1.41, 95% CI 1.11-1.78; < 3rd centile OR 1.67, 95% CI 1.11-2.53). Tale rilievo non era associato ad aumento della morbilità e della mortalità e ad un anno di vita le differenze si erano annullate. Gli autori hanno ipotizzato un effetto negativo da parte degli US. Nello stesso anno lo studio statunitense RADIUS, rilevava un più alto numero di anomalie fetali nel gruppo sottoposto a screening (22%) rispetto al gruppo di controllo (6.5%) ma ciò non si traduceva in un miglioramento della sopravvivenza neonatale (OR1.4, 95% CI 0.9-2.3) e quindi in un reale miglioramento clinico (190-192). **Livello I**

Raccomandazioni

- Un solo esame ultrasonografico nel secondo trimestre in donne senza indicazioni cliniche non influenza significativamente la mortalità fetale né l'indice di APGAR, esso si associa a peso più elevato alla nascita, alla determinazione precoce delle gravidanze gemellari, riduce il ricorso a induzioni del travaglio e all'aumento degli aborti per anomalie fetali. È opportuno effettuarlo entro la 24a settimana.

- Ripetuti esami nel secondo e terzo trimestre non migliorano la incidenza di mortalità e morbilità perinatali. Non vi è certa utilità nell'effettuarli.

- Non c'è alcuna evidenza che l'effettuazione di ripetute ecografie nel terzo trimestre in assenza di segni clinici migliori l'esito perinatale, il suo uso comporta un incremento di interventi ostetrici.

B

C

D

EPATITE

Tipo	Test Diagnostici non invasivi	Stato di portatore	Trasmissione perinatale
A	Anticorpi serici	No	No
B	Antigeni ed anticorpi serici	Si	Si
C	Anticorpi serici	Si	Si
D	Antigene ed anticorpi serici	Si	Si
E	Virus nelle feci Anticorpi serici	No	No

Mentre per le epatiti A, B e D esiste la possibilità di protezione mediante l'uso di gammaglobuline o vaccini inattivati, per la C ed E non esiste protezione. Inoltre per la A e la E non è stata segnalata trasmissione perinatale.

Livello II

Da quanto sopra è utile la definizione di stato di portatore da parte della madre onde procedere a tempestivo trattamento del neonato (*vedi capitolo "malattie infettive in gravidanza"*).

Raccomandazioni

Lo screening della epatite B e D può quindi essere utile da effettuarsi alla 32a settimana di gravidanza.

B

PIASTRINE

Esiste una trombocitopenia gestazionale con valori stabili nel corso della gravidanza oscillanti tra 80 e 130x10³/mm³ ed una porpora trombocitopenica autoimmune (199). **Livello III** Nel primo caso non vi è alcun pericolo per il feto, nel secondo caso il passaggio di anticorpi attraverso la placenta può indurre trombocitopenia fetale con possibilità di emorragie al parto. Solo in questo ultimo caso è discusso il dosaggio delle piastrine e degli anticorpi nel sangue fetale ed il ricorso al taglio cesareo programmato onde ridurre i rischi di emorragia neonatale (200). **Livello III**

Raccomandazioni

- In caso di trombocitopenica autoimmune dosaggio delle piastrine e degli anticorpi nel sangue fetale.
- Eventuale ricorso al taglio cesareo programmato per ridurre i rischi di emorragia neonatale.

B

CONTROLLO DEL PESO

Il monitoraggio del peso ha un significato clinico in quanto un basso incremento di peso nel terzo trimestre ed un Indice di Massa corporea <19,8 pregravidico si accompagnano ad un più alto rischio di parto pretermine (RR 1.7, P < .05) (201-202). **Livello III**

Raccomandazioni

Controllare il peso pregravidico e settimanalmente nel terzo trimestre (*vedi capitolo fase pre-concezionale*).

B

7
**Malattie infettive
in gravidanza**

MALATTIE INFETTIVE IN GRAVIDANZA

INFEZIONI BATTERICHE

SIFILIDE (203-223)

Dimensioni del problema

Infezione batterica trasmessa per via sessuale o per via materno-fetale. La sifilide è stata associata a livello epidemiologico al contagio e alla trasmissione dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

La sifilide congenita causa la morte fetale o perinatale nel 40% delle gravidanze interessate e un aumento del rischio di complicazioni mediche nei bambini che sopravvivono.

La sifilide primaria non trattata comporta un rischio di trasmissione fetale del 70-100%, con possibile morte endouterina fetale (fino a 1/3 dei casi). La prevenzione e la diagnosi di sifilide congenita dipendono dalla diagnosi di infezione nella donna in gravidanza e, quindi, dallo screening sierologico effettuato normalmente di routine.

Screening della sifilide in gravidanza

L'American College of Obstetricians and Gynecologist e l'American Academy of Pediatrics raccomandano l'esecuzione dello screening prenatale di routine per la sifilide alla prima visita, dopo il contatto con un partner infetto e nel terzo trimestre per le pazienti ad alto rischio. Nel caso i dati sulla sierologia o sulla terapia della madre siano poco chiari o incompleti, si consiglia di testare il neonato. Il Centers for Disease Control and Prevention consiglia di richiedere la sierologia per la sifilide a tutte le donne durante la loro prima visita in gravidanza.

La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination raccomanda di eseguire il test nelle donne in gravidanza e nelle persone sessualmente attive appartenenti a gruppi ad alto rischio.

Lo screening in gravidanza dovrebbe prevedere un test sierologico (RPR) alla prima visita prenatale. Nei soggetti con elevato rischio di infezione (partner affetto da lue, comportamenti sessuali a rischio, sieropositività per HIV) il test va ripetuto alla 28a settimana di gestazione e al momento del parto. Ogni donna gravida con reazione sierologica positiva per la sifilide

dovrebbe essere considerata infetta a meno che non sia già stata trattata e si sia già dimostrato un declino dei titoli anticorpali.

Lo screening di routine, sia in aree ad alta che a bassa incidenza, è giustificato nelle donne in gravidanza a causa dell'importante morbilità e mortalità neonatali associate alla sifilide congenita e della loro potenziale prevenibilità.

Vari studi hanno dimostrato che lo screening prenatale per la sifilide è un metodo economicamente valido anche quando la prevalenza della malattia tra le donne in gravidanza è solo dello 0,005%. La sifilide congenita attualmente si riscontra nello 0,05% di tutti i nati vivi.

Accuratezza dei test di screening

Gli esami non treponemici sono utilizzati per ricercare nei pazienti la presenza di reagine anticorpali aspecifiche che appaiono e aumentano di titolo dopo il contagio. Benché la VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) e la RPR siano gli esami non treponemici più frequentemente utilizzati, essi non sono gli unici esistenti.

La sensibilità di questi test varia a seconda del livello di anticorpi raggiunto nelle varie fasi di malattia: nelle fasi precoci della sifilide primaria, quando il titolo anticorpale può essere così basso da non essere individuabile, il test può essere negativo e la sensibilità del metodo è del 62-76%. I livelli di anticorpi aumentano col progredire della malattia e il titolo di solito raggiunge il picco durante la sifilide secondaria, quando la sensibilità dei test non treponemici si avvicina al 100%.

Nella sifilide tardiva il titolo diminuisce e il 25% dei pazienti reattivi divengono non reattivi; nella sifilide tardiva non trattata la sensibilità del test è circa del 70%. I test non treponemici possono dare reazioni false positive, stabili nel tempo o transitorie, a causa di diverse condizioni preesistenti (come per esempio le collagenopatie, l'utilizzo di droghe per via endovenosa, una neoplasia in stadio avanzato o la gravidanza stessa) o di infezioni (tra cui malaria, tubercolosi, rickettsiosi e malattie virali) oppure di errori di laboratorio. La specificità di questi esami è del 75-80% nelle persone con malattie preesistenti, ma diventa del 100% in persone senza tali condizioni.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La diagnosi di sifilide congenita è complicata dal passaggio transplacentare di IgG al feto, e quindi dalla difficile interpretazione dei test sierologici sul neonato.

I test sierologici da effettuare sul bambino (e non con prelievo dal cordone ombelicale, per la possibilità di falsi positivi) sono di tipo quantitativo (RPR o VDRL), mentre i test specifici (TP-PA e FTA-abs) non sono necessari (i test per il dosaggio delle IgM non sono raccomandabili). È indicato inoltre l'esame della placenta con metodo dell'immunofluorescenza e l'identificazione del *Treponema pallidum* dall'essudato nasale o dalle lesioni sospette tramite osservazione microscopica in campo oscuro o immunofluorescenza diretta.

La penicillina G per via parenterale presenta documentata efficacia nella terapia dell'infezione in gravidanza. La penicillina è efficace sia nel trattare l'infezione che nel prevenire la trasmissione materno-fetale. Il regime terapeutico dipenderà dallo stadio della malattia. La terapia antibiotica prenatale è efficace nella prevenzione della sifilide congenita se iniziata nelle fasi precoci della gravidanza (potrebbe essere necessario eseguire la desensibilizzazione per l'allergia alla penicillina).

Le terapie con antibiotici alternativi, in caso di soggetti allergici alla penicillina, non sono supportate da dati sufficienti, i soggetti allergici devono perciò essere desensibilizzati e poi trattati. Tetracicline e doxiciclina non devono essere utilizzate in gravidanza, mentre l'eritromicina non ha dato prove di affidabilità per il trattamento del feto. È possibile insuccesso se le donne sono trattate con l'eritromicina, antibiotico con limitata capacità di prevenire la sifilide congenita o se la terapia antibiotica non è iniziata entro la fine del primo trimestre.

Le donne trattate nella seconda metà della gravidanza sono a maggior rischio di parto pretermine e/o sofferenza fetale in caso di reazione di *Jarish-Herxheimer* (reazione acuta febbrile accompagnata da altri sintomi generali, che può comparire entro 24 ore dall'inizio della terapia) o, raramente, di morte endouterina fetale. Per le gravi conseguenze legate alla trasmissione materno-fetale questa eventualità non deve ostacolare o ritardare la terapia. Il *follow up* prevede un controllo del titolo anticorpale nel terzo trimestre e al momento del parto, ma molte donne partoriscono prima di una evidente risposta sierologica al trattamento.

Raccomandazioni

- I test sierologici per la sifilide sono raccomandati in tutte le donne in gravidanza e nei soggetti con fattori di rischio, quali le persone che si prostituiscono in cambio di denaro o droga, i soggetti con altre malattie

A

a trasmissione sessuale (tra cui l'HIV) e i partner sessuali dei pazienti con sifilide attiva.

- Nell'identificazione delle persone a rischio per l'infezione occorre tenere conto della prevalenza della malattia nell'area considerata e del numero di partner sessuali riferiti dal soggetto.
- Per le donne in gravidanza ad alto rischio si raccomanda la ripetizione del test durante il terzo trimestre e al momento del parto.
- I test sierologici di follow up dovrebbero essere eseguiti per documentare la diminuzione del titolo dopo la terapia; è importante utilizzare sempre lo stesso test usato all'inizio per fare la diagnosi (VDRL o RPR) per poter confrontare i risultati.

A

GONORREA (224-238)

Dimensioni del problema

Le donne con un'infezione gonococcica in gravidanza hanno un rischio più elevato di andare incontro a complicanze ostetriche (come le morti fetali o il basso peso alla nascita). Inoltre da madri infette possono nascere bambini con congiuntivite gonococcica (ophthalmia neonatorum). La gonorrea si trasmette a circa la metà dei partner sessuali di una donna infetta e a circa i tre quarti delle partner di un uomo positivo. Nei gruppi ad alto rischio le donne generalmente presentano percentuali di infezioni asintomatiche più elevate (4-5%) rispetto agli uomini (1,5-2,5%). Le persone con la gonorrea possono risultare positive allo screening per altre malattie a trasmissione sessuale (clamidia, sifilide, HIV) e fino al 50% dei pazienti ha una coesistente infezione da clamidia.

Lo screening di routine per la *Neisseria gonorrhoeae* è consigliato nelle giovani donne asintomatiche appartenenti a categorie ad alto rischio. Tutte le donne ad alto rischio dovrebbero inoltre essere sottoposte a screening durante la gravidanza. Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro l'esecuzione dello screening in tutte le donne in gravidanza.

Screening della gonorrea in gravidanza

La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination si è pronunciata contro l'esecuzione dello screening di routine per la gonorrea nella popolazione generale, ma lo raccomanda nei soggetti ad alto rischio: perso-

ne di età inferiore a 30 anni, in particolar modo adolescenti, con almeno due partner sessuali nel corso dell'ultimo anno, prostitute, partner di pazienti con malattie trasmesse sessualmente e persone che hanno avuto il loro primo rapporto sessuale a meno di 16 anni.

Il Center for Disease Control and Prevention (CDC) consiglia lo screening alle donne asintomatiche con le seguenti priorità: tutte le donne in gravidanza, le adolescenti sessualmente attive e le donne con più di un partner. L'American Academy of Family Physicians raccomanda lo screening nelle prostitute, nelle persone con più di un partner sessuale o il cui partner abbia, a sua volta, partner multipli, nelle persone che hanno rapporti sessuali con persone con gonorrea documentata dalle colture e per i soggetti con ripetuti episodi di infezione gonococcica; queste linee guida sono attualmente in corso di revisione.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) raccomanda di effettuare l'esame delle colture della cervice uterina in tutte le donne in gravidanza durante la prima visita prenatale, solo se fanno parte, delle categorie ad alto rischio per la gonorrea.

L'ACOG e i CDC consigliano inoltre di ripetere il test nel terzo trimestre nelle donne ad alto rischio. Secondo l'ACOG tutti i casi di gonorrea dovrebbero essere diagnosticati o confermati con esami colturali allo scopo di facilitare l'esecuzione dei test di suscettibilità.

Accuratezza dei test di screening

L'esame più sensibile e specifico per far diagnosi di infezione gonococcica nelle persone asintomatiche è la coltura diretta delle sedi d'esposizione (uretra, endocervice, gola, retto). In condizioni controllate la sensibilità dell'esame è alta per la forma genitale e faringea in entrambi i sessi; si stima che nelle donne un singolo tampone a livello endocervicale abbia una sensibilità dell'80-95%.

La sensibilità degli esami colturali diminuisce quando il campione non è raccolto correttamente, quando la conservazione, il trasporto e la manipolazione siano inadeguati e nel caso in cui la crescita batterica venga inibita dalla presenza di antibiotici in terreni di coltura selettivi.

Sonde di DNA e test immunoenzimatici (EIA) sono attualmente le prove diagnostiche non colturali più comunemente utilizzate. Rispetto agli esami colturali, la sensibilità, la specificità e il valore predittivo positivo (VPP) dei test immunoenzimatici sono generalmente alti utilizzando campioni uretera-

li prelevati in uomini sintomatici (>95%). L'accuratezza degli EIA è però decisamente inferiore nel caso di campioni prelevati nell'endocervice: la sensibilità è del 60-100%, la specificità del 70-98% e il VPP del 78-85%.

Gli esami sierologici non sono né abbastanza sensibili né sufficientemente specifici per essere utilizzati nello screening; nessuno dei test non colturali fornisce informazioni sulla suscettibilità dei microrganismi agli antibiotici.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La diagnosi e la terapia precoce dell'infezione gonococcica nelle persone asintomatiche hanno il potenziale beneficio di prevenirne le future complicanze, di ridurre la trasmissione ai partner non infetti e di identificare le persone potenzialmente infette. A causa degli alti tassi di recidiva dell'infezione tra i soggetti ad alto rischio, lo screening potrebbe avere ben pochi benefici se non accompagnato da misure volte a prevenire lo sviluppo in futuro di nuove infezioni.

La diagnosi e la terapia precoce della gonorrea durante la gravidanza hanno anche il potenziale effetto di ridurre la morbilità dovuta a complicanze ostetriche dell'infezione gonococcica, malgrado questa affermazione non sia mai stata verificata in uno studio clinico controllato.

Profilassi oculare nei neonati

I casi di cecità causati dall'infezione gonococcica sono diminuiti nettamente da quando è stata introdotta la profilassi generalizzata con nitrato d'argento per tutti i neonati.

Studi sulla profilassi oculare nei paesi in via di sviluppo, che hanno utilizzato dei controlli storici, hanno messo in evidenza una riduzione dell'80-90% dell'oftalmite gonococcica dopo l'introduzione della profilassi con il nitrato d'argento, le tetracicline o l'eritrocina. In uno studio statunitense i tassi d'insuccesso sono risultati simili (0,03-0,1%) indipendentemente dall'agente utilizzato per la profilassi (nitrato d'argento, eritrocina o tetracicline).

INDICAZIONI CLINICHE

La principale motivazione che può giustificare l'esecuzione dello screening di tutte le donne in gravidanza è la prevenzione dell'oftalmite del neonato; data però la bassa prevalenza della gonorrea nelle donne a rischio intermedio e l'efficacia della profilassi oculare con pomate antibiotiche, i benefi-

ci di sottoporre a tale screening tutte le donne in gravidanza sono incerti. Lo screening nelle donne gravide ad alto rischio può, invece, contribuire a prevenire altre complicanze associate all'infezione gonococcica durante la gravidanza.

Lo screening di routine per l'infezione gonococcica è raccomandato in tutte le donne asintomatiche ad alto rischio, fra le quali rientrano le prostitute, le donne con pregressi episodi di gonorrea e le giovani donne (di età inferiore a 25 anni) che hanno avuto due o più partner sessuali durante l'ultimo anno. Il rischio reale dipende tuttavia dall'epidemiologia locale della malattia.

Nei gruppi con alta prevalenza di malattia potrebbe essere consigliabile sottoporre a screening tutte le giovani donne sessualmente attive.

Lo screening è raccomandato durante la prima visita prenatale in tutte le donne in gravidanza appartenenti a gruppi ad alto rischio; è consigliabile inoltre ripetere il test durante il terzo trimestre nel caso i fattori di rischio permangano imm modificati.

Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro lo screening di tutte le donne in gravidanza.

La pomata allo 0,5% di eritromicina, la pomata oftalmica alla tetraciclina 1% o la soluzione di nitrato d'argento dovrebbero essere applicate localmente a tutti neonati il prima possibile dopo la nascita, almeno entro un'ora.

Nello screening delle donne asintomatiche il test più ampiamente utilizzato è la coltura dei campioni provenienti dall'endocervice.

Qualora vengano impiegati per lo screening di primo livello gli esami immunoenzimatici o quelli che utilizzano DNA può rendersi necessaria la verifica dei risultati positivi, a seconda del rischio individuale del paziente e delle potenziali conseguenze negative di un risultato falso positivo. Per la terapia si dovrebbero impiegare cicli di farmaci che siano efficaci contro i batteri resistenti alla penicillina o alle tetracicline e dovrebbero comprendere un trattamento che sia attivo contro altre infezioni quali la clamidia; anche i partner sessuali dovrebbero essere trattati.

Raccomandazioni

- Nello screening di donne asintomatiche il test più ampiamente utilizzato è la coltura dei campioni provenienti dall'endocervice.
- Screening raccomandato durante la prima visita in donne in gravidanza appartenenti a gruppi ad alto rischio; consigliabile ripetere il test durante il terzo trimestre se i fattori di rischio permangano imm modificati.

- Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro lo screening di tutte le donne in gravidanza.

INFEZIONE DA STREPTOCOCCO AGALACTIAE (239-244)

Dal 5 al 20% delle gravide risulta portatrice, spesso asintomatica, di questo batterio a livello vaginale. Esiste un elevato rischio di una contaminazione del feto al momento del parto, con la conseguenza di gravi rischi respiratori e cerebrali neonatali; è buona norma la ricerca di questo microorganismo in vicinanza del parto, con una coltura vaginale specifica.

Effettuare dei tamponi vaginali tra la 35a e 37a settimana sembra essere la metodica con maggiore sensibilità e specificità per individuare le gravide infette.

Una comparazione tra i metodi di screening effettuata in un ampio studio americano, ha evidenziato che il rischio d'infezione diminuiva del 50% nel gruppo che aveva eseguito uno screening universale rispetto al gruppo selezionato per fattori di rischio.

Una Review sistematica relativa all'utilizzo degli antibiotici in caso d'infezione da streptococco, non ha evidenziato diminuzione del tasso d'incidenza di morti neonatali infettive o diminuzione delle infezioni perinatali da streptococco.

Non esistono trials relativi a screening universali versus placebo, né relativi a diversi trattamenti da effettuare. Inoltre gli studi effettuati relativi all'efficacia dello screening sono unicamente osservazionali.

Per l'esperienza italiana si consiglia che tutte le gravide tra la 35a e la 37a settimana debbano eseguire i tamponi vaginali e rettali per la ricerca dello streptococco.

Trattamento

In gravide con:

- tamponi positivi durante la gravidanza
- urinocultura positiva
- figlio precedente con infezione da GBS

si dovrebbe eseguire terapia antibiotica nell'eventualità di rottura delle membrane o in fase di travaglio attivo.

Se la gravida non ha effettuato accertamenti per la ricerca dei GBS il trattamento antibiotico andrebbe eseguito quando:

- EG < 37 settimane
- Rottura delle membrane da oltre 18 ore
- Iperpiressia materna (>38°).

Modalità di somministrazione

In pazienti non allergiche: Penicillina G 5 milioni/unità e.v. come dose iniziale e poi 2.5 milioni/unità ogni 4 ore fino al parto.

In pazienti allergiche: Ampicillina 2gr e.v. come dose iniziale e poi 1gr e.v. ogni 4 ore fino al parto.

Raccomandazioni

In Italia si consiglia l'esecuzione dei tamponi vaginali per la ricerca dei GBS tra la 35a e la 37a settimana di gravidanza.

C

INFEZIONE DA CLAMYDIA (245-272)

Malattia a trasmissione sessuale più diffusa nei paesi industrializzati; l'infezione del neonato avviene al momento del parto vaginale, e il rischio di polmoniti e gravi congiuntiviti è molto alto. Lo screening di routine per l'infezione da Chlamydia Trachomatis è raccomandato in tutte le adolescenti sessualmente attive, le donne ad alto rischio in gravidanza e quelle asintomatiche appartenenti a categorie ad alta incidenza d'infezione.

Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC), l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), l'American Academy of Pediatrics (AAP), Bright Futures, l'American Medical Association, l'American Academy of Family Physicians (AAFP), e la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (CTF) raccomandano di eseguire lo screening nelle adolescenti (di età inferiore a 20 anni) sessualmente attive e nelle altre donne con fattori di rischio per infezione. Fra i fattori di rischio considerati dai vari gruppi figurano, tra gli altri, l'età inferiore a 25 anni, un partner nuovo o più di un partner sessuale negli ultimi tre mesi, l'utilizzo incostante del preservativo, la presenza di una cervicite mucopurulenta oppure di una fragilità dellaervice uterina e l'essere portatori di altre malattie a trasmissione sessuale. L'ACOG e i CDC raccomandano l'esecuzione degli esami colturali nelle donne ad alto rischio in gravidanza, ivi incluse quelle d'età inferiore a 25 anni, al momento della prima visita prenatale e durante il terzo trimestre.

Dimensioni del problema

Negli Stati Uniti, ogni anno l'infezione da chlamydia è responsabile del 25-50% dei 2,5 milioni di casi di PID, a sua volta causa importante di infertilità, gravidanze ectopiche e dolore cronico pelvico. Si stima che la prevalenza generale dell'infezione da chlamydia tra le donne in gravidanza negli Stati Uniti sia circa del 5%, ma tale percentuale varia in maniera considerevole (0-37%) a seconda dell'età e di altri fattori di rischio.

L'infezione durante la gravidanza aumenta il rischio di endometriti, sia dopo il parto che dopo un'eventuale interruzione volontaria di gravidanza. Il microrganismo è trasmesso al feto in oltre la metà dei parti; l'infezione neonatale provoca oftalmite neonatale e polmonite.

Accuratezza dei test di screening

Gli esami più specifici per la diagnosi di infezione da chlamydia nelle persone asintomatiche sono quelli colturali. È stato valutato che le colture uretrali e della cervice abbiano una sensibilità del 70-90% e una specificità del 100%.

Gli esami quali EIA e DFA sono stati quelli valutati con più attenzione: la specificità è risultata essere del 70-90% mentre la sensibilità sembra essere alta (97-99%). Risultati falsi positivi, con i test immunoenzimatici, possono essere generati da reazioni incrociate con la flora vaginale o con altri patogeni delle vie urinarie, ma la conferma di un test positivo utilizzando anticorpi bloccanti aumenta la specificità a quasi il 100%.

Anche quando si utilizzano test ad alta specificità, la probabilità che un risultato positivo sia indice di una reale infezione dipende dalla prevalenza della malattia nella popolazione in esame. Ipotizzando una sensibilità dell'80% e una specificità del 98%, il valore predittivo positivo di un test varia dall'82%, quando la prevalenza dell'infezione da chlamydia è alta (10%) a solo il 45% in caso di prevalenza bassa (2%).

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La diagnosi precoce dell'infezione da chlamydia nelle persone asintomatiche consente di iniziare la terapia antibiotica per eradicare il batterio; sono stati dimostrati, in diversi studi di coorte, i benefici dell'individuare e trattare le infezioni asintomatiche, durante la gravidanza, nelle donne ad alto

rischio, alla loro prima visita prenatale. Le donne infette sottoposte con successo a terapia con eritromicina hanno avuto tassi significativamente minori di parti prematuri, di rottura delle membrane e di basso peso alla nascita rispetto a quelle che, portatrici dell'infezione, non erano state trattate o in cui la terapia si era dimostrata inefficace. In uno studio il trattamento è risultato associato a diminuzione della mortalità perinatale. Benché sia difficile dimostrare un beneficio a lungo termine sulle sequele della malattia (quali per esempio infertilità e gravidanze ectopiche), uno studio clinico, recentemente condotto da un'associazione di prevenzione, ha evidenziato che la probabilità di ammalarsi di PID nell'anno seguente nelle donne ad alto rischio randomizzate per ricevere lo screening di routine per la chlamydia risultava ridotta del 50% (1% rispetto al 2,2%). In Svezia, i ricoveri per la PID sono diminuiti in concomitanza con l'intensificazione dello screening per la chlamydia, ma potrebbero aver contribuito in questo senso anche altri cambiamenti nel comportamento sessuale.

La terapia è efficace nell'eradicare l'infezione, ma tradizionalmente richiede un periodo d'assunzione dei farmaci sufficientemente lungo: un ciclo di 7 giorni di tetraciline o di doxiciclina cura a breve termine il 92-100% delle donne. La terapia con una dose singola di azitromicina è efficace come la doxiciclina e potrebbe rappresentare una valida alternativa nei casi in cui si teme la mancanza di aderenza alla terapia.

I benefici della diagnosi precoce sono limitati dagli alti tassi di reinfezione e di insuccessi della terapia in determinate popolazioni. Questi insuccessi sono in genere dovuti al mancato trattamento dei partner sessuali, alla scarsa aderenza alla terapia e alle reinfezioni.

Profilassi oculare nei neonati

Il 20-50% di tutti i bambini nati da madri infettate sviluppano la congiuntivite da chlamydia. I dati relativi ai benefici della profilassi oculare da eseguirsi dopo la nascita con antibiotici topici (eritromicina, tetraciline o nitrato d'argento) allo scopo di ridurre l'incidenza dell'oftalmite da chlamydia del neonato sono controversi.

INDICAZIONI CLINICHE

Il trattamento dell'infezione da chlamydia in gravidanza comporta benefici sia per la madre che per il bambino. Data la bassa prevalenza nelle donne sposate o meno giovani non è raccomandato lo screening generalizzato. Visto che il principale beneficio in gravidanza è dato dalla possibilità di prevenire le complicanze perinatali e nel postpartum, l'esecuzione dello screening nelle donne ad alto rischio durante il terzo trimestre è probabilmente la strategia migliore e in grado di ridurre la probabilità di reinfezione prima del parto.

Malgrado la profilassi oculare sembri essere efficace nel ridurre la probabilità dell'oftalmite da chlamydia nel neonato, lo screening e il trattamento delle madri ad alto rischio potrebbero risultare strategie preventive più efficaci.

Lo screening di routine per la ricerca dell'infezione asintomatica da chlamydia è raccomandato durante l'esame obiettivo ginecologico per tutte le adolescenti sessualmente attive e nelle altre donne ad alto rischio di contrarre l'infezione. Fra le caratteristiche delle pazienti associate a un aumento della probabilità d'infezione figurano un'anamnesi positiva per malattie a trasmissione sessuale, l'aver cambiato o l'aver avuto più di un partner, l'età inferiore ai 25 anni, l'uso non sistematico di contraccettivi di barriera, l'ectopia della cervice e l'essere non sposati. Il rischio reale dipende dal numero di fattori di rischio e dall'epidemiologia locale dell'infezione.

B

Raccomandazioni

- Screening di routine per la ricerca dell'infezione asintomatica da chlamydia per tutte le adolescenti sessualmente attive e nelle donne ad alto rischio di contrarre l'infezione.
- Le donne in gravidanza ad alto rischio d'infezione, comprese quelle con meno di 25 anni, dovrebbero eseguire il test per la chlamydia.
- Non esiste sufficiente evidenza a favore o contro lo screening di tutte le donne in gravidanza.
- Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro la profilassi oculare al solo scopo di prevenire la congiuntivite da chlamydia.

B

C

INFEZIONI DA PROTOZOI

INFEZIONE DA TOXOPLASMA (273-287)

Causata da *Toxoplasma Gondii*. Questo microorganismo compie una parte del suo ciclo vitale nell'intestino del gatto, e quindi, una volta eliminato con le feci, può contaminare l'ambiente circostante.

Esistono tre modalità di contagio:

- ingestione diretta di oocisti sporulate contaminanti il suolo o certi alimenti (frutta, verdure);
- ingestione di carni di animali contenenti forme cistiche o pseudocistiche;
- infezione fetale per passaggio transplacentare di tachizoiti durante una prima-infezione materna.

Se contratta in gravidanza, può comportare gravi problemi fetali; l'infezione, trasmessa attraverso la placenta, può comportare danni al feto a carico del sistema nervoso, degli occhi e delle vie respiratorie.

La trasmissione alla gravida può avvenire attraverso verdure contaminate o carni crude infette, soprattutto di suini. Nella madre la malattia può essere del tutto priva di sintomi. La diagnosi è quindi legata alla positività degli anticorpi specifici per il protozoo. Una volta accertata la malattia in atto, la terapia è antibiotica, anche se non consente di escludere l'infezione fetale.

Dimensioni del problema

La toxoplasmosi è una delle infezioni più diffuse in tutto il mondo, sia negli animali che nell'uomo. Il ciclo del parassita si compie tra il gatto e altri piccoli mammiferi e l'uomo si inserisce in questo ciclo per gli stretti rapporti con il gatto, o perché consuma carni crude o poco cotte o per ingestione di sporocisti, che accidentalmente contaminano frutta o verdure. La trasmissione interumana dell'infezione, con l'eccezione di rari casi secondari ad emotrasfusioni (il *Toxoplasma* può sopravvivere nel sangue intero citrato e conservato a 4°C per 50 gg.) o a trapianti d'organo, non è ammessa se non per via transplacentare dalla madre al feto in corso di parassitemia e cioè nello stadio acuto di infezione toxoplasmica in gravidanza; questo non è però un evento frequente.

In Italia l'incidenza della patologia da toxoplasmosi connatale è stata valutata intorno a 1-2/1000 parti.

Ciò deriva anche dal fatto che negli adulti l'infezione toxoplasmatica è estremamente diffusa: l'80-85% delle donne in età feconda risulta aver superato l'infezione, decorsa in modo asintomatico, e quindi sono immuni.

La condizione indispensabile per la trasmissione del toxoplasma al feto è l'esistenza di una fase parassitemica che normalmente è presente solo durante la prima infezione. La parassitemia dura relativamente poco e ciò spiega in parte come non tutte le gravide affette da malattia acuta partoriscono figli colpiti dall'infezione.

È Importante il periodo gestazionale in cui viene contratta l'infezione:

- nel *primo mese di gravidanza* il rischio è praticamente nullo perché il toxoplasma non penetra nell'uovo; nei *mesi successivi del primo trimestre* si ha un rischio modesto di infezione fetale, ma un'elevata gravità dell'eventuale malattia nel nascituro spesso si conclude con la morte in utero;
- nel *secondo trimestre* il rischio di trasmissione dell'infezione della madre al feto è valutato intorno al 50%;
- nel *terzo trimestre* la possibilità di infezione fetale è molto elevata (intorno all'80%), ma l'eventuale malattia del nascituro è di ridotta gravità.

La spiegazione della maggiore incidenza dell'infezione nel terzo trimestre di gravidanza rispetto ai trimestri precedenti risiede nel progressivo aumento della permeabilità funzionale placentare al toxoplasma. La minore gravità della malattia si spiega con la maggiore maturità del feto e con l'aumento della permeabilità anticorpale dalla madre al nascituro, cui consegue un effetto protettivo su quest'ultimo.

Una statistica Europea, condotta su 6000 donne che si sono infettate in gravidanza, ha dato i seguenti risultati:

- 3600 bambini nati sani;
- 1500 bambini apparentemente sani alla nascita che hanno mostrato segni clinici e sierologici di infezione a distanza di sei mesi;
- 900 bambini hanno mostrato segni di malattia già alla nascita.

Quindi all'infezione toxoplasmica di una gravida possono conseguire i seguenti eventi:

- morte fetale
- neonato con malattia in atto
- neonato con reliquati
- neonato apparentemente sano
- neonato sano

Il verificarsi dell'una o dell'altra di queste evenienze dipende dalla virulenza e dalla carica dell'agente patogeno, dall'epoca di gravidanza in cui avviene l'infezione intrauterina, dalle difese naturali della madre, dalle cure eventualmente seguite.

Nella *fetopatia toxoplasmatica*, anche se asintomatica, vi è tendenza al parto prematuro ed ad un certo grado di ritardato accrescimento intrauterino. Di solito il feto malato viene abortito ma, quando il bimbo nasce vivo, può presentare una associazione di due o più dei sintomi seguenti: epatosplenomegalia, ittero, trombocitopenia con esantema emorragico, idrocefalia, atrofia cerebrale, calcificazioni intra-craniche, corioretinite, intorbidamento dei mezzi diottrici, cataratta, microftalmia. Con una certa frequenza emerge una tetrate sintomatologica caratterizzata da idrocefalo, lesioni oculari (corioretinite, cataratta, microftalmia), fenomeni neurologici e psichici (paralisi, convulsioni, oligofrenia), calcificazioni endocraniche. Vi sono anche delle forme silenti, forse legate a contagio tardivo, nelle quali dopo sei-sette mesi di vita, in concomitanza con l'esaurirsi degli anticorpi materni, si manifestano lesioni soprattutto di tipo corioretinitico. Sono infine descritte forme acute da contaminazione avvenuta verso la fine della gravidanza e caratterizzate da ittero, epatosplenomegalia, porpora, anemia eritroblastica a decorso rapidamente evolutivo e letale.

Le gravidanze successive a quella esitata con neonato affetto da toxoplasmosi congenita sono esenti da rischio per la presenza di anticorpi anti-toxoplasmici nella madre (dogma di Sabin).

Accuratezza dei test di screening

I tests a disposizione sono di quattro tipi:

- tests che utilizzano il toxoplasma intero: dye-test, immunofluorescenza indiretta (I.F.), agglutinazione diretta (A.D.);
- tests che utilizzano l'antigene pesante (corpuscolato) da lisati di toxoplasmi variamente ottenuti;
- tests che utilizzano l'antigene leggero (solubile) derivato da lisati toxoplasmici ottenuti con metodiche varie;
- tests per la ricerca dell'antigene/i toxoplasmici evidenziabili nel siero di soggetti con infezione recente;
- metodiche PCR per la ricerca del Toxoplasma nel liquido amniotico.

Il test sierologico di screening potrebbe essere quello dell'I.F. L'A.D. è una valida alternativa purchè venga eseguita prima e dopo trattamento del

siero in esame con 2-ME per eliminare eventuali agglutinine naturali causa di falsi positivi.

Lo studio del neonato prevede la ricerca degli anticorpi specifici di tipo IgM nel sangue prelevato dal cordone ombelicale al momento della nascita. Questi anticorpi, se presenti, sono sicuramente di origine fetale, ovvero sintomo di avvenuta infezione transplacentare del feto in quanto incapaci di superare il filtro placentare contrariamente agli anticorpi di tipo IgG, almeno a placenta integra. Nel caso invece di lacerazione placentare, il sangue materno può entrare nel circolo fetale. In questi casi è opportuno determinare, oltre alle IgM, anche le IgA nel sangue funicolare. L'aumento di entrambe le immunoglobuline è indice di travaso di sangue materno-neonatale. L'esame sarà allora ripetuto dopo una decina di giorni; se si documenta diminuzione delle sole IgA si conclude per travaso di sangue materno, mentre la persistenza o l'aumento di IgA e IgM depone per infezione intrauterina in quanto le IgM di origine materna hanno una emivita di 5 gg.

In tempi più lunghi si può ugualmente pervenire alla diagnosi valutando l'evoluzione anticorpale delle IgG specifiche mediante esami ripetuti ad intervalli mensili.

Efficacia della diagnosi

In caso di Toxoplasmosi contratta in gravidanza, una diagnosi tempestiva e uno altrettanto tempestivo trattamento antibiotico, possono ridurre il rischio di danno fetale.

Sotto questo profilo è dimostrata una immunità acquisita verso il toxoplasma la cui espressione umorale è costituita dalla comparsa di anticorpi specifici, appartenenti a differenti classi immunoglobuliniche come risposta dell'organismo all'infezione. Le immunoglobuline della classe IgM compaiono per prime e possono essere titolate in un arco di tempo di tre-sei mesi con una latenza media dall'infezione di una settimana.

La massima risposta anticorpale, nella maggioranza dei casi, si ha verso la seconda-terza settimana di infezione. Gli anticorpi della classe IgG che raggiungono un massimo verso la fine del secondo mese, rimangono a titolo costante per un periodo di tempo variabile, sei mesi - due anni, e poi lentamente decrescono senza mai scomparire del tutto.

L'andamento tipico anticorpale è quello descritto, ma si possono osservare due forme particolari:

- la prima caratterizzata da rapida produzione di IgM e breve loro permanenza (un mese) forse per repressione da precoce ascesa delle IgG;
- la seconda con lento incremento delle IgM che si mantengono elevate oltre il primo mese ed evidenziabili per circa un anno accanto a livelli piuttosto bassi delle IgG.

Uno studio di screening, eseguito in epoca pre-concezionale, consente di dividere la popolazione femminile esaminata in due gruppi:

- il primo gruppo con titoli anticorpali uguali o maggiori di 10 U.I. e quindi protetto nei confronti dell'infezione toxoplasmica. Le donne appartenenti a questo gruppo, nel corso di una gravidanza, non necessitano di ulteriori controlli per la toxoplasmosi;
- il secondo gruppo comprende donne non protette nei confronti dell'infezione ovvero con titoli anticorpali sierici inferiori a 10 U.I.

Queste ultime, selezionate dallo screening come donne a rischio, dovranno essere informate circa le modalità dell'infezione, dei pericoli dell'infezione in gravidanza e della necessità di essere sottoposte ad uno studio sierologico mensile per la ricerca degli anticorpi specifici anti-toxoplasma. Questo controllo ha lo scopo di cogliere anche quei rari casi che decorrono con rapida evoluzione delle IgM.

Nel caso che pervenga all'osservazione una donna gravida della quale non sia noto lo stato anamnestico immunitario e che presenta anticorpi specifici della classe IgG con titolo superiore a 10 U.I., la ricerca delle IgM specifiche può essere dirimente per la conferma di infezione recente. Tuttavia il mancato riscontro delle IgM non esclude che si possa essere in fase precoce d'infezione perchè esistono casi in cui si ha rapida produzione e rapida scomparsa delle IgM che già dopo un mese non sono più rilevabili.

Trattamento

La spiramicina (Rovamicina) risulta particolarmente indicata nell'infezione della donna in gravidanza. Il farmaco è attivo, sprovvisto di effetti teratogeni e in grado di permeare bene la placenta raggiungendo forti concentrazioni nel feto.

La dose è di 50 mg/Kg/die per cicli mensili interrotti da 10 gg di sospensione, per tutta la gravidanza.

La spiramicina è un antibiotico macrolide provvisto di azione batteriostatica o battericida a seconda delle dosi impiegate; la sua azione si esplica per inibizione delle sintesi proteiche a livello ribosomiale.

Nella toxoplasmosi congenita, anche se sintomatologicamente silente, la terapia si avvale della pirimetamina alla dose di 0.5mg/Kg/die in due somministrazioni e di un sulfamidico alla dose di 75-100mg/Kg in 4 somministrazioni al giorno associati ad acido folinico alla dose di 10 mg/die. La cura sarà proseguita per più cicli di 20-30 gg intervallati da 15 gg di sospensione. L'associazione sulfamidici-pirimetamina risulta assai efficace perché sinergica in quanto i sulfamidici sono batteriostatici che svolgono azione competitiva nei confronti dell'acido para-amino-benzoico utilizzato per la sintesi dell'acido folico, che nei protozoi viene sintetizzato a livello endocellulare mentre la pirimetamina inibisce la diidrofolic reduttasi del toxoplasma. In questo modo si ha un blocco sequenziale di tale via metabolica con effetto antiparassitario. Anche il trimetoprim agisce come inibitore competitivo della diidrofolic reduttasi e ciò spiega i buoni risultati ottenuti con l'impiego del co-trimossazolo.

INDICAZIONI CLINICHE

Protocollo diagnostico

Nelle donne in età fertile i livelli di sieropositività, secondo i dati della letteratura nazionale, sono compresi tra il 30-42%. Poiché un numero elevato di donne affrontano la gravidanza senza una adeguata copertura anticorpale, si ritiene necessaria l'applicazione di un attento programma di prevenzione e sorveglianza che preveda uno screening preconcezionale (dosaggio di IgG ed IgM specifiche anti toxoplasma). In caso di sieronegatività la donna è considerata "a rischio".

Screening di I livello

Dosaggio delle IgM specifiche

Le IgM compaiono precocemente a 10-12 giorni dall'infezione; raggiungono il plateau dopo 2-4 settimane. Nel 72% dei casi risultano ancora rilevabili dopo 9-10 mesi e possono mantenersi a basso titolo anche per più di un anno. Le IgM hanno un importante significato di allarme, ma non possono essere considerate un marker certo di fase acuta dell'infezione.

Dosaggio delle IgG specifiche

Gli anticorpi IgG compaiono normalmente nella seconda settimana dopo l'infezione; raggiungono il picco dopo 2-3-mesi. Calano entro 1-2 anni.

Persistono a titoli bassi anche per tutta la vita. Il titolo può risalire in caso di un nuovo contatto con *Toxoplasma Gondii* o di riattivazione:

- nel I° caso non ci sarà aumento né delle IgM né delle IgA;
- nel II° caso è possibile un incremento delle IgA.

Screening di II livello

Dosaggio delle IgA e dell'avidità delle IgG

Nella gravida, quando vi è un sospetto di infezione recente o in atto, documentato dalla presenza delle IgM, è necessario procedere con ulteriori indagini di II° livello. Il dosaggio delle IgA specifiche e il test di avidità delle IgG consentono nella maggior parte dei casi di confermare o meno l'eventuale infezione e di datare il probabile momento del contagio, su un unico prelievo, consentendo risparmio di tempo, di risorse e di inutili ansie della gravida.

Dosaggio delle IgA specifiche

La produzione delle IgA è incostante, ma di solito inizia dopo la sintesi delle IgM e prima delle IgG. Inizialmente vi è un rapido incremento e successiva riduzione entro il 6°-9° mese, più precocemente delle IgM. La presenza contemporanea di IgA e di IgM permette di diagnosticare con discreta affidabilità una toxoplasmosi recente, acquisita negli ultimi sei mesi.

Test dell'avidità delle IgG specifiche

Si ritiene che il test dell'avidità delle IgG sia a tutt'oggi il metodo migliore per affrontare il problema della datazione dell'infezione e per ridurre il ricorso alla funicolocentesi. Il concetto di avidità è basato sul presupposto che in corso di prima infezione gli anticorpi che si formano abbiano poca affinità con l'antigene toxoplasmico con cui vengono a contatto. I legami risultano quindi deboli e sono facilmente rimossi dal lavaggio con urea. La percentuale di avidità delle IgG sarà tanto più bassa, tanto più recente potrà essere l'esordio dell'infezione. La letteratura internazionale è concorde nel ritenere che valori tra 0-15% di avidità siano da ascrivere alle infezioni acute contratte da non più di tre mesi.

Screening di III livello

Quando nella donna gravida, al 1° controllo si rileva la presenza di IgM associato o meno a valori bassi di avidità delle IgG (< 30%), è consigliabile eseguire un test di 3° livello. Dosaggio di IgM ed IgA su sangue cordonale:

il campione di sangue cordonale viene ottenuto mediante funicolocentesi, eseguibile tra la 20a -28a settimana di gestazione (diagnostica invasiva non esente da potenziale rischio di lesioni fetali ;2%). Toxo-PCR: l'utilizzazione di metodiche PCR eseguite su liquido amniotico costituisce un test più sofisticato per accertare un possibile contagio fetale in madre con infezione recente o in atto.

Raccomandazioni

- La donna sieronegativa deve essere considerata "a rischio".
- Le IgM hanno un importante significato di allarme, però non possono essere considerate un marker certo di fase acuta dell'infezione.
- Valori tra 0-15% di avidità delle IgG sono riferibili ad infezioni acute avvenute da non più di tre mesi.

A

Interpretazione clinica dei risultati

Spesso la donna si sottopone per la prima volta al test per la ricerca degli Ab anti-toxoplasma a gravidanza iniziata, per cui l'interpretazione dello status sierologico può essere complessa e critica, pertanto la datazione presenta maggiori difficoltà soprattutto nei casi IgM e IgG positivi al primo controllo.

- 1) **IgM e IgG negative.** Soggetto non immune: la donna gravida dovrà essere monitorata fino al parto.
- 2) **IgM negative ed IgG positive** con titolo < di 300 UI. Soggetto immune: infezione di vecchia data.
- 3) **IgM negative con IgG positive** ad alto titolo > di 300 UI. Soggetto immune: l'infezione è avvenuta da più di un anno.
- 4) **IgM presenti e IgG negative.** Può significare una infezione molto recente: la positività delle IgM potrebbe però essere dovuta ad anticorpi naturali. Effettuare un 2° controllo dopo 15 gg. per valutare l'eventuale comparsa delle IgG che confermerebbe l'infezione toxoplasmica con la sieroconversione.
- 5) **IgM presenti e IgG positive.** Può trattarsi di una toxoplasmosi in fase acuta o recente oppure di una forma pregressa con persistenza di una "coda" di IgM e/o anticorpi naturali. La datazione della malattia è facilitata da alcune indagini di 2° livello eseguite sullo stesso campione di siero quali:
 1. La determinazione di IgA, la cui presenza indica un'infezione recente inferiore a sei mesi.
 2. Il test dell'avidità delle IgG:

- a. se il valore dell'avidità è superiore al 30% si tratta di una infezione pregressa databile oltre quattro mesi;
- b. se l'avidità è debole (0-20%) o in zona grigia (20-30 %) è probabile che si tratti di infezione molto recente soprattutto se l'avidità è < 10%. In questi casi è consigliabile eseguire indagini di 3° livello.

TERAPIA NELLA GESTANTE

- **1ª scelta: spiramicina "rovamicina"**
cicli di almeno 4 settimane ripetibili con intervalli di 15 giorni;
- **2ª scelta o in aggiunta dopo funicolocentesi positiva:
pirimetamina + sulfamidici**
cicli di 30 giorni ripetibili con intervallo di 15 giorni;
- **3ª scelta: cotrimoxazolo - clindamicina - josamicina - solo sulfamidici.**

SCHEMI

- Prima infezione certa o presunta:
 - *Primo trimestre*
spiramicina ininterrottamente fino alla fine della 12° settimana continuare come in secondo e terzo trimestre.
 - *Secondo e terzo trimestre*
almeno 2 cicli di pirimetamina + sulfamidici + acido folinico eventualmente alternati con cicli di spiramicina.
- Prima infezione sospetta in attesa di dati certi:
spiramicina in qualunque epoca di gravidanza; sospendere la terapia in caso di sospetto non confermato.

INFEZIONI VIRALI

HERPES GENITALE (288-307)

È la più comune malattia a trasmissione sessuale e interessa quasi 100 milioni di individui nel mondo. Le donne sono colpite quattro volte più degli uomini. L'infettività è molto elevata; in particolare, il virus si trasmette più facilmente dall'uomo alla donna. Lo screening di routine per l'infezione da

virus Herpes simplex genitale (HSV), effettuato tramite le colture virali e altri test non è raccomandato nelle persone asintomatiche e nemmeno nelle donne in gravidanza. Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro l'esecuzione dell'esame nelle donne in cui, durante il travaglio, si riconoscano i segni delle lesioni genitali attive da HSV.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists, l'American Academy of Pediatrics, la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination e l'Infectious Disease Society of America sconsigliano l'esecuzione delle colture di routine nelle donne in gravidanza asintomatiche. Tutti i quattro gruppi consigliano invece un attento esame di tutte le donne al momento del parto e l'esame culturale delle lesioni attive, con esecuzione del parto cesareo nel caso l'esame clinico sia positivo.

Dimensioni del problema

Ogni anno negli USA 200.000-500.000 persone, in maggioranza adolescenti e giovani, sviluppano l'infezione primaria da virus Herpes simplex genitale (HSV); un numero di individui compreso tra 25 e 31 milioni è inoltre cronicamente infetto. Entrambi i ceppi di HSV, il tipo 1 (HSV-1) e il tipo 2 (HSV-2), possono causare malattia a livello genitale, ma è l'HSV-2 che provoca la maggioranza delle infezioni genitali recidivanti.

Molte infezioni da HSV-2 decorrono in maniera asintomatica e vengono individuate solo a causa della sierconversione: il 16% della popolazione adulta è HSV-2 positiva. Nelle donne in gravidanza il tasso di herpes genitale è di 8 ogni 1000 nati vivi. La maggior parte (82-87%) delle infezioni neonatali avviene durante il parto, le altre in utero e nel postpartum. Un quarto dei neonati sviluppa la malattia disseminata e un terzo l'encefalite. Anche in presenza di una terapia antivirale adeguata, la mortalità per i neonati con malattia sistemica è del 57% mentre è del 15% per quelli che contraggono l'encefalite.

Nei neonati con malattia apparentemente limitata alle mucose il decesso o i deficit permanenti sono rari, mentre altre complicanze, come convulsioni o deficit visivi sono presenti in circa il 5%.

Accuratezza dei test di screening

L'anamnesi e l'esame obiettivo non sono adeguati per lo screening per l'infezione genitale attiva (quindi contagiosa) o latente da HSV, dato che la maggior parte delle persone infette è asintomatica; le manifestazioni cliniche

possono essere facilmente confuse con quelle causate da altri agenti che causano ulcere genitali e la propagazione virale, associata alle recidive di malattia, può decorrere in maniera asintomatica.

Il test più comunemente impiegato per individuare l'infezione genitale da HSV è la coltura virale; la sensibilità di questo esame, influenzato dalla carica virale al momento dell'esecuzione del prelievo, è tuttavia variabile. La carica virale, durante il periodo asintomatico di propagazione dell'infezione, è 10-100 volte minore rispetto a quanto avviene nella recidiva sintomatica.

Metodi più recenti sono i test immunoenzimatici (EIA), la polymerase chain reaction (PCR) e l'ibridazione del DNA; i primi due mostrano una concordanza superiore al 93% con i risultati colturali in test eseguiti su donne sintomatiche, e in uno studio eseguito su donne asintomatiche in gravidanza la PCR ha dimostrato una concordanza del 100% con i test colturali.

La percentuale di positività dello screening con test colturale, quando eseguito in donne in gravidanza asintomatiche, è abbastanza bassa: in studi di larga scala l'HSV è stato isolato, al momento del parto, solo nello 0,2-0,35% delle volte.

Un esame colturale positivo non significa necessariamente che il neonato verrà contagiato al momento del parto. Il rischio di acquisire l'infezione da herpes neonatale da una donna asintomatica in fase di riattivazione e propagazione virale, è minore del 5%, mentre se la madre è al primo episodio di malattia genitale tale percentuale sale al 33%. I test anticorpali sono in grado di distinguere le persone HSV positive e negative e quindi possono essere utilizzati per individuare i portatori sani con rischio potenziale di trasmettere la malattia e, allo stesso modo, le persone suscettibili all'infezione primaria.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La diagnosi di infezione da HSV negli individui asintomatici non in gravidanza, sarebbe utile se esistesse un trattamento capace di eradicare l'HSV latente oppure di prevenire la trasmissione ai partner sessuali riducendo o limitando la propagazione virale. Attualmente non esiste alcuna terapia eradicante; l'acyclovir per via orale, assunto con continuità o a cicli, è in grado di ridurre la propagazione del virus, il tempo di guarigione delle lesioni e i sintomi locali e sistemici durante l'infezione da HSV genitale sia all'insorgere del primo episodio sintomatico sia durante le recidive. Assunto di continuo per più di quattro anni l'acyclovir orale ha effetti collaterali minori e causa solo in maniera minima l'insorgenza di ceppi virali resistenti, in indi-

vidui normali ed immunocompetenti. Nonostante i benefici dell'acyclovir sulla guarigione delle lesioni e sulla propagazione virale in individui sintomatici, questo farmaco non si è dimostrato in grado di prevenire o ridurre la trasmissione di malattia ai partner sessuali.

Durante la gravidanza il riconoscimento precoce di un'infezione attiva da HSV potrebbe essere della massima importanza perché rende possibile l'esecuzione del parto cesareo, riducendo l'esposizione del neonato al virus durante il transito nel canale del parto, sebbene le evidenze disponibili dimostrino che l'efficacia di tale intervento sia limitata. Piccole casistiche non controllate di donne sintomatiche, con colture positive durante le due settimane, prima del parto oppure con colture cervicali positive durante il travaglio, suggeriscono che esista un effetto protettivo del parto cesareo.

Nessuno di questi studi tuttavia differenzia le infezioni primarie dalle recidive, le quali hanno differenti tassi di trasmissione dell'HSV. Il parto cesareo chiaramente non è completamente protettivo dato che grandi casistiche di neonati infetti dimostrano che il 19-33% di questi erano nati con questa modalità. Le informazioni che riguardano l'efficacia della prevenzione della trasmissione dell'herpes neonatale da donne in gravidanza asintomatiche provengono da un grande studio di coorte in cui lo screening con i test di coltura virale era stato eseguito all'inizio del travaglio; tra i bambini partoriti da madri con colture positive, l'8% (1 su 13) di quelli nati con parto cesareo erano contagiati, in confronto al 14% (6 su 43) di quelli nati per via vaginale.

Pertanto non è ancora stato stabilito l'eventuale beneficio del parto cesareo, sia nelle donne sintomatiche sia in quelle asintomatiche.

Una recente analisi decisionale ha calcolato che, ammesso che il parto cesareo prevenga l'85% delle infezioni neonatali da HSV che seguono un parto per via vaginale, l'esecuzione di un attento esame obiettivo durante il travaglio per la ricerca dei sintomi e dei segni caratteristici dell'herpes genitale può ridurre al minimo il numero eccessivo di parti cesarei per ciascun caso di infezione da HSV evitato, in confronto con gli altri metodi di screening o con la non esecuzione dello screening stesso.

Lo screening sierologico può essere utile per la prevenzione dell'infezione primaria da HSV-2 durante la gravidanza. Uno studio ha sottoposto a screening le donne in gravidanza e i loro partner per la ricerca degli anticorpi contro l'herpes e ha trovato che il 10% (18 su 190) delle donne erano sieronegative con un partner positivo e quindi a rischio di contrarre l'infezione

primaria da HSV-2 durante la gravidanza; sette coppie su 18 hanno continuato ad avere rapporti non protetti prima di essere informate sui risultati dei test sierologici e una di queste si è sierconvertita durante la gravidanza.

Non sono stati effettuati studi che abbiano valutato l'efficacia di consigliare a tali coppie di astenersi dai rapporti sessuali o di utilizzare il preservativo regolarmente durante la gravidanza, allo scopo di prevenire l'herpes neonatale.

INDICAZIONI CLINICHE

Lo screening di routine per l'Herpes simplex genitale con le colture, la sierologia o altri test non è raccomandato nei soggetti asintomatici.

Lo screening di routine per l'infezione da Herpes simplex genitale con le colture di routine o la sierologia non è raccomandato neppure nelle donne asintomatiche in gravidanza; i medici dovrebbero però raccogliere un'accurata anamnesi sessuale in tutte le pazienti adolescenti e adulte.

Durante la prima visita prenatale, come parte integrante dell'anamnesi sessuale, i medici dovrebbero chiedere a tutte le donne in gravidanza se esse o i loro partner hanno mai avuto lesioni erpetiche genitali. Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro la raccomandazione di utilizzare il preservativo o di astenersi dai rapporti sessuali nel corso della gravidanza in una donna che non ha mai avuto herpes genitale, ma il cui partner ha un'anamnesi positiva. Tale raccomandazione può comunque essere indicata sulla base di altre considerazioni, quali l'assenza di rischi per la salute e i potenziali benefici di tali comportamenti.

Sulla scorta dei dati disponibili, non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro l'esame di tutte le donne in gravidanza finalizzato a ricercare segni delle lesioni da HSV genitale attivo durante il travaglio, e conseguentemente l'esecuzione di un parto cesareo in coloro che presentano le lesioni.

Sulla scorta dei dati disponibili, inoltre, non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro l'utilizzo dell'acyclovir per via sistemica nelle donne in gravidanza con herpes recidivante allo scopo di prevenire le recidive in prossimità del termine.

Raccomandazioni

- Nelle gravide asintomatiche non è raccomandato screening di routine.
- Non esistono sufficienti raccomandazioni per consigliare alla gravida l'utilizzo del preservativo o l'astensione dai rapporti in caso di positività del partner.
- Non esistono sufficienti raccomandazioni per l'esecuzione di uno screening routinario a tutte le gravide per il riscontro di lesioni attive durante il travaglio e l'eventuale espletamento del parto con taglio cesareo.
- Non riscontrati sufficienti dati per consigliare l'utilizzo dell'acyclovir per via sistemica nelle donne in gravidanza con herpes recidivante.

VARICELLA (308-314)

Trasmessa per via inalatoria o attraverso le vescicole del soggetto infetto; l'incubazione va dai 10 ai 20 giorni. Se contratta in gravidanza può causare danni fetali, ma la situazione è molto diversa a seconda dell'epoca gestazionale: più grave nelle prime settimane, meno nelle fasi successive. Qualora una donna contraiga la varicella nel corso del primo trimestre di gravidanza può verificarsi un maggior rischio di aborto o di malformazioni fetali. Se la varicella si verifica nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, il virus attraverso la placenta può contagiare il feto. Ne può derivare infezione del feto contrattata dal passaggio anche degli anticorpi materni. Se la donna manifesta la varicella pochi giorni prima del parto, il bambino può nascere sano, ma nei primissimi giorni può manifestare la malattia anche in forma molto grave; in questa circostanza infatti il bambino nascendo pochi giorni dopo l'infezione materna ha fatto in tempo a ricevere dalla madre il virus ma non gli anticorpi. È importante che la gestante non immune cerchi di evitare le possibili occasioni di contagio. Qualora il contagio avvenga, è utile quanto prima (entro le 72 ore) provvedere alla somministrazione di immunoglobuline specifiche.

È disponibile un vaccino.

Raccomandazioni

Le evidenze disponibili non consigliano la pratica vaccinale come mezzo di prevenzione della varicella in gravidanza.

HIV (315-334)

L'infezione con HIV colpisce prevalentemente soggetti in età fertile.

In Italia la trasmissione del virus tramite tossicodipendenza con aghi infetti rimane la principale causa di contagio fin dall'inizio dell'epidemia, ma nel contempo la via eterosessuale è diventata la seconda modalità di contagio. Negli ultimi dieci anni il rapporto maschi/femmine sieropositivi per tossicodipendenza è rimasto 4/1, mentre il progressivo trasferimento dell'infezione da maschi eterosessuali sieropositivi a giovani donne sane ha portato a 2/1 il rapporto fra donne/maschi che si sono infettati per via eterosessuale. Attualmente tre nuovi casi su quattro sono donne.

Le donne in gravidanza dovrebbero eseguire lo screening non appena a conoscenza del proprio stato e la ripetizione del test potrebbe essere indicata in prossimità del parto per quelle ad alto rischio d'infezione. Quando non sia noto lo stato sierologico della madre, le linee guida del PHS e dell'AAP consigliano al personale sanitario di spiegare alla donna i benefici per il bambino e quindi di ottenere il consenso per l'esecuzione del test.

Dimensioni del problema

Fino al luglio del 1995 negli USA erano stati registrati 5900 casi di AIDS attribuiti a trasmissione perinatale. Un programma di sorveglianza anonimo in 144 cliniche specializzate in servizi di pianificazione familiare ha evidenziato in 13 una prevalenza d'infezione superiore all'1%.

La probabilità di trasmissione verticale da madre a figlio è del 13-35%, ed è in parte direttamente proporzionale alla gravità della malattia nella madre. È difficile valutare se la gravidanza costituisca di per sé una causa di diminuite difese immunitarie che predispongano allo sviluppo di complicanze infettive, sia nella gestante sana sia in quella sieropositiva. Vi sono pochi studi che analizzano l'effetto della gravidanza sulla storia naturale dell'infezione da HIV. Nel 1985 fu segnalato lo sviluppo di AIDS in un terzo delle gravide HIV sieropositive nei due anni e mezzo successivi al parto, suggerendo quindi un profondo effetto di accelerazione della malattia. Da allora un solo studio prospettico su 102 gestanti HIV-positivo ha osservato una diminuzione più rapida dei linfociti CD4 in gravidanza rispetto a quanto osservato nei mesi successivi al parto nelle stesse pazienti. Questi due preoccupanti risultati sono però in contrasto con quelli di altri tre studi prospettici in cui la gravidanza è risultata ininfluente sulla progressione dell'immunodefici-

cienza. In studi italiani non si è osservato una progressione della malattia, né una maggiore incidenza di patologie infettive rispetto a quanto normalmente atteso. Uno studio Italiano ha analizzato la concentrazione di linfociti CD4 rilevati in modo longitudinale in 172 gestanti senza osservare una loro diminuzione durante il periodo gestazionale e nei sei mesi successivi al parto. La capacità del virus di inserire il suo genoma nello spermatozoo è altamente incerta ed, in vivo, non si è mai osservata la nascita di un feto infetto per trasmissione diretta del virus di origine paterna senza coinfezione materna. Inoltre il tasso di trasmissione materno-fetale di HIV non aumenta se anche il padre risulta sieropositivo, suggerendo l'assenza di un contributo paterno diretto alla trasmissione verticale. Non vi sono osservazioni che segnalino la presenza di HIV nel liquido follicolare o direttamente nell'ovocita. Diversi dati sperimentali concorrono all'ipotesi che cellule placentari infette siano all'origine della maggior parte delle infezioni fetali. Il virus HIV passa raramente la placenta fino alla 29a settimana di gravidanza ed i dati epidemiologici depongono per un contagio fetale tardivo, nella maggior parte dei casi durante il parto stesso.

Uno studio collaborativo europeo, su circa duemila coppie madre-bambino, a cui il gruppo multicentrico della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia ha contribuito, in oltre la metà dei casi, ha rilevato un tasso di trasmissione del 13%, mentre nei paesi africani vi sono dati che indicano tassi d'infezione fino al 36%. Questa considerevole differenza può dipendere dalla qualità delle osservazioni, dalla selezione delle pazienti, da fattori ambientali oppure, potenzialmente, dalla prevalenza di sierotipi virali con differente tropismo placentare. I fattori di rischio per trasmissione verticale dell'infezione sono stati esaminati in numerosi studi retrospettivi e prospettici i quali concorrono ad indicare che il tasso di trasmissione è in rapporto inversamente proporzionale al grado di immunodeficienza materna. L'espletamento del parto mediante taglio cesareo riduce di circa il 50% il rischio di infezione fetale, come si osserva dai dati preliminari sia di uno studio randomizzato italiano sia dalla metanalisi di tutti gli studi sulla trasmissione perinatale del virus.

Il virus viene escreto nel latte materno e l'allattamento al seno raddoppia il rischio di infezione neonatale costituendo un importante fattore di rischio per la trasmissione verticale dell'HIV dalla madre al neonato.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

Uno studio clinico controllato randomizzato con placebo, denominato ACTG 076, ha dimostrato che iniziare il trattamento con la ZDV tra la 14a e la 34a settimana di gestazione, proseguirlo durante il parto e, nei neonati per sei settimane, consente di ridurre in modo statisticamente significativo le infezioni da HIV perinatali (dal 25,5% al 8,3%) nel caso di bambini nati da madri sieropositive con infezione da HIV moderatamente sintomatica ($CD4 > 200/\mu l$).

Il tasso di trasmissione verticale nei nati da taglio cesareo è minore rispetto a quello osservato nei nati da parto vaginale. La somministrazione di Zidovudina (AZT) alla madre ed al bambino riduce il rischio di trasmissione verticale ed in questo caso si ritiene che il meccanismo protettivo operi mediante una riduzione della carica virale ematica e genitale materna. Entrambi questi interventi, uno ostetrico ed uno farmacologico, possono quindi concorrere a ridurre al minimo il rischio di infezione connatale nei nati da madre HIV-positiva. Queste due modalità di intervento preventivo si sono progressivamente diffuse nella pratica ostetrica del nostro paese. La pubblicazione dei risultati dello studio randomizzato franco-americano ACTG 076 sulla somministrazione profilattica di AZT nella madre e nel neonato con riduzione del 70% del tasso di trasmissione verticale ha indicato l'utilità della terapia antiretrovirale nel ridurre il rischio di infezione connatale. La riduzione della viremia materna ottenuta dall'inibizione della replicazione virale spiega solo in parte la diminuzione del tasso di infezione connatale suggerendo un effetto aspecifico dell'AZT verosimilmente mediato dal miglioramento della risposta immunitaria. Questa evidenza e l'efficacia delle terapie combinate antiretrovirali nel ridurre la replicazione virale e migliorare la conta linfocitaria indicano la possibilità di ridurre il tasso di trasmissione verticale al di sotto dell'8% osservato nelle donne dello studio ACTG 076 che avevano ricevuto il farmaco. In Francia l'uso profilattico di AZT o di terapie combinate ha ridotto il tasso di trasmissione verticale al di sotto del 5%.

Alle donne sieropositive va sconsigliato l'allattamento: una metanalisi degli studi di coorte ha stimato che tale pratica aumenta del 14% l'incidenza della trasmissione verticale. È comunque difficile stabilire in che misura la diagnosi precoce possa conseguire tali benefici. È difficile valutare gli effetti dello screening e degli interventi di informazione e consulenza sulla deci-

sione di avere una gravidanza, come dimostrato da uno studio americano in cui i tassi di gravidanza sono risultati simili nelle donne positive e negative all'HIV.

Nessuno dei numerosi studi pubblicati sugli esiti perinatali di donne HIV-positive ha mai segnalato una maggiore incidenza di malformazioni fetali e la segnalazione di una specifica sindrome malformativa da HIV non ha mai ricevuto conferma dai numerosi studi pubblicati sugli esiti perinatali delle pazienti HIV-positive.

INDICAZIONI CLINICHE

L'offerta sistematica del test a tutte le donne in gravidanza potrebbe essere raccomandata in considerazione delle preferenze delle pazienti, della maggiore facilità di esecuzione e della maggiore sensibilità, in confronto allo screening basato sulla prevalenza nella popolazione e sui fattori di rischio riferiti soggettivamente. È di fondamentale importanza adottare misure rigorose di controllo di qualità ed educazione del paziente per limitare i possibili effetti indesiderati di risultati indeterminati o falsamente positivi durante la gravidanza. Qualora non si conosca lo stato sierologico della madre, dopo averne ottenuto il consenso, si consiglia di eseguire il test in tutti i neonati di donne appartenenti a categorie ad alto rischio.

Il quadro epidemiologico italiano delinea due popolazioni femminili: quella che si è infettata per tossicodipendenza alcuni anni fa e quella con recente infezione per via eterosessuale. Nella prima corte la malattia è frequentemente sintomatica, mentre nella seconda l'infezione è latente e spesso non riconosciuta. Identificazione della sieropositività, terapia della immunodeficienza, profilassi della trasmissione verticale dell'infezione vanno affrontate diversamente in queste due popolazioni di donne HIV-positive. Le gravidanze di donne HIV-positive dovrebbero essere seguite presso centri che abbiano la possibilità di eseguire controlli seriati del numero di CD4, dell'antigenemia p24 e il controllo della viremia materna con PCR quantitativa. Particolare attenzione è da riservare allo studio della situazione polmonare: è frequente nelle gravide HIV-positive un interessamento polmonare da parte di virus o parassiti, in particolare da *Pneumocystis carinii*. La malattia è particolarmente insidiosa in gravidanza con elevata mortalità, pertanto nelle gestanti sieropositive è necessario iniziare la terapia specifica anche sulla base del solo sospetto diagnostico. Sospetto clinico, diagnosi tempesti-

va, immediato inizio della terapia sono necessari per offrire qualche possibilità di sopravvivenza. È importante ricordare che l'infezione da HIV è associata ad una maggior prevalenza di infezioni cervicali da HPV, con un aumento di otto volte del rischio di sviluppare tumore cervicale uterino. La prevenzione delle forme invasive prevede un Pap test semestrale in tutte le donne HIV-positivo eseguendo senza indugio colposcopia e biopsia di ogni lesione sospetta. Ragionevole, ma non di provata utilità, è la identificazione del genotipo HPV per mantenere controlli più serrati su pazienti con alto potenziale oncogeno (tipi 16,18 e 33). Un secondo provvedimento che può agire in modo sinergico al trattamento farmacologico nel limitare il rischio di infezione è l'espletamento del parto per via cesarea prima dell'inizio del travaglio. Tale importante provvedimento, non scevro di complicanze nelle donne HIV-positivo, riduce il rischio infettivo del 50% indipendentemente dal fatto che la madre riceva terapia antiretrovirale e da quali farmaci sia composta.

Raccomandazioni

- Si consiglia di eseguire, previo consenso, il test in tutti i neonati di donne appartenenti a categorie ad alto rischio di cui non si conosca lo stato sierologico.
- La prevenzione delle forme invasive prevede un Pap test semestrale in tutte le donne HIV-positivo con successiva colposcopia e biopsia di ogni lesione sospetta.
- Valutazione del genotipo HPV per mantenere controlli più serrati su pazienti con alto potenziale oncogeno (tipi 16, 18 e 33).
- Espletamento del parto con taglio cesareo.

Assistenza riproduttiva a coppie siero-discordanti per HIV

Problemi in corso di valutazione di cui esistono limitate evidenze scientifiche, che non è possibile tradurre in grado di raccomandazione:

Nelle coppie sierodiscordanti, il soggetto sieropositivo può trasmettere l'infezione al partner sano durante rapporti deliberatamente finalizzati al concepimento. Quando la donna è infetta dal virus HIV, indipendentemente dalla concomitanza dell'infezione nel maschio, il virus può essere trasmesso al feto durante la gravidanza o al parto. La scelta riproduttiva nei soggetti affetti da HIV presenta conseguentemente aspetti biologici, clinici ed etici

del tutto particolari. Il rischio infettivo per concepimento è funzione del rischio di contagio per singolo rapporto moltiplicato per il numero di rapporti consumati prima che abbia luogo la fecondazione. Il rischio di contagio per singolo rapporto dipende dall'infettività del soggetto sieropositivo e dalla recettività genitale del partner per il virus. La trasmissione sessuale del virus dal maschio alla femmina è comunque sempre più efficiente di quella dalla donna all'uomo.

Un importante problema biologico è ovviamente quello che riguarda la possibilità che il virus possa integrarsi nel genoma dello spermatozoo o rimanere adeso alla sua superficie potendo così penetrare nell'ovulo femminile al momento della fecondazione. Alcuni ricercatori hanno evidenziato mediante PCR in-situ la presenza del virus nell'epitelio germinativo testicolare, ma non negli spermatozoi maturi, suggerendo una diretta capacità del virus di infettare la linea germinale. Tali dati sono stati confutati da altre ricerche e tuttora non vi è sufficiente evidenza a favore o contro la possibilità che il virus HIV-1 sia in grado di infettare lo spermatozoo, presupposto per una trasmissione diretta dell'infezione dal maschio infetto alla progenie. Sotto il profilo epidemiologico non è comunque mai stata riportata la nascita di un bambino infetto da padre positivo senza coinfezione materna, né si registra un eccesso di infezioni congenite nei nati da madre sieropositiva, quando anche il padre è infetto con HIV. In ogni caso il concepimento comporta un rischio di contagio sessuale. Questo rischio è maggiore per la donna data la maggiore efficienza della trasmissione sessuale maschio-femmina probabilmente in relazione alla maggior carica virale nello sperma rispetto ai liquidi cervico-vaginali.

Nel caso di coppie formate da donna sieropositiva e maschio sano fortemente motivate ad avere un figlio nonostante i rischi di infezione congenita del nascituro, la fecondazione può essere raggiunta tramite la deposizione in vagina di sperma raccolto in un condom o per masturbazione senza alcun rischio di infezione per il maschio.

Assai più complesso è invece ottenere il concepimento nelle coppie HIV-discordanti per sieropositività maschile data l'elevata possibilità di infezione tramite sperma infetto. Un problema rilevante è quello di coppie sierodiscordanti con fattori di infertilità incompatibili con il concepimento mediante inseminazione per ostruzione tubarica o grave dispermia. La presenza di una grave infezione virale nel maschio trasmissibile contestualmente al concepimento alla donna sana, rende il problema etico ancora più complesso.

INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS (335-348)

L'infezione da citomegalovirus (CMV) interessa solo gli esseri umani e, nel soggetto infettato, il virus risiede nelle feci, nel sangue, nell'urina e nelle secrezioni vaginali, oro-faringee e cervicali. La malattia si trasmette tramite un contatto diretto con la persona infetta (raramente attraverso gli oggetti). Il più delle volte la malattia decorre con assenza di sintomi o con una sintomatologia modesta come una leggera febbre e senso di stanchezza. L'aver contratto la malattia non produce immunità. Infatti, cessata la fase di attività del virus, il citomegalovirus assume una stabilità latente all'interno dell'organismo. In una situazione in cui le difese immunitarie siano insufficienti, il virus può riattivare.

Dimensioni del problema

Il CMV in gravidanza è estremamente frequente, ma il prodotto del concepimento può essere danneggiato in maniera grave molto di rado.

Il test è di difficile interpretazione e non è facile capire a quando risale la malattia, se è un nuovo episodio oppure se si tratta di una forma latente e/o cronica.

L'esecuzione dell'esame nelle settimane successive al primo trimestre non apporta effettivi benefici nella gestione della gravidanza fisiologica.

Le persone infettate, nonostante la presenza di anticorpi, per lungo tempo eliminano il virus con la saliva e con le urine.

L'interesse in gravidanza per questo tipo di infezione è dovuto alla possibilità di trasmissione dell'infezione dalla madre al feto. Questa può avvenire soprattutto attraverso il sangue che, attraversando la placenta, può portare il virus dalla madre al feto.

L'infezione materno-fetale può avvenire soprattutto in caso di prima infezione materna (donna che viene a contatto per la prima volta con il virus), ma è anche possibile in caso di reinfezione, seppure con minore probabilità.

L'infezione fetale da Citomegalovirus non è solitamente causa di aborto o di malformazioni, ma può comportare una malattia a carico di vari organi fetali. Più frequentemente può causare ritardo di accrescimento intrauterino del feto, sofferenza epatica, microcefalia. Nei casi più gravi i bambini che contraggono effettivamente la malattia dalla madre possono morire a pochi mesi dalla nascita o riportare danni permanenti di variabile entità.

Nella donna in gravidanza è opportuno un controllo periodico degli anti-

corpi anti-CMV (analogamente a quanto si fa per Rosolia e Toxoplasmosi).

Un'eventuale prima infezione è segnalata dalla presenza di Anticorpi di tipo IgM. In tal caso per diagnosticare l'infezione fetale (l'infezione materna non sempre comporta l'infezione fetale) può essere necessario ricercare gli Anticorpi anti-CMV nel sangue fetale attraverso la funicolocentesi .

Ulteriori accertamenti saranno necessari sul neonato dopo la nascita.

Per l'infezione da CMV non esiste terapia; anche la possibilità di prevenzione risulta molto limitata, data la notevole diffusione del virus.

Raccomandazioni

Controllo periodico degli anticorpi anti-CMV in gravidanza.

B

EPATITI (349-360)

Forme principali di epatite, con riferimento all'agente etiologico:

Epatite A

L'agente etiologico è un enterovirus a RNA con tropismo elettivo per l'epatocita. La trasmissione del virus è tipicamente quella per via orofecale. L'infezione, dopo un periodo di incubazione oscillante fra le 2 e le 4 settimane, insorge in forma acuta e benigna con un decorso tra i 15 ed i 30 giorni. Non si osservano cronicizzazioni e non si creano situazioni di portatore. La trasmissione del virus è favorita da scarse condizioni igieniche personali ed ambientali. Nelle regioni di alta incidenza l'infezione viene contratta nella prima infanzia e ciò rende estremamente rara la possibilità di una trasmissione verticale materno-fetale, che quando avviene si verifica prevalentemente al momento del parto e quasi mai durante la gravidanza a causa della breve durata della viremia. Per l'epatite A esiste un vaccino ed è possibile comunque una protezione passiva in soggetti esposti al contagio, mediante somministrazione di immunoglobuline con alti titoli di anticorpi anti-HAV. È possibile la vaccinazione nel periodo pre-gravidico.

In gravidanza l'infezione è rara. La gravidanza non influisce sul decorso clinico della malattia, salvo casi di grave malnutrizione preesistente alla malattia stessa; sembrerebbe aumentare il rischio di parto pretermine quando l'infezione avviene nel III trimestre. Non vi è rischio documentato di

embriopatia ed è eccezionale la trasmissione dell'epatite al feto. L'infezione in prossimità del parto può viceversa determinare una trasmissione post-natale al neonato, che va in questi casi protetto con immunoglobuline ed isolato. L'allattamento, quando le condizioni fisiche della madre lo consentono, non è controindicato.

Epatite B

Malattia a trasmissione parenterale. Il periodo di incubazione è variabile da 40 a 180 giorni. La trasmissione del virus può essere di tipo orizzontale interumana o verticale da madre a figlio; proprio quest'ultima via di trasmissione è considerata da molti la causa preponderante del mantenimento dell'endemia in certe regioni. La trasmissione orizzontale avviene principalmente mediante contatto con sangue o emoderivati infetti e, anche se meno frequentemente, attraverso il contatto con altri liquidi biologici quali saliva, liquido seminale, secrezioni vaginali, latte materno. Le feci degli ammalati di solito non contengono il virus a meno che in esse non sia presente del sangue. La trasmissione verticale può avvenire durante la gravidanza, durante il parto o nel puerperio. Il passaggio transplacentare del virus è possibile durante tutta la gravidanza, ma si verifica in prevalenza nella sua seconda metà; tale modalità di trasmissione è però globalmente scarsa. La modalità di trasmissione verticale più frequente (madre-feto) è quella al momento del parto (connatale). Il feto si infetta mediante il contatto diretto con il sangue e le secrezioni materne ed è possibile anche uno scambio di sangue (trasfusione materno-fetale) attraverso la placenta che durante il parto può perdere parzialmente la sua funzione di barriera. Il rischio di infezione connatale è simile nel parto spontaneo ed anche nel taglio cesareo. Infine, ultima possibilità di trasmissione verticale è quella attraverso il latte materno nei primi giorni di vita; questa via di trasmissione seppure possibile sembra essere meno frequente. La trasmissione del virus è possibile anche per le pazienti portatrici sane del virus. Circa il 10% dei pazienti rimane HBsAg positivo per oltre sei mesi; di questi circa il 50% diviene portatore sano e l'altra metà sviluppa un'epatite cronica attiva; è importante rilevare inoltre che il virus B è stato correlato con l'insorgenza del carcinoma epato-cellulare.

Il test per individuare l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) permette di identificare gli individui che presentano in maniera attiva (acuta o cronica) il virus dell'epatite B (HBV) ed è raccomandato a

tutte le donne in gravidanza durante la loro prima visita prenatale. Nei più moderni protocolli di assistenza in gravidanza è previsto un controllo dell'HBsAg (un esame su sangue che se positivo dimostra la capacità infettiva) in tutte le donne sia alla prima visita che tra la 33a e la 35a settimana. Il test può essere ripetuto nel terzo trimestre di gravidanza nelle donne risultate inizialmente HBsAg negative ma ad aumentato rischio di contrarre l'infezione da HBV durante la gestazione. La ricerca dell'HBsAg ha il vantaggio di individuare non soltanto le madri affette da epatite B, ma anche quelle che sono portatrici sane del virus. Il neonato da donna HBsAg positiva deve subito iniziare il programma di vaccinazione per l'epatite B e va protetto con globuline iperimmuni. Se effettuata questa profilassi, non esistono controindicazioni all'allattamento al seno, a meno che esso sia da evitare per gravi condizioni generali materne. Lo schema vaccinazione più gammaglobuline può essere effettuato anche nella gravida HBsAg negativa qualora avesse avuto un contatto con sangue ed altri liquidi biologici di un soggetto HBsAg positivo. Non è necessario durante il ricovero né l'isolamento della madre né quello del neonato.

L'Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), l'American College of Obstetricians and Gynecologists, l'American Academy of Pediatrics, e l'American College of Physician (ACP), raccomandano di sottoporre tutte le donne in gravidanza al test per la ricerca dell'HBsAg durante la prima visita prenatale; il test può essere ripetuto durante il terzo trimestre se si sospetta la presenza di un'epatite acuta, se c'è stata un'esposizione al virus o se la donna ha comportamenti ad alto rischio come l'assunzione di droga per via endovenosa.

Nessuna importante organizzazione raccomanda lo screening generalizzato al di fuori della gravidanza.

Dimensioni del problema

Le infezioni che insorgono durante l'infanzia, pur rappresentando solo l'1-3% di tutti i casi, sono il 20-30% delle infezioni croniche; il rischio di sviluppare un'infezione cronica (stato di portatore) è quindi inversamente proporzionale all'età al momento del contagio: è pari all' 85-90% per i neonati infetti e scende rapidamente al 6-10% nei bambini più grandi e negli adulti. La probabilità di sviluppare l'HCC o la cirrosi dipende dalla durata dell'infezione cronica: si stima che per i neonati sia del 25% e per gli adulti del 15%.

Accuratezza dei test di screening

Il metodo principale per individuare l'infezione attuale (acuta o cronica) da HBV è l'individuazione dell'HBsAg: si calcola che i test immunologici abbiano una specificità e una sensibilità superiori al 98%. L'eliminazione spontanea dell'HBsAg in pazienti con pregressa infezione cronica da HBV avviene con una frequenza di circa l'1% per anno.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

I dati disponibili confermano che, nelle donne in gravidanza, la diagnosi precoce di portatrice di HBsAg può prevenire l'infezione nel neonato. Studi clinici controllati, uno studio di coorte e rilevazioni ripetute periodicamente hanno dimostrato che il vaccino dell'epatite B, solo o in combinazione con immunoglobuline antiHBV (HBIG), è efficace nel prevenire lo sviluppo di un'infezione cronica nei neonati di madri HBsAg positive. Il vaccino, associato ad una singola dose di HBIG somministrata entro 12 ore dalla nascita, è in grado di prevenire l'infezione cronica da HBV nel 75-95% dei casi, mentre, se somministrato da solo, ha un'efficacia del 65-96%.

Studi recenti, condotti presso la popolazione urbana e le minoranze, hanno dimostrato che, se si limita l'esecuzione del test ai gruppi ad alto rischio viene individuato solamente il 35-65% delle madri HBsAg positive. Si ritiene che molte donne a rischio non vengano testate perché la loro storia sessuale o di consumo di droghe non viene comunicata agli operatori sanitari, oppure perché questi ultimi non sono sufficientemente informati sulle modalità di trasmissione perinatale dell'HBV e sulle strategie preventive consigliate.

La ricerca dell'HBsAg in tutte le future madri, è la strategia migliore per ridurre la trasmissione perinatale dell'HBV.

Lo screening per l'infezione da HBV di tutte le donne in gravidanza va senz'altro considerato un intervento efficace, dato che il vaccino da solo risulta essere meno efficace nel prevenire l'infezione da HBV nei neonati di madri HBsAg positive rispetto a quando viene somministrato in associazione con le HBIG.

INDICAZIONI CLINICHE

Tutte le donne in gravidanza durante la loro prima visita prenatale dovrebbe essere sottoposte a screening per la ricerca dell'antigene di superficie del

virus dell'epatite B (HBsAg) allo scopo di individuare i casi di infezione attiva (acuta o cronica) da HBV.

È possibile ripetere il test nel terzo trimestre nelle donne inizialmente HBsAg negative in cui si sospettano comportamenti ad alto rischio, come l'utilizzo di droghe per via endovenosa, o il contatto con il virus dell'epatite B. I bambini che nascono da madri HBsAg positive dovrebbero ricevere immunoglobuline antiHBV (HBIG) (0,5 ml) intramuscolo entro 12 ore dal parto; il vaccino per l'epatite B dovrebbe essere somministrato a dosaggio adeguato per via intramuscolare contemporaneamente alle HBIG in una diversa sede di iniezione. La seconda e la terza dose del vaccino dovrebbero essere somministrate dopo 1 mese e dopo 6 mesi dalla prima dose.

Le dosi di vaccino somministrate ad un bambino nato da una madre HBsAg positiva variano rispetto a quelle somministrate ai neonati di donne HBsAg negative secondo il tipo di vaccino utilizzato. I bambini nati da madri di cui non è noto lo stato sierologico al momento del parto dovrebbero ricevere il vaccino entro 12 ore dal parto con le stesse modalità dei bambini nati da madri HBsAg positive; contemporaneamente si dovrebbe eseguire il test sulla madre, e, nel caso risultasse positiva, il bambino dovrebbe ricevere le HBIG il prima possibile ed entro sette giorni dal parto.

Le persone che hanno contatti (sessuali o familiari) con donne HBsAg positive in gravidanza dovrebbero essere vaccinate oppure esaminate per rilevarne la suscettibilità all'infezione da HBV e quindi vaccinate se il caso lo richiede.

La decisione di eseguire test prevaccinali dovrebbe essere presa sulla base di valutazioni costo-efficacia.

Raccomandazioni

- Alla prima visita in gravidanza richiedere screening per la ricerca dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg).
- Lo screening di routine per l'infezione da HBV nella popolazione generale non è raccomandato.

A
D

Epatite C

Le caratteristiche epidemiologiche del virus C sono analoghe a quelle del virus B. Analogamente al virus B il rischio di infezione neonatale è massimo quando la mamma si ammala nel III trimestre. Non esiste alcun mezzo specifico di prevenzione.

Epatite Delta

La trasmissione perinatale del virus delta si verifica raramente. L'agente delta è incapace di replicarsi e trasmettersi in assenza del virus B. La sovra-infezione da virus delta determina l'evoluzione dell'epatite verso la cronicizzazione e la cirrosi, con conseguente riduzione della fertilità.

ROSOLIA (361-370)

Lo screening di routine per valutare la suscettibilità alla rosolia mediante l'anamnesi della vaccinazione ed esami sierologici è raccomandato in tutte le donne in età fertile in occasione della prima visita medica. A tutte le donne suscettibili non gravide andrebbe proposta la vaccinazione per la rosolia, mentre le donne suscettibili in gravidanza dovrebbero essere vaccinate immediatamente dopo il parto. Un'alternativa ugualmente accettabile per le donne non gravide in età fertile consiste nell'offrire la vaccinazione per la rosolia senza effettuare lo screening.

L'American Academy of Family Physicians raccomanda di sottoporre a test per gli anticorpi della rosolia tutte le donne in età fertile in mancanza di dati relativi all'immunità. L'AAP, ACOG, e ACIP raccomandano di eseguire lo screening sierologico prenatale o antepartum in tutte le donne in gravidanza di cui non è noto lo stato immunitario e la vaccinazione in puerperio delle donne suscettibili.

La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination raccomanda lo screening sierologico delle donne in età fertile, con vaccinazione delle donne non gravide sieronegative immediatamente e con vaccinazione delle donne in gravidanza sieronegative dopo il parto. Quale alternativa accettabile consigliano inoltre la vaccinazione su larga scala delle donne in età fertile senza eseguire lo screening.

Dimensioni del problema

Le più frequenti manifestazioni di rosolia congenita comprendono perdita di udito, ritardo nello sviluppo neurologico, ritardo di crescita, difetti cardiaci e oculari. Dal 1969, da quando negli Stati Uniti è stato introdotto il vaccino per la rosolia ed è iniziata l'immunizzazione infantile universale, non si è più verificata alcuna epidemia importante di rosolia.

Accuratezza dei test di screening

Gli studi sui vaccini e gli studi coorte hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti con anticorpi rilevati mediante il test di inibizione dell'emoagglutinazione sono protetti dalla malattia clinica. Il test di inibizione dell'emoagglutinazione è tuttavia un test impegnativo e può produrre risultati falsi positivi o falsi negativi. Metodi di laboratorio più rapidi e convenienti (per esempio agglutinazione su lattice e metodi immunoenzimatici) hanno attualmente sostituito il test di inibizione dell'emoagglutinazione nella maggioranza dei laboratori. Utilizzando il test di inibizione dell'emoagglutinazione come metodo di confronto standard, questi test presentano una sensibilità del 92-100% e una specificità del 71-100%. Un'anamnesi positiva per vaccinazione contro la rosolia identifica molti dei soggetti protetti. Nonostante i numerosi limiti nel disegno sperimentale di alcuni degli studi disponibili (errori sistematici di selezione e campioni numericamente piccoli), la maggior parte di essi dimostra che i soggetti con una storia positiva per vaccinazione per rosolia sono sieropositivi in misura significativamente superiore (mediana 92%, range 82-97%) rispetto a quelli senza una storia di vaccinazione (mediana 74%, range 62-83%).

L'anamnesi positiva per infezione da rosolia consente di diagnosticare correttamente l'immunità per rosolia in un numero nettamente inferiore di casi rispetto all'anamnesi delle vaccinazioni; pertanto, una storia di infezione non è ritenuto un elemento adeguato per la determinazione della suscettibilità.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La vaccinazione per rosolia, una volta somministrata, è efficace. Gli studi di efficacia in soggetti sani sottoposti a vaccinazione dimostrano che il 90% risulta protetto contro le manifestazioni cliniche della rosolia, e che la sieropositività persiste a lungo termine. Nei bambini, le reazioni avverse da vaccino vivo attenuato per rosolia RA27/3 sono in genere di lieve entità. Negli adulti, i sintomi associati alla vaccinazione sono frequenti, ma raramente persistono. L'incidenza è maggiore nelle donne rispetto agli uomini ed aumenta con l'aumentare dell'età al momento della vaccinazione. La vaccinazione di soggetti già immunizzati raramente induce la comparsa dei sintomi osservati in caso di immunizzazione primaria in adulti suscettibili.

Nessuno studio controllato ha valutato l'efficacia dello screening e della vaccinazione di soggetti suscettibili nel ridurre l'incidenza della rosolia con-

genita. L'evidenza che lo screening e la successiva vaccinazione riducano la probabilità di infezione da rosolia è stata fornita in occasione di una grave epidemia di rosolia in Islanda, in cui sono state rilevate percentuali identiche di protezione dall'infezione in studentesse sottoposte a screening e immunizzate (98.5%) e in quelle naturalmente immuni (99%). L'evidenza riguardo alla suscettibilità per la rosolia è stata documentata da uno studio di coorte scozzese.

Circa sette anni dopo l'attuazione del programma di screening per le studentesse, il 98,7% delle ragazze che in origine era naturalmente immune presentava anticorpi circolanti, rispetto al 91,5% di quelle che erano state vaccinate come suscettibili e il 42,8% di un piccolo gruppo di scolare suscettibili che avevano rifiutato la vaccinazione. Una casistica dall'Islanda e studi trasversali dalla Gran Bretagna, hanno inoltre dimostrato che utilizzando questa strategia si ottiene una riduzione della suscettibilità nelle donne in età fertile. Esistono pertanto discrete evidenze che lo screening e l'immunizzazione delle donne suscettibili in età fertile possono ridurre sia la suscettibilità alla rosolia sia all'infezione e, di conseguenza, anche alla rosolia congenita. Una strategia alternativa per prevenire l'infezione da rosolia in donne in età fertile consiste nella vaccinazione di routine senza effettuare lo screening. Oltre alla protezione di coloro che non sono stati precedentemente vaccinati, tale strategia eliminerebbe la maggior parte di soggetti suscettibili a causa del fallimento primario della vaccinazione (mancato sviluppo di anticorpi dopo iniziale vaccinazione). Il fallimento primario della vaccinazione si verifica nel 2-5% di coloro che ricevono il vaccino RA27/3, mentre una seconda dose di vaccinazione per rosolia determina sierconversione nella maggior parte dei casi.

In Svezia e Finlandia, i programmi di vaccinazione in cui tutte le adolescenti sono state sottoposte a immunizzazione di routine (così come tutti i bambini a 14-18 mesi) hanno avuto come effetto una riduzione sostanziale della percentuale di adolescenti sieronegative e di infezioni da rosolia nelle donne, rispetto ad adulti e adolescenti di sesso maschile. Questi dati forniscono prove sufficienti a conferma dell'efficacia della vaccinazione di routine di tutte le donne non gravide in età fertile nel ridurre sia la suscettibilità che l'infezione e, pertanto, anche la rosolia congenita. Il vaccino per rosolia è controindicato in gravidanza a causa della teorica teratogenicità, anche se non sono stati riportati casi di difetti congeniti in relazione alla vaccinazione per la rosolia negli Stati Uniti dopo la vaccinazione di 321 donne gravide

suscettibili entro il 3° mese dal concepimento. Anche in Gran Bretagna e in Germania sono stati pubblicati risultati rassicuranti. Sulla base dei dati riportati, il rischio reale di rosolia congenita in donne suscettibili vaccinate durante la gravidanza utilizzando il vaccino RA27/3 potrebbe essere pari a zero e la probabilità che il rischio reale sia inferiore all'1,7% equivale al 95%. Tuttavia, dato che non è possibile eliminare il rischio iatrogeno, la vaccinazione di donne suscettibili che sanno di essere gravide dovrebbe essere differita al puerperio. Il virus è stato isolato nel latte materno e nei neonati dopo la vaccinazione postpartum, ma non sono state riportate conseguenze negative in seguito all'esposizione.

INDICAZIONI CLINICHE

Si raccomanda lo screening per la suscettibilità alla rosolia mediante anamnesi delle vaccinazioni o sierologia per tutte le donne di età fertile in occasione della prima visita.

Una storia documentata di vaccinazioni è più accurata rispetto ad una storia non documentata nella determinazione dell'immunità per la rosolia ed è pertanto preferita.

La vaccinazione per la rosolia dovrebbe essere offerta a tutte le donne suscettibili non gravide in età fertile. Le donne suscettibili in gravidanza dovrebbero essere vaccinate immediatamente dopo il parto. Un'alternativa ugualmente accettabile per donne non gravide in età fertile consiste nell'offrire la vaccinazione senza eseguire lo screening.

La decisione sulla strategia da adottare dovrebbe essere presa tenendo conto del tipo di popolazione, del bacino d'utenza, della disponibilità dei certificati di vaccinazione, dell'affidabilità dell'anamnesi delle vaccinazioni, della percentuale di immunità, del costo dei test sierologici, nonché del costo e della probabilità della successiva vaccinazione dei soggetti suscettibili identificati mediante test sierologici.

Raccomandazioni

- Screening per la suscettibilità alla rosolia a tutte le donne di età fertile.
- In alternativa vaccinare donne, non gravide, in età fertile senza eseguire screening sierologico.

B

INFEZIONI URINARIE

Epidemiologia

Le infezioni urinarie occupano un posto di primaria importanza nella nosologia delle affezioni urologiche in gravidanza in quanto colpiscono circa il 10% delle gestanti.

Le donne gravide sviluppano più facilmente Infezioni del Tratto Urinario (ITU) nel terzo trimestre e nel puerperio. L'incidenza nel terzo trimestre può essere giustificata dalle conclamate modificazioni morfofunzionali a carico dell'apparato escretore urinario che determinerebbero un rallentamento del flusso ed un significativo reflusso vescicoureterale. Inoltre è utile ricordare che l'endotossina dell'E.Coli - agente patogeno più frequentemente implicato nelle infezioni - esercita un effetto antiperistaltico sulla tonaca muscolare dell'uretere, accentuando l'urostasi. La gravidanza, quindi, proprio in virtù delle modificazioni anatomico-funzionali ed ormonali che induce, ha il ruolo di evidenziare le flogosi asintomatiche preesistenti, di ridurre notevolmente la possibilità di risoluzione spontanea (0-3% contro il 25-30% al di fuori della gravidanza) e, in ultimo, di favorire l'evoluzione delle infezioni urinarie.

Eziopatogenesi

Nella maggior parte dei casi gli agenti microbici più frequentemente imputati sono i batteri aerobi Gram-negativi che colonizzano l'intestino. Facile sentiero anatomico percorribile dalla fitta flora microbica intestinale sono le connessioni linfatiche tra colon e vie urinarie, anche se è possibile la trasmissione per via ematica.

Facile è anche la via ascendente endocanicolare da parte dei numerosi batteri che popolano la cute del perineo, l'uretra terminale ed il vestibolo della vagina. In alcune pazienti, tali microrganismi possono raggiungere il tratto urinario superiore specialmente se è presente un reflusso vescico-ureterale; inoltre fattori anatomici - inclusa la lunghezza dell'uretra - potrebbero spiegare la marcata differenza di incidenza delle ITU tra uomini e donne al di sotto dei 65 anni.

Batteri responsabili di tali infezioni sono: E.Coli, Klebsiella P, Enterobacter, Proteus, Enterococco, Stafilococco, Streptococco, Pseudomonas e Citrobacter.

L'E.Coli contribuisce da solo all'80% di tali infezioni.

L'associazione delle modificazioni anatomiche e funzionali contribuisce

alla maggior frequenza di batteriuria ed alla severità delle infezioni del tratto urinario; inoltre, la stipsi e il rallentamento della motilità intestinale - tipici della gravidanza - con conseguente ristagno delle feci nel grosso intestino, possono contribuire all'etiopatogenesi delle ITU.

Entità cliniche osservate in gravidanza

- a) batteriuria asintomatica
- b) cistiti
- c) pielonefriti

a) Batteriuria asintomatica

Con il termine "batteriuria asintomatica" si vuole intendere la colonizzazione persistente del campione urinario, senza sintomatologia. L'incidenza di tale patologia (osservata negli Stati Uniti) si aggira tra il 2-10% con maggiore incidenza nelle donne di basso livello socio-economico (328). In Inghilterra stata osservata nel 2-5% delle donne gravide (371-373). **Livello III**

La presenza di batteri nel tratto urinario è una condizione comune sia nelle donne gravide che in quelle non gravide: in gravidanza, comunque, le complicanze per la madre e per l'evoluzione della gravidanza, sono correlate all'entità della batteriuria.

Poiché le urinocolture sono spesso contaminate da batteri provenienti dal perineo e dalla vagina, è stato introdotto da Kass il concetto di "batteriuria significativa" (BS), intesa come la presenza di 100,000 UFC/ml di urina in un campione non contaminato. Questo metodo a "conta elevata", utilizzato da molti anni per diagnosticare le infezioni sintomatiche delle vie urinarie, pur avendo un'alta specificità, offre una bassa sensibilità. Infatti, solo la metà delle donne con sintomi delle basse vie urinarie raggiunge il cut-off di 100,000 UFC/ml di urina.

Nel 1984 Stamm ha individuato due gruppi nosologici per la definizione di infezione delle vie urinarie:

- a) batteriuria asintomatica;
- b) donne sintomatiche.

Nel primo gruppo rientrano le donne asintomatiche con due urinocolture consecutive che sviluppino 100,000 o più UFC/ml dello stesso microorganismo.

Il secondo gruppo comprende pazienti sintomatiche con urinocoltura che presenti una conta batterica superiore o uguale a 1000 UFC/ml di urina e 10 o più leucociti/ml di urina. Questo criterio gode di una sensibilità e specificità superiori al 95%.

Si rende, pertanto, imperativo il trattamento di numerose batteriurie sintomatiche e non, per lungo tempo non ben interpretate e sottostimate.

Per "batteriuria asintomatica" (BA) si intende la presenza di batteriuria significativa (BS) senza però sintomi clinici. Le infezioni del tratto urinario (ITU) implicano la presenza e la proliferazione di batteri in tal sede: ciò può essere associato o meno ad una manifestazione clinica o alla presenza di una BS.

La BA si riscontra dal 2 al 10% delle gravidanze. Nella maggior parte dei casi la BA è già presente prima della gravidanza, ma soltanto un piccolo numero di donne la manifesta durante il suo decorso.

Sono noti diversi fattori di rischio:

- 1) condizioni socio-economiche;
- 2) diabete mellito;
- 3) anomalie del tratto urinario;
- 4) storia di pregresse infezioni urinarie al di fuori della gravidanza.

L'incidenza della BA in gravidanza è di poco differente da quella riscontrata nelle giovani donne non gravide e, pertanto, tale condizione incrementa di poco il rischio di batteriuria. Sono gli effetti sulla madre e sul feto che la rendono una entità clinica da sorvegliare.

Raccomandazioni

- La presenza di batteri nel tratto urinario dovrebbe essere prontamente individuata e trattata.
- Eseguire trattamento delle batteriurie sintomatiche.

A

Complicanze della Batteriuria asintomatica

Il 20-30% delle donne gravide con BA sviluppano una pielonefrite acuta qualora la batteriuria non sia stata trattata (374) e circa i 2/3 delle gravide con pielonefrite hanno avuto precedentemente una batteriuria. Al contrario, l'incidenza della pielonefrite in gravide che non presentano BA, è dell'1-2%. È stato inoltre dimostrato che eradicare una BA riduce il rischio di una pielonefrite in maniera sostanziale.

Oltre all'insorgenza di pielonefrite acuta, in presenza di batteriuria asintomatica, si possono manifestare parto pretermine o basso peso alla nascita, anche se non esistono ancora conferme scientifiche (375-376). **Livello III-IV**

La liberazione di endotossine può scatenare direttamente - o attraverso la sintesi di prostaglandine, rilasciate dai tessuti - il parto pretermine (377).

Livello I

Una meta-analisi del 1989 (377) **Livello I**, ha evidenziato una forte associazione tra batteriuria asintomatica, basso peso alla nascita e parto pretermine; il trattamento della BA riduce il rischio dei nati a basso peso.

Altre complicanze della batteriuria isolata sono anemia ed ipertensione: alcuni recenti lavori lo confermano (376). **Livello IV**

Tuttavia, nelle recenti indagini, la mancanza di un gruppo di controllo non trattato per motivi etici, non ci permette di sapere con sicurezza quali possano essere gli esiti di una batteriuria non trattata.

Raccomandazioni

Indagare tutte le batteriurie asintomatiche per l'elevato rischio di evoluzione verso una pielonefrite.

A

Screening per BA e condotta terapeutica

Nella maggior parte delle donne gravide la pielonefrite è preceduta da una BA: diagnosticare quindi quest'ultima e trattarla dovrebbe ridurre l'incidenza di pielonefrite. **Livello IV**

Tuttavia non è universalmente accettato eseguire uno screening di routine orientato alla rilevazione della BA. L'esecuzione di una sola urinocoltura all'inizio della gravidanza rilevarebbe solo un caso su tre di flogosi urinaria successiva, per cui sarebbe necessario ripetere l'esame più volte.

Una review sistematica di 14 trial randomizzati su terapia antibiotica versus placebo riporta che nei gruppi sottoposti a trattamento farmacologico si osservava, durante la gravidanza, riduzione della batteriuria persistente, diminuzione del rischio di parto pretermine o di basso peso alla nascita, e riduzione degli episodi di pielonefrite (378). **Livello I**

Dopo il trattamento, l'eradicazione dell'infezione è del 70-80%, ma deve essere confermata dall'urinocoltura eseguita a distanza di due settimane dalla fine del ciclo terapeutico.

Infezioni ricorrenti possono scaturire dal fallimento della terapia o da infezioni sostenute da altro patogeno.

Si parla di "reinfezione" se compare un episodio di batteriuria dopo 14 giorni dalla sospensione della terapia, mentre una "recidiva" è la ricomparsa di batteriuria con lo stesso microrganismo, entro i 14 giorni dal trattamento.

Raccomandazioni

- Se la prevalenza di batteriuria nella popolazione in osservazione è bassa, non è giustificato eseguire l'esame di routine.
- Poiché una sola urinocoltura positiva potrebbe essere un falso positivo, tutte le urinocolture positive dovrebbero essere confermate da un secondo esame.
- Le donne con due urinocolture positive che mostrino una batteriuria significativa con lo stesso patogeno, dovrebbero essere tutte trattate: la scelta del trattamento dipende dal tipo di microrganismo, dall'antibiogramma e dalla sicurezza dell'impiego del farmaco in gravidanza.
- Far eseguire urinocoltura a distanza di due settimane dalla fine della terapia.

C

A

Follow-up della BA

Si raccomanda un follow-up per tutte le pazienti con batteriuria durante il resto della gravidanza con urinocolture ogni 4-6 settimane per scoprire infezioni ricorrenti.

Il fallimento della terapia potrebbe essere dovuto alla presenza di batteri nel tratto renale superiore e dovrebbe essere trattato con una terapia antibiotica per 21 giorni. In alternativa si può istituire una profilassi antibiotica per il resto della gravidanza: le infezioni ricorrenti possono essere prevenute da un trattamento profilattico a lungo termine fino al parto.

Raccomandazioni:

- Trattare le recidive con un secondo ciclo di antibiotici, scegliendo un farmaco diverso dal precedente e ripetere un'urinocoltura dopo la fine del trattamento.
- Terapia antibiotica per 21gg. se precedenti trattamenti hanno fallito. La profilassi antibiotica può essere eseguita una sola volta al giorno la sera e, a tale scopo, si consiglia la nitrofurantoina o la cefalexina.
- Si dovrebbero sottoporre tutte le gravide ad urinocoltura nel primo periodo della gravidanza come screening per la batteriuria asintomatica. L'identificazione ed il trattamento della BA riducono il rischio di parto pretermine.

A

B

A

b) Cistite

La cistite è una flogosi vescicale caratterizzata da disuria, pollachiuria e dolore sovra-pubico. Sebbene possa associarsi alle ITU, la cistite può riconoscere cause non infettive (374).

Raccomandazioni

Anche se è rara un'infezione ricorrente, le pazienti dovrebbero essere seguite durante il resto della gravidanza in modo analogo a quanto avviene per donne con BA.

C

c) Pielonefrite

La pielonefrite acuta in gravidanza ha un'incidenza dell'1-2% e ne rappresenta la più frequente e grave complicanza. Il 20-30% delle donne con BA potrà sviluppare tale infezione durante la gravidanza, in particolare negli ultimi due trimestri. La diagnosi di pielonefrite acuta è essenzialmente clinica: può esordire con febbre alta, brividi squassanti, dolore al fianco, cefalea, nausea e vomito, più raramente diarrea e dolenzia all'angolo costo-vertebrale, soprattutto a destra, ma non di rado bilateralmente. Frequenti sono anche i sintomi che denunciano l'interessamento delle vie urinarie basse, quali la pollachiuria, la disuria, lo stimolo imperioso e la saltuaria incontinenza urinaria. Può complicarsi con setticemia e shock settico, insufficienza renale e respiratoria. L'anemia è comune nelle pielonefriti in gravidanza e può scaturire da un'emolisi da endotossine circolanti. In alcune donne si associa anche a minaccia di parto pre-termine (374).

Raccomandazioni

Le indagini diagnostiche dovrebbero includere l'esame microscopico e l'urinocoltura.

Quest'ultima può evidenziare batteriuria, anche se in alcuni casi di pielonefrite, può non essere riscontrata. Quindi, un'urinocoltura negativa non esclude una pielonefrite.

Il 20-30% delle pielonefriti presenta una emocoltura positiva.

A

Condotta Terapeutica

Donne con pielonefrite debbono essere ospedalizzate: parallelamente ad una reidratazione, necessitano di terapia antibiotica endovenosa ad ampio spettro da iniziare dopo l'esame microbiologico. Si può passare ad una terapia per os nel momento in cui la paziente risponde al trattamento ed è in grado di assumere antibiotici per via orale.

Gli agenti etiologici della pielonefrite sono simili a quelli della BA, sebbene prevalgano infezioni da Gram-negativi.

Gli antibiotici di prima scelta sono le cefalosporine di ultima generazione: Cefuroxime (750mg x 3/die). Di seconda scelta è il Ceftriaxone (1-2g/die) (379). **Livello I**

Qualora non sia possibile impiegare una cefalosporina (allergie ai b-lattamici), si ricorre ad un aminoglicoside come la Gentamicina (379). **Livello I**

Raccomandazioni

Terapia antibiotica prima endovena e poi dopo, passaggio alla terapia per via orale.

Antibiotici di più frequente impiego nella terapia delle ITU in gravidanza

<i>Antibiotici</i>	Rischio fetale e teratogenicità	<u>Impiego raccomandato in gravidanza</u>	
Penicilline e altri β-lattamici^a	Nessuna riportata	I-II-III trimestre	
Cefalosporine	Nessuna riportata	I-II-III trimestre	A
MACROLIDI <ul style="list-style-type: none"> • Eritromicina • Claritromicina • Josamicina 	Nessuna riportata	Probabilmente sicura (eccetto la forma ustolato)	B
LINCOSAMIDI <ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina 	Nessuna riportata	Probabilmente sicura	B
Aminoglicosidi	Nessuna riportata	Probabilmente sicura	B
Chinoloni Ciprofloxacina	Osteo/condrogenesi imperfetta	Controindicata	E
DERIVATI NITROFURANICI <ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoina 	Nessuna; rischio di emolisi in feti/neonati con deficit di G6PDH	I-II-III trimestre; controindicata se c'è familiarità per favismo*	
Sulfonamidi	Kernicterus in neonati, se impiegate nel III trimestre	I e II trimestre; controindicate nel III trimestre	E
Trimethoprim-sulfametossazolo	Effetti teratogenici antifolati (teorici); kernicterus in feti a termine (vd sulfonamidi)	Controindicato nel III trimestre; evitare/usare con cautela nel I-II trimestre ^b	
Tetracicline	Decolorazione e displasia dentaria; inibizione crescita midollare fetale.	Controindicate	E
ALTRI ANTIBATTERICI: <ul style="list-style-type: none"> • Norfloxacina • Ac. Nalidixico • Fosfomicina • Associazioni di antibatterici 	Osteogenesi e condrogenesi imperfetta Danni al SNC nei neonati Nessuno	Controindicata Controindicato Studi disponibili solo nel II trim	E

a) Farmaci più nuovi come le cefalosporine di terza generazione, l'Imipenem e l'Aztreonam sembrano essere sicure al pari delle prime penicilline e cefalosporine, ma i dati disponibili sono ancora pochi.

b) Farmaci alternativi sono disponibili per la maggior parte delle indicazioni.

Non sono rari episodi ricorrenti di pielonefrite: in un ampia casistica di Gilstrap, il 23% delle donne con pielonefrite presentavano episodi ricorrenti sia prima del parto che nel puerperio. Dopo un episodio di pielonefrite, a cui possono seguire episodi di BA, le donne dovrebbero essere seguite come le donne con BA e, qualora presente la batteriuria, andrebbe trattata prontamente.

Raccomandazioni

Profilassi antibiotica durante l'ulteriore corso della gravidanza.

B

INFEZIONI VAGINALI

Epidemiologia

Visto il ruolo delle infezioni vaginali nell'eziopatogenesi del parto pretermine, responsabile di gran parte della morbilità e mortalità perinatale, la prevenzione di tali infezioni appare essere oggi, uno dei compiti più importanti dell'ostetricia moderna. Essa consiste in primo luogo nell'individuazione tempestiva dei casi a rischio, in secondo luogo, nella messa in opera di misure terapeutiche ed assistenziali appropriate.

Circa il 15% delle donne, in Italia, presenta durante la gravidanza una colonizzazione da Streptococco Agalactiae di gruppo B (GBS), a livello vaginale e rettale. Un neonato su 2, da madre colonizzata da GBS, presenta localizzazione sulla pelle e sulle mucose.

L'1-2% può andare incontro alla malattia precoce da GBS che si manifesta nelle prime settimane di vita con sepsi, polmonite, o meningite. La migliore strategia per la prevenzione della malattia neonatale precoce da GBS, oggi, in mancanza di un vaccino e in assenza di esame colturale istantaneo, è rappresentato dall'antibiotico profilassi intrapartum.

Le linee guida del CDC del 2001 per la prevenzione della malattia neonatale precoce da GBS, raccomandano di effettuare i colturali vaginali o retali per GBS di screening a tutte le donne in gravidanza tra le 35 e le 37 settimane (tranne alle donne che hanno avuto batteriuria da GBS nella gravidanza attuale o con precedente bambino con malattia da GBS a cui va comunque effettuata la profilassi) (vedi paragrafo Streptococco Agalactiae).

Vaginosi batterica

La *Vaginosi batterica (BV)* viene definita come quadro patologico non infiammatorio imputabile ad un'alterazione dell'ecosistema vaginale, conseguente alla sostituzione della normale flora batterica lattobacillare con una crescita anormale della flora sia aerobica che anaerobica. La componente anaerobica è la maggiore: 106-107 germi/grammo di tessuto in condizioni fisiologiche, contro 108 -1011 in caso di vaginosi batterica, in cui prevalgono *Bacterioides*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus*, *M. hominis*, e dall'assenza di polimorfonucleati. Dal punto di vista biochimico nella vaginosi batterica si determina un pH elevato, un aumento del fluido vaginale di diamine, poliamine, acidi organici, mucinasi, sialidasi, IgA proteasi, collagenasi, proteasi aspecifiche, fosfolipasi A2 e C, endotossine, citochine, IL1a, prostaglandine E2 e F2a (380-383).

Per porre diagnosi di vaginosi batterica si devono verificare almeno tre dei quattro criteri di Amsel e coll.: (380-381)

1. Fluido vaginale omogeneo che aderisce alla parete vaginale
2. pH vaginale > 4,5
3. Test delle amine (whiff-test) positivo
4. Presenza all'esame microscopico a fresco di "clue cells" (cellule vaginali squamose i cui limiti citoplasmatici risultano indistinti per la presenza di batteri adesi alle pareti cellulari).

Tali test diagnostici presentano la seguente accuratezza predittiva:

- La valutazione del fluido vaginale in gravidanza è gravata da una bassa sensibilità e specificità.
- Il pH > 4,5 ha un'alta sensibilità, ma una bassa specificità in quanto si possono verificare falsi positivi in caso di presenza di sperma, muco, perdite ematiche, trichomoniasi e lavande.
- Il test alle amine presenta sia falsi positivi in presenza di sperma, di altri anaerobi e sia falsi negativi.

La determinazione delle clue cells presenta un'accuratezza diagnostica del 85-90%.

Per una più accurata diagnosi di BV si possono utilizzare altri test diagnostici: (384-385)

- 1) Striscio di Papanicolau
Colorazione di Gram

- 2) Coltura microbiologica per *G. vaginalis* (60% di falsi positivi, se semiquantitativa, 50% di falsi positivi nel basso rischio)
- 3) Sonde di RNA per *G. vaginalis*
- 4) Guanti per la rilevazione del pH

La maggior parte delle vaginosi batteriche, il 70-80%, è dovuta ad un'infezione mista *Gardnerella/anaerobi*, nel 10-15% dei casi troviamo invece infezioni costituite prevalentemente da *Gardnerella* e solo nel 5-10% dei casi infezioni di soli anaerobi.

Dal punto di vista epidemiologico, la vaginosi batterica è responsabile di più del 50% delle infezioni vaginali ed è più frequente in caso di razza nera, precedente MST (Malattia Sessualmente Trasmessa), frequenti rapporti sessuali e/o più partner e uso di IUD (380, 386-395). **Livello I**

Nel 50-60% dei casi la vaginosi batterica ha un decorso asintomatico.

Complicanze

Essa può essere responsabile di una serie di complicanze ostetriche quali l'aborto spontaneo, il parto pretermine, la PROM, l'amniotite, l'endometrite post-partum e l'infezione della ferita post-taglio cesareo (396-404). **Livello I**

Diversi studi hanno ampiamente dimostrato il ruolo della vaginosi batterica quale fattore di rischio di parto pretermine; in particolare la vaginosi batterica si associa con: (405-406) **Livello I**

- Parto prematuro a bassa epoca gestazionale
- Pregressa perdita fetale
- Rottura Prematura delle Membrane (PROM)

In caso di vaginosi batterica, si determina un aumento del rischio del 40% di avere al parto neonati con peso inferiore a 2500g e al di sotto delle 37 settimane di gestazione e un aumento del rischio del 10% di avere una pPROM (PROM < 37 settimane). La maggior parte degli studi sull'associazione BV - parto pretermine e PROM hanno evidenziato un rischio maggiore di tali complicanze ostetriche in caso di BV in epoca precoce di gravidanza (16-20 settimane) (407). **Livello III**

La seguente tabella mostra, in ordine di frequenza, i microrganismi identificati in caso di parto pretermine:

Membrane integre	PROM
Ureaplasma urealyticum	Neisseria gonorrhoeae
Mycoplasma hominis	Chlamydia trachomatis
Gardnerella vaginalis	Streptococcus agalactiae
Peptostreptococcus	Escherichia coli
Bacterioides	

Condotta Terapeutica

Il trial di trattamento antibiotico da attuare nelle pazienti a rischio, cioè nelle donne con BV e pregresso parto pretermine, prevede l'impiego del Metronidazolo da solo oppure in associazione con l'Eritromicina (408-409).

Livello I

Una metanalisi di 7 trial riguardanti il trattamento antibiotico ha dimostrato che:

- non esisteva alcun beneficio nello screening di routine nel trattamento della BV;
- le donne ad alto rischio possono beneficiare dello screening e del trattamento, tuttavia, ci può essere un sottogruppo in cui il trattamento può aumentare la frequenza del parto prematuro (410-412). **Livello III**

Uno studio effettuato da French nel 1999, circa la terapia nelle pazienti con sanguinamenti del 1° trimestre e BV, ha evidenziato che il trattamento antibiotico è efficace solo nelle pazienti che non presentino tali sanguinamenti (413). **Livello II**

Sulle modalità di trattamento della BV in gravidanza non abbiamo delle linee guida conclusive, il Centers for Disease Control (1997) propone la seguente strategia:

- trattamento di tutte le forme sintomatiche;
- trattamento da prendere in considerazione nelle pazienti asintomatiche a rischio di parto pretermine.

Terapie suggerite

- Metronidazolo 250 mg tre volte al giorno per sette giorni

Alternative:

- Metronidazolo 2 g in una sola somministrazione
- Clindamicina 300 mg due volte al giorno per sette giorni
- Metronidazolo topico due volte al giorno per cinque giorni

Secondo McGregor i principi di trattamento della BV in gravidanza prevedono una terapia sistemica finalizzata ad eradicare possibili infezioni del tratto genitale superiore e l'impiego di farmaci ad ampio spettro per eventuali mycoplasmi e anaerobi associati nella BV (411). Secondo questo autore il gold standard terapeutico prevederebbe l'impiego della Clindamicina da sola o della Eritromicina associata a Metronidazolo in tre somministrazioni al giorno per sette giorni ed il follow up ad un mese.

Attualmente ci si interroga circa la necessità di trattare il coniuge della paziente affetta da BV; la maggior parte degli autori ritengono che la risposta alla terapia e il rischio di recidiva non sono influenzate dal trattamento del partner e che, nonostante ci sia una relazione tra BV e malattie a trasmissione sessuale, il trattamento del partner risulta inefficace. Alcuni ne raccomandano comunque il trattamento.

In conclusione, i punti critici su cui focalizzare comunque l'attenzione al fine di prevenire l'eventuale aumento di rischio di parto pretermine e PROM, nelle pazienti affette da BV, sono lo screening precoce della BV, applicando i vari test diagnostici a nostra disposizione, il trattamento sistemico, oltre che locale, per bonificare possibili infezioni del tratto genitale superiore e, infine, lo screening e il trattamento tempestivo delle recidive.

Raccomandazioni

- Alle gravide non deve essere offerto lo screening di routine per la ricerca delle vaginosi batteriche in quanto non esistono evidenze sulla effettiva diminuzione del rischio di parto pretermine.
- In gravide a rischio, trattamento antibiotico con Metronidazolo in associazione con Eritromicina.
- In relazione al trattamento del partner, esistono pareri discordanti.

A

C

Classificazione del rischio infettive in gravidanza secondo i criteri dell 'U.S. Preventive Services Task Force

HR1= donne con anamnesi positiva per malattie trasmesse sessualmente; donne con nuovo partner o più di un partner. I medici dovrebbero tenere conto anche dell'epidemiologia locale. Lo screening per clamidia dovrebbe essere ripetuto nel 3° trimestre in caso di rischio continuato;

HR2= donne di età inferiore a 25 anni che hanno avuto due o più partner sessuali nell'ultimo anno o il partner delle quali ha avuto più di un partner; donne che si prostituiscono per denaro o droga; donne che hanno una storia di ripetuti episodi di gonorrea. I medici dovrebbero tenere conto anche dell'epidemiologia locale. Lo screening per gonorrea dovrebbe essere ripetuto nel 3° trimestre in caso di rischio continuato;

HR3= nelle aree in cui non si fa uno screening universale a causa della bassa prevalenza dell'infezione da HIV, dovrebbero essere sottoposte a screening le donne in gravidanza con i seguenti fattori di rischio individuali: uso passato o presente di droghe; donne che si prostituiscono per denaro o droga; che utilizzano o hanno utilizzato in passato droghe endovena, donne bisessuali (al presente o in passato), donne con partner (al momento o in passato) positivo per HIV, donne che hanno ricevuto trasfusioni di sangue tra il 1978 e il 1985; donne che ricercano cure mediche per il trattamento per malattie trasmesse sessualmente;

HR4= donne classificate inizialmente come HBsAg negative, ma che sono ad alto rischio perché usano droghe, si sospetta esposizione a epatite B durante la gravidanza, o hanno più di un partner sessuale;

HR5= donne che si prostituiscono per denaro o droga; donne con altre malattie trasmesse sessualmente (HIV compreso) e donne che hanno rapporti sessuali con persone affette da sifilide attiva. I medici dovrebbero tenere conto anche dell'epidemiologia locale;

HR6= donne che utilizzano al presente droghe endovena;

8

Diagnosi prenatale

DIAGNOSI PRENATALE

In Italia, nascono ogni anno circa 28000 neonati affetti da una malattia congenita (dal 3 al 5% delle nascite). Le malformazioni congenite sono causa dell'83% di tutte le morti nel primo anno di vita.

Alcune di queste anomalie possono essere diagnosticate (o prevenute, attraverso l'identificazione di eventuali fattori di rischio) mediante apposite procedure che consentono di individuare, riconoscere o escludere la presenza di anomalie congenite e costituiscono le:

tecniche di diagnosi prenatale che possono essere:

- **dirette** (invasive): prelievo di campioni biologici fetali mediante *villocentesi, amniocentesi, funicolocentesi, embrioscopia/fetoscopia*.
- **indirette**: prelievi di sangue materno, ecografia (*duotest, tritest, plica retronucale ecc.*) utilizzate soprattutto come screening.

Le malattie congenite diagnosticabili in epoca prenatale possono essere suddivise in quattro gruppi principali:

1. Anomalie cromosomiche
2. Malattie geniche (compresi gli errori congeniti del metabolismo e le emoglobinopatie)
3. Malformazioni congenite
4. Infezioni fetali

Esse riguardano essenzialmente:

- anomalie incompatibili con la vita
- anomalie associate con un'alta morbilità e disabilità a lungo termine
- condizioni fetali con una potenziale terapia intrauterina
- condizioni fetali che richiedono accertamenti o trattamenti postnatali più o meno precoci

Lo scopo, le modalità, le potenzialità ed i rischi di ogni trattamento di screening o di diagnosi per anomalie fetali devono essere formalmente ed esaurientemente chiariti con la donna alla quale il trattamento viene proposto. Allo stesso modo vanno discussi e pianificati con i genitori gli interventi terapeutici più appropriati durante la gravidanza ed il parto e le eventuali diverse scelte riproduttive.

Bisogna considerare che la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento delle malattie genetiche e delle altre malformazioni, sono da considerarsi

ancora una nuova branca della medicina (tra l'altro spesso ancora in carenza di sufficienti evidenze), e l'elenco delle malattie oggetto della diagnosi prenatale continua a crescere, specialmente con i progressi della genetica molecolare. Una attento counseling prima della diagnosi prenatale è quindi particolarmente importante per l'individuazione dei rischi: rischio di partorire un figlio affetto da anomalie, rischio insito nelle diverse procedure, rischio di non spiegare in modo chiaro o di non essere correttamente interpretati dalla donna che dovrà, in definitiva, prendere la decisione.

TECNICHE DI SCREENING INDIRECTE

Ultrasuoni

Gli ultrasuoni hanno un triplice ruolo nell'aiutare ad identificare malformazioni fetali: l'identificazione diretta di una malformazione; la facilitazione dell'esecuzione di altre tecniche diagnostiche come l'amniocentesi o la villocentesi; valutare accuratamente i parametri biometrici fetali in quanto la performance di alcuni tests richiede la precisa conoscenza dell'età gestazionale.

Una review sistematica su 11 studi (un RCT, sei studi di coorte retrospettivi e quattro studi di coorte prospettici), ha valutato la capacità dell'uso routinario degli ultrasuoni di individuare anomalie fetali. Lo studio (USA ed Europa) riguardante 96.633 neonati, ha rilevato una prevalenza di anomalie fetali del 2,09% includendo anomalie maggiori e minori (414). **Livello II**

La capacità degli ultrasuoni di rilevare anomalie fetali, può essere enfatizzata dal fatto che alcuni studi della review riportavano il numero di anomalie rilevate piuttosto che il numero di feti con anomalie strutturali.

Il RCOG ha indicato gli standards minimi per individuare ecograficamente anomalie fetali. (Tabella I)

Tabella I - Standard per l'individuazione di anomalie fetali identificabili alla 20^a settimana

Morfologia normale:

- Valutazione del cranio e di tutte le sue strutture interne (cavo del setto pellucido, cervelletto, grandezza del ventricolo e dimensioni dell'atrio <10mm)
- Colonna vertebrale: valutazione longitudinale e trasversa
- Valutazione della parete addominale a livello della sezione dello stomaco
- Valutazione della parete addominale a livello renale e controllo dell'inserzione ombelicale
- Valutazione della pelvi renale misurazione diametro antero-posteriore <5mm
- Asse longitudinale toraco addominale, valutazione diaframma e vescica
- Controllo cuore 4 camere
- Braccia: valutazione omero, ulna e radio, mano (non necessaria conta delle dita)
- Gambe: valutazione femore, tibia e perone, piede (non necessaria conta delle dita)

Per uno standard ottimale effettuare anche la valutazione morfologica di:

- Efflussi cardiaci
- Volto e labbra

Modificata da: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG;2003.

L'uso degli ultrasuoni per individuare anomalie fetali, riduce la mortalità perinatale soltanto se i genitori decidono di interrompere la gravidanza a seguito della rilevazione di quelle anomalie (415). **Livello 1**

Il tasso di rilevazione di anomalie strutturali è influenzato oltre che dalla settimana di gestazione al momento dell'osservazione, dall'esperienza dell'operatore e dalla qualità dell'attrezzatura.

Raccomandazioni

Deve essere offerto alla gestante uno screening ecografico per anomalie strutturali, idealmente tra la 18a e la 22a settimana, effettuato da parte di un ecografista esperto in ecografia fetale, dotato di una attrezzatura di standard adeguato.

Test biochimici

Nelle gravidanze considerate a basso rischio, si è andata diffondendo, negli ultimi tempi, l'utilizzazione di metodiche di screening indiretto, non invasive, per selezionare i casi a rischio più elevato (soprattutto per la sindrome di Down) da indirizzare eventualmente alla diagnosi prenatale, mediante l'utilizzo di *cut-off* probabilistici (generalmente tra 1:250 e 1:385) comunque arbitrari.

Si tratta in genere di test di screening biochimici che utilizzano marcatori sierici materni combinati tra loro, con caratteristiche strutturali del feto rilevabili con l'ecografia, e con l'età gestazionale.

Tutti gli screening per anomalie fetali devono essere preceduti ed accompagnati da un counseling che consenta alla donna di decidere se fare o non fare il test e di rendere consapevole la sua scelta riproduttiva e l'eventuale ricorso ad un test invasivo. È doveroso assicurarsi che i genitori abbiano compreso l'aspetto probabilistico dei test e il significato dei falsi positivi e falsi negativi.

In presenza di una situazione identificata come ad alto rischio, in genere viene offerto alla donna un test diagnostico, come per es. l'amniocentesi, che comporta circa lo 0,5/1% di perdite fetali (416). **Livello I**

I test disponibili e più comunemente usati

- **Duo-test:** Test di screening che si esegue tra la 10a e la 14a settimana (preferibilmente 11a) attraverso il dosaggio della β HCG e la PAPP-A (Proteina A associata alla gravidanza-pregnancy-associated plasma-protein). La β HCG e la PAPP-A subiscono variazioni in presenza di anomalie del cariotipo fetale. La variazione delle due sostanze incrociata con l'età materna e l'epoca gestazionale (datata ecograficamente), permette di calcolare il *rischio individuale*.

- **Triplo test:** È il test più diffuso, si esegue tra la 15a e la 17a settimana attraverso il dosaggio ematico materno dell'alfafetoproteina, dell'estriolo

non coniugato e della β HCG. L'incrocio dei valori trovati con l'età materna e l'epoca gestazionale (datata ecograficamente) permettono di calcolare il *rischio specifico individuale*.

- L'associazione al tri-test, della inibina A, individua il **quadruplo test**.

- **Traslucenza nucale** (nuchal translucency, NT) o plica retronucale, corrisponde allo spessore della regione posteriore del collo fetale, compresa tra la cute e la colonna vertebrale. La sua misurazione si esegue tra la 10a e la 13a settimana di gestazione. Un aumento dello spessore della plica retronucale è spesso associato ad anomalie del cariotipo. Una metanalisi (417) dimostra che i markers ecografici sono validi per l'individuazione di feti a rischio di sindrome di Down, ma, la NT da sola, non è abbastanza sensibile per essere utilizzata come test di screening (60% a 10 settimane, 69% a 12-13 settimane) (418). **Livello II**

- **Test combinato:** l'associazione della NT con i livelli di β HCG e la PAPP-A e l'età materna e quella gestazionale. Epoca migliore per questo test è l'11a settimana.

I numerosi studi condotti per valutare l'efficacia dei test di screening per la sindrome di Down presentano frequenti discrepanze nei risultati, probabilmente dovute a differenze nei disegni di studio, nelle epoche di esecuzione dei test, nei cut off utilizzati, nella capacità degli operatori e nella difficoltà di standardizzare le tecnologie utilizzate.

Il programma per la valutazione delle tecnologie sanitarie del Servizio sanitario inglese (Health Technology Assessment, HTA), ha pubblicato nel 2003 i risultati di uno studio iniziato nel 1996 che ha coinvolto 47.053 donne in gravidanza (418). I risultati mostrano che lo screening effettuato nel primo trimestre è ugualmente efficace a quello del secondo trimestre e che, presi singolarmente, sono entrambi meno efficaci dei test integrati che incorporano le misurazioni in un unico test. In questo studio, i test di screening migliori in termini di efficacia e sicurezza sono risultati:

- il test combinato sopra a tutti gli altri;
- se la translucenza nucale non è possibile: il test integrato sierologico;
- se la donna giunge al controllo solo nel secondo trimestre: il quadruplo test;
- se la donna sceglie di sottoporsi al test solo nel primo trimestre: il test combinato.

Il duo-test, il triplo-test e la translucenza nucale (presa singolarmente) non vengono raccomandati poiché, utilizzando lo stesso cut off di rischio, presen-

tano una sensibilità minore rispetto agli altri test. Inoltre, a parità di sensibilità o detection rate (cioè di percentuale di donne con feto affetto che risultano positive al test), presentano un più alto tasso di falsi positivi (418-421). In pratica, un numero maggiore di donne verrebbe sottoposta ad un test invasivo senza aumentare la proporzione di feti con sindrome di Down identificati, aumentando invece il numero di feti sani persi per le procedure invasive intraprese. Questi dati sono mostrati più in dettaglio nelle tabelle II-III.

Tabella II - Efficacia dei test di screening per la S. di Down con cut-off di rischio 1:250

Età materna associata a:	DR (%)	Falsi positivi (%)	OAPR	FDD/FP
Test integrato	90	2.8	1:14	9.0
Test integrato sierologico	88	3.4	1:20	6.2
Quadruplo test	84	5.7	1:30	4.2
Test combinato	83	5.0	1:27	4.7
Triplo test	81	6.9	1:38	3.3

LEGENDA:

DR (*detection rate*): la proporzione (in percentuale) di donne con feto affetto che risultano positive al test.

Falsi positivi: la proporzione (in percentuale) di donne con feto non affetto che risultano positive al test.

OAPR (*odds of being affected with positive result*): il rapporto delle probabilità di feto affetto rispetto a quella di feto non affetto con test positivo: veri positivi/falsi positivi.

FDD/FP: numero di feti con S. di Down diagnosticati per ogni feto sano perso.

Modificato da: Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening or Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7. (422)

Lo studio multicentrico statunitense FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk), condotto dal National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), del 2003 riguarda circa 33.500 donne in gravidanza sottoposte sia a test combinato nel primo trimestre che a quadruplo test nel secondo trimestre e seguite fino al termine della gravidanza e giunge a conclusioni analoghe allo studio inglese (423). **Livello I**

Tabella III - Efficacia dei test di screening per la sindrome di Down		
Età materna associata a:	Falsi positivi (%) con DR a 85%	IC
Test integrato	1.2	1.0-1.4
Test integrato sierologico Efficacia dei test di screening per la S. di Down	2.7	2.4-3.0
Test combinato	6.1	5.6-6.5
Quadruplo test	6.2	5.8-6.6
Triplo test	9.3	8.8-9.8
Doppio test	13.1	12.5-13.7
Translucenza nucale: - a 10 settimane complete - a 12-13 settimane complete	25.1 20.0	24.0-26.2 18.6-21.4

LEGENDA:

Falsi positivi: la proporzione (in percentuale) di donne con feto non affetto che risultano positive al test.

DR (detection rate): la proporzione (in percentuale) di donne con feto affetto che risultano positive al test (sensibilità).

IC: intervallo di confidenza al 95%.

Tratto da: Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening or Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7. (422)

Raccomandazioni

dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza uno screening con un test che comporta uno standard di detection rate del 60% circa, ed un tasso di falsi positivi inferiore al 5% secondo il seguente schema:

1. Da 11 a 14 settimane:
 - Translucenza nucale
 - Duo test (β HCG-PAPP-A)
 - Test combinato (NT- β HCG - PAPP-A)
2. Da 14 a 20 settimane:
 - Tri-test
 - Quadruplo-test

B

3. Da 11 a 14 settimane e da 14 a 20:

- Test integrato (NT, PAPP-A+ BHCG, AFP, Ue3, inibina A)
- Test integrato solo sierologico (PAPP-A, BHCG, AFP, Ue3, inibina A)

TECNICHE DI SCREENING DIRETTE

Comprendono:

- **Villocentesi**
- **Amniocentesi**
- **Funicolocentesi / Cordocentesi**
- **Embrioscopia / Fetoscopia**

Le tecniche invasive devono essere consigliate alle donne che presentano un rischio più alto della media di anomalie cromosomiche o di malattie geniche.

Le **indicazioni agli esami** sono:

- Età materna superiore a 35 anni
- Un figlio precedente affetto da anomalia cromosomica
- Genitore portatore di riarrangiamento strutturale dei cromosomi o familiarità per malattie genetiche
- Diagnosi di sesso per malattie legate al cromosoma X
- Familiarità per malattie congenite del metabolismo
- Anomalie strutturali del feto all'esame ecografico
- Test di screening positivo

Alcuni risultati possono essere ottenuti da una o più tecniche: ad esempio il cariotipo fetale si può studiare attraverso l'amniocentesi, la villocentesi o la funicolocentesi.

Amniocentesi

L'**amniocentesi** è una tecnica invasiva che si esegue sotto guida ecografica continua dopo la 14a settimana di gravidanza per prelevare per via trans-addominale 15/25 cc di liquido amniotico.

L'amniocentesi permette di effettuare diagnosi di anomalie cromosomiche, usando colture di amniociti o indagini biochimiche (diagnosi di errori congeniti del metabolismo), dosaggio dell'alfafetoproteina (difetti del tubo neurale), analisi del DNA (preferibile la villocentesi perché occorre una notevole quantità di liquido amniotico).

Rischi e complicanze: un solo RCT su 4606 donne <35 anni ha rilevato

una percentuale di morti fetali (1,7% contro 0,7%) superiore nelle donne sottoposte ad amniocentesi rispetto al gruppo di controllo (RR 2,3) (424).

Livello I.

1. *Infezione*: Il rischio di infezione dopo amniocentesi è stimato da 1 a 2 ogni 3000 procedure (425). **Livello I** Studi recenti indicano che, nel 10-50% degli aborti dopo amniocentesi si sono riscontrate infezioni di basso grado con incremento del livello di citochine nel liquido amniotico (426-427). **Livello I**

2. *Perdita di liquido amniotico*: si verifica nello 0,8-2% dei casi con un rischio aggiuntivo dell'1% rispetto ai controlli. La perdita si può risolvere spontaneamente nella maggior parte dei casi.

3. *Danni fetali*: Gravi danni fetali sono rari se l'esame è eseguito sotto guida ecografica. Sono stati riportati casi di lesioni cutanee da contatto con l'ago, ma di lieve entità (428-430). **Livello I** In genere si consiglia alla paziente di ridurre le attività fisiche nelle 12 - 24 ore successive l'amniocentesi.

4. *Complicazioni minori*: Complicazioni minori sono rappresentate dalla perdita continua di liquido amniotico, dal sanguinamento, dalla contrattilità uterina. È stato stimato che tali complicazioni si verificano nell'1-5% dei casi e che esse, in genere, si risolvono spontaneamente. In questo caso si consiglia riposo a letto e un monitoraggio ecografico più frequente se la perdita di liquido amniotico dovesse continuare, mentre non è stata evidenziata utilità nell'uso di antibiotici (431-433). **Livello I**

Amniocentesi precoce

Uno studio randomizzato prospettico multicentrico canadese in cui veniva comparata l'amniocentesi precoce (11a-12a sett. + 6 gg.) con quella del 2° trimestre (15a-16a sett. + 6 gg.) ha evidenziato:

1. perdite fetali post procedura, parto pretermine e morti neonatali = 7.6% contro 5.95% ($p = 0.012$);
2. piede equino = 1.3% contro 0.1% ($p = 0.0001$);
3. perdita di liquido amniotico dopo la procedura = 3.7% contro 1.5% ($p = 0.0007$);
4. fallimento dell'esame citogenetico con necessità di ulteriori tecniche invasive = 1.8 contro 0.2% ($p < 0.0001$).

Non è stata segnalata una differenza significativa tra i due gruppi circa l'incidenza di distress respiratorio neonatale o di lussazione dell'anca.

Raccomandazioni:

- L'amniocentesi precoce non sembra essere una tecnica appropriata per la diagnosi prenatale di routine fra l'11a e la 12a sett. + 6 gg di epoca gestazionale.
- L'assenza di rischio dell'amniocentesi ad una età gestazionale di 13-14 settimane non è stata ancora stabilita da trials randomizzati (435).

Livello I

Villocentesi

È la più comune tecnica di diagnosi prenatale invasiva del I trimestre per lo studio del cariotipo fetale e di anomalie molecolari e biochimiche.

La villocentesi (chorionic villus sampling, CVS) si esegue sotto guida ecografia, tra la 10a e l'11a sett. + 6 gg di gestazione mediante prelievo di un campione di tessuto trofoblastico.

Sebbene la procedura sia nata come tecnica transcervicale, oggi si esegue soprattutto per via transaddominale che consente una più precoce epoca di intervento (10 settimane).

La CVS consente di effettuare, come per l'amniocentesi, indagini citogenetiche (anomalie cromosomiche e di sesso per le malattie legate al cromosoma X), indagini biochimiche e analisi del DNA (indagine di elezione per questo tipo di esame) soprattutto per la diagnosi di talassemia, distrofia muscolare, fibrosi cistica, emofilia.

Il principale vantaggio della CVS è la precocità del prelievo, che consente di ottenere risultati in minor tempo rispetto all'amniocentesi.

Gli RCT disponibili evidenziano una morte fetale più frequente in caso di CVS vs amniocentesi, ma non in tutti gli studi c'è una differenza significativa (odd ratio 1,33, IC 95%).

Il fattore fondamentale della differenza sembra essere la preparazione dell'operatore.

Un bias sull'attendibilità della CVS, con riscontro di falsi positivi, può essere legato ad una condizione di mosaicismo confinato alla placenta (1-2%). Il mosaicismo confinato alla placenta, cioè la discrepanza tra i cromosomi del tessuto corionico e quello fetale, è un fattore biologico placentare presente nell'1-2% delle gravidanze (436-438).

Nonostante questo risultato sia limitato al solo tessuto placentare, senza coinvolgere il feto, è bene effettuare una amniocentesi per una ulteriore valutazione. Questo incrementa il rischio di complicazioni.

B

C

Il rischio di aborto spontaneo fra donne in età avanzata, dopo che l'ecografia ha confermato una gravidanza vitale a 10 settimane di epoca gestazionale, è del 2-3% senza che la donna si sottoponga a procedura alcuna (439).

La villocentesi aggiunge a questo rischio l'1-2% contro lo 0.5-1.0% dell'amniocentesi (434-440,441).

Il rischio di aborto infine raddoppia nella procedura transcervicale (3-6%) (442-444).

Numerosi studi hanno evidenziato una associazione tra CVS e malformazioni degli arti. Il rischio è maggiore se la villocentesi si esegue prima della 9a settimana (1,6% a 6/7 settimane, 0,1% a 8/9 settimane). Anche la gravità della malformazione è maggiore e correlata alla precocità dell'epoca gestazionale in accordo con la sequenza embriogenetica dello sviluppo degli arti che si conclude a 10 settimane di gestazione. In genere l'incidenza nella popolazione generale di anomalie degli arti è di 9 su 10.000 nati vivi ed 1/3 di queste sono dovute a rotture vascolari come accade appunto nella villocentesi. Il rischio di anomalie degli arti e del volto a seguito di villocentesi è al massimo di 1 su 3000 feti (445-447). Un recente studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità su 200 mila casi di CVS dopo la 10a settimana ha evidenziato che la villocentesi non è associata ad un rischio aumentato di aborto o anomalie fetali (448). **Livello II**

Raccomandazioni

L'esecuzione della CVS non è consigliata prima della 10a settimana di gestazione.

B

9

Criteria di sorveglianza fetale e materna del travaglio, modalità di assistenza al travaglio ed al parto

CRITERI DI SORVEGLIANZA FETALE E MATERNA DEL TRAVAGLIO, MODALITA' DI ASSISTENZA AL TRAVAGLIO ED AL PARTO

INTRODUZIONE

Il travaglio e il parto, pur se eventi di per sé fisiologici, rappresentano dei momenti particolarmente a rischio per il feto, poiché in tali periodi è sottoposto ad uno stress meccanico e biochimico intenso. La gestione di questa delicata fase della gravidanza è influenzata, oggi più che mai, da precise aspettative sociali con conseguente aumento del contenzioso medico-legale: la donna desidera un parto naturale e demedicalizzato, ma, allo stesso tempo, privo di complicanze e, soprattutto, la coppia esige la nascita di un figlio in perfette condizioni. Ciò, ovviamente, non è possibile per molte ragioni di cui una è rappresentata dal fatto che non esistono oggi tecniche diagnostiche affidabili al 100% ed un'altra che il travaglio e il parto rappresentano solo un "momento", ed anche breve, del lungo viaggio che il feto effettua nell'utero materno.

È stato quindi necessario, per l'ostetrico, individuare procedure diagnostiche che permettano di differenziare lo stress "fisiologico" dalla sofferenza fetale, intendendo per **sofferenza i segni dell'incapacità a sopportare il travaglio di parto ed una condizione che potrebbe condurre all'asfissia (ipossia con acidosi metabolica)** (449).

Sebbene il contributo dell'ipossia intrapartum alla morbilità neurologica a lungo termine sia esiguo, (in quanto il danno quasi sempre è avvenuto in epoca prenatale) consentire che il travaglio proceda nonostante l'asfissia può risultare molto pericoloso. Questi sono infatti i soli casi in cui il danno è più facilmente evitabile con un intervento tempestivo ed un rapido espletamento del parto. Tuttavia una sovrastima dell'acidosi fetale può condurre ad un eccessivo interventismo con conseguenti rischi e complicanze a carico della madre (450).

Lo scopo della sorveglianza materno-fetale nel corso del travaglio e del parto è quello di evidenziare, quanto più precocemente possibile, la tendenza al deterioramento delle condizioni fetali, al fine di consentire l'adozione delle misure terapeutiche, mediche o chirurgiche, più idonee al singolo caso e alla specifica situazione ostetrica.

DEFINIZIONI

In considerazione del fatto che le linee guida si riferiscono alle procedure relative al travaglio e al parto fisiologici, appare di fondamentale importanza una chiara definizione della fisiologia di questi eventi.

Si definisce come presuntivamente fisiologico un travaglio di parto insorto spontaneamente in una donna gravida con età gestazionale compresa tra 37 e 41 settimane compiute, gravidanza singola, presentazione di vertice, condizioni cliniche materne normali, anamnesi ostetrica negativa, accrescimento fetale nella norma.

Controllo del benessere fetale

Il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale (FCF) viene considerato una procedura valida per valutare il benessere fetale durante il travaglio. Infatti, in presenza di una sofferenza fetale, in più del 90% dei casi nel tracciato cardiocotografico si possono riscontrare delle alterazioni. Comunque un tracciato cardiocotografico anormale ha scarso valore predittivo di compromissione fetale e rappresenta un falso positivo nella maggioranza dei casi. Inoltre, il riscontro di una FCF non rassicurante non dà indicazioni reali sullo stato di ossigenazione fetale e quindi non è possibile determinare attraverso questa tecnica se il feto sia ben ossigenato, depresso o acidotico.

Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato che esiste una associazione significativa tra alcuni fattori di rischio in gravidanza e la successiva comparsa di esiti neonatali quali paralisi cerebrale, encefalopatia neonatale e morte neonatale. La Task Force dell'ACOG, nella sua relazione, stabilisce dei criteri per definire la causalità tra l'esito neonatale e gli eventi intrapartum riportando che la percentuali di casi di paralisi cerebrale associabili agli eventi intrapartum si aggira intorno al 10% (451). **Livello I**

Il tracciato cardiocotografico può considerarsi la principale tecnica di screening per l'eventuale riscontro di sofferenza fetale ed ipossia durante il travaglio. La presenza di alterazioni (decelerazioni per lo più) e la riduzione della variabilità nelle registrazioni effettuate durante il travaglio possono essere segnale di una sofferenza fetale.

Dal punto di vista clinico all'inizio del travaglio, in gravidanze a basso rischio, una registrazione cardiocotografica (CTG) di 30 minuti è considerata un buon indice di predittività sul successivo andamento del travaglio (452). **Livello II**

Infatti, un CTG non alterato è suggestivo di un travaglio a basso rischio e, in assenza di altre indicazioni, purché il travaglio non si prolunghi troppo nel

tempo, è considerato sufficiente un monitoraggio intermittente (453-454).

Livello I

Un CTG dubbio al momento del ricovero, può indicare un'alta probabilità di successivo sviluppo di sofferenza fetale e suggerire una registrazione CTG ad intervalli più ravvicinati.

Un tracciato di ammissione francamente anormale, può identificare quei feti che sono già in una situazione di sofferenza all'inizio del travaglio. Alcuni autori hanno indicato che i primi 30 minuti del monitoraggio elettronico della FCF riescono ad identificare circa il 50% di tutti i feti per i quali sarà poi necessario un Taglio Cesareo (TC) (452). In questi casi, saranno di notevole utilità nella valutazione della riserva fetale, la determinazione del volume di liquido amniotico (AFI normale >5 cm) e del peso fetale in relazione all'età gestazionale.

Nei feti con riserva emodinamica ridotta, il monitoraggio CTG durante il travaglio dovrebbe essere continuo per consentire un intervento tempestivo (455). **Livello I**

La stessa attenzione dovrebbe essere riservata nel caso in cui venga impiegata l'ossitocina, l'analgesia perdurale, o quando compaia la presenza di meconio a qualunque stadio del travaglio (453-455) **Livello I**

Un trial di recente pubblicazione si è posto l'obiettivo di mettere a confronto all'ingresso in ospedale, in una popolazione a basso rischio, il CTG con l'auscultazione intermittente in relazione ad alcuni esiti, quali la valutazione del pH sul cordone, basso indice di Apgar, encefalopatia ipossico-ischemica, taglio cesareo. La conclusione è stata che non si riscontravano benefici per quanto riguardava l'esito neonatale, né che ci fosse un'incidenza maggiore nell'espletamento del parto per via chirurgica (456).

Molti studi controllati hanno dimostrato che, in donne con un basso o moderato rischio di complicazioni, l'impiego del monitoraggio intermittente ad intervalli regolari nel periodo dilatante del travaglio, rappresenta un metodo affidabile come il monitoraggio continuo (457-459). **Livello I**

Si definisce come **auscultazione intermittente la percezione della FCF ad intervalli di tempo prestabiliti, durante il travaglio**. Tale sorveglianza può essere effettuata con lo stetoscopio di Pinard, con un apparecchio doppler portatile o con il cardiocografo.

Il vantaggio del monitoraggio intermittente è quello di consentire alla gestante una maggiore mobilità.

L'auscultazione intermittente va praticata ogni 15 minuti durante il primo

stadio del travaglio ed ogni 5 minuti durante il secondo stadio. Il BCF deve essere auscultato attentamente almeno 30 secondi prima dell'insorgere della contrazione e per almeno un minuto dopo il cessare della stessa (449-453-458-460). **Livello I**

Si ritiene che, affinché la metodica sia effettuata correttamente sarebbe necessario un rapporto ostetrica-paziente di 1:1.

Le linee guida internazionali relative al monitoraggio durante il travaglio, basate su numerosi trials raccomandano il monitoraggio intermittente per le gravidanze a basso rischio, mentre la cardiocografia viene ritenuta ottimale nelle gravidanze a rischio e nei centri dove non risulta possibile, per motivi organizzativi, effettuare una auscultazione intermittente.

Fattori di rischio che rappresentano una indicazione al monitoraggio continuo		
Fattori Antenatali		Fattori intrapartum
Materni	Fetali	
Ipertensione/preclampsia	Prematurità	Significativo sanguinamento in travaglio
Diabete	Gravidanza post-termine (42 ^a settimana+0giorni)	Iperpiressia in travaglio
Emorragia antepartum	Oligoidramnios*	Analgesia epidurale
Altre patologie materne che influenzino negativamente gli scambi placentari	Rottura prolungata delle membrane ≥ 24 ore	Iperono uterino
Pregresso Taglio cesareo o altra isterotomia	Alterata velocimetria arteria ombelicale	Liquido amniotico tinto di meconio e/o maleodorante
Induzione del travaglio (ossitocina e.v.)	Feto piccolo : • riduzione della crescita* • piccolo costituzionale*	BCF sospetto all'auscultazione
Colestasi	• Isoimmunizzazione • Gravidanza multipla • Presentazione podalica**	Parto pilotato con ossitocina

Modificato da: "La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto" CeVEAS 2003 (461).

*già noto dalle indagini prenatali.

**la presentazione podalica dovrebbe rappresentare una indicazione al taglio cesareo elettivo.

Gli apparecchi cardiotocografici che utilizzano sonde esterne sono i più comuni, meno accurati se confrontati con quelli dotati di sonde interne, ma, nonostante i limiti della tecnica, non esiste metodica migliore per il controllo del benessere fetale in travaglio di parto. Permettono infatti di ottenere una registrazione soddisfacente a fronte di un minimo disagio per la paziente e senza controindicazioni per il feto, non necessitano appunto di applicare elettrodi all'interno dell'utero né di effettuare manovre sullo scalpo fetale.

Nell'interpretare l'andamento del tracciato CTG, com'è ormai noto, bisogna valutare attentamente la presenza o l'assenza di accelerazioni, decelerazioni e anomalie della linea di base. Cambiamenti periodici della FCF sono di frequente riscontro durante il travaglio; questi si verificano in risposta a contrazioni o a movimenti fetali. Le decelerazioni vengono comunemente classificate in precoci, variabili e tardive a seconda del rapporto temporale con la contrazione e della morfologia della decelerazione stessa. In alcune circostanze caratterizzate da ridotto apporto di ossigeno al feto, l'identificazione del tipo di decelerazione può aiutarci a capire quale sia il meccanismo patogenetico responsabile della decelerazione.

Riportiamo di seguito i criteri interpretativi del tracciato CTG in travaglio e le relative misure terapeutiche che possono essere adottate caso per caso.

INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (I STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-464)	INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (II STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-463-465)
Normale/rassicurante/reattivo	Normale/rassicurante/reattivo
<ul style="list-style-type: none"> •Almeno due accelerazioni (>15 battiti per >15 sec.) in 20 minuti. •Frequenza cardiaca di base 110-150 bpm. •Variabilità di base 5-25 bpm. 	<ul style="list-style-type: none"> •Frequenza cardiaca di base 110-150 bpm. •Variabilità di base 5-25 bpm. •Frequenti accelerazioni sia periodiche che diffuse •Presenza di decelerazioni precoci e/o variabili tipiche.
Interpretazione/azione Il feto è ben ossigenato/ nessuna	Interpretazione/azione Il feto è ben ossigenato/ nessuna

INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (I STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-464)	INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (II STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-463-465)
Non rassicurante/dubbio	Non rassicurante/dubbio
<ul style="list-style-type: none"> •FCF di base 150-170 bpm o 100-110 bpm con variabilità di base 5-25 bpm, assenza di decelerazioni • Assenza di accelerazioni per > 40 min •Tracciato silente (variabilità 5 bpm) per > 40 min •Variabilità di base >25 bpm in assenza di accelerazioni •Decelerazioni variabili (>70 bpm, durata<60 sec) •Bradycardia transitoria occasionale (FCF <80 bpm per > 2 min o <100 bpm per >3 min) <p>Interpretazione/azione Continuare CTG, considerare stimolazione vibroacustica (livello III) racc C, misurazione del pH dallo scalpo fetale se la CTG non torna normale entro 1 ora (livello I) racc B/ prepararsi a un parto rapido se il pattern peggiora.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •FCF >150 bpm, persistente con ridotta variabilità di base o tracciato silente con decelerazioni di durata >60 sec •Lieve bradicardia con variabilità di base normale <p>Interpretazione/azione Il feto può trovarsi ai limiti dello scompenso/Prepararsi a un rapido espletamento del parto, se non è imminente accelerarlo (Livello III) racc A</p>

INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (I STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-464)	INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG II STADIO (DEL TRAVAGLIO) (462-463-465)
<p align="center">Patologico</p>	<p align="center">Patologico</p>
<ul style="list-style-type: none"> •Variabilità di base (5 bpm per >90 min •FCF >150 bpm e variabilità di base (5 bpm e/o decelerazioni ripetitive, variabili o tardive •Decelerazioni variabili atipiche (nadir <70 bpm, durata >60 sec) con cambiamenti di morfologia (combinata, diminuzione/aumento della FCF dopo la decelerazione, assenza di variabilità all'interno e recupero lento) •Decelerazioni variabili combinate/bifasiche seguite da bradicardia (FCF <80 per >2 min o <100 per > 3 min), nel contesto di un tracciato non rassicurante •Bradicardia prolungata (FCF <80 per >2 min o <100 per > 3 min) per >10 min. •Tracciato sinusoidale 	<ul style="list-style-type: none"> •FCF di base >150 bpm con variabilità 5-10 bpm e decelerazioni variabili gravi o tardive •Bradicardia progressiva (diminuzione della FCF tra le contrazioni in assenza di variabilità di base) •Bradicardia persistente FCF di base <80 bpm
<p>Interpretazione/azione Considerare il valore del pH dallo scalpo (solo se ciò non ritarda il parto)/ espletare rapidamente il parto livello I racc A</p>	<p>Interpretazione/azione Evidenza di asfissia in corso o imminente/Espletare rapidamente il parto, si può tentare il parto vaginale se il parto non viene ritardato.</p>

Mentre il monitoraggio della FCF risulta preciso nell'indicare il benessere fetale, esso è molto meno accurato nel prevedere una compromissione del feto, poiché anche i pattern di FCF più infausti risultano associati solamente a un'incidenza del 50-60% di depressione neonatale.

La determinazione del pH del sangue, prelevato dal cuoio capelluto fetale (FBS), aumenta la sensibilità del monitoraggio della FCF.

L'FBS, descritta per la prima volta da Saling nel 1962 (466), viene usata per confermare le informazioni acquisite con l'osservazione della FCF e

dovrebbe, quando possibile, essere parte integrante del monitoraggio fetale in travaglio di parto. Infatti, la gestione del travaglio con il solo monitoraggio della FCF può far aumentare il numero dei parti operativi senza miglioramento della morbilità e della mortalità perinatale.

Il microprelievo viene effettuato dopo la rottura delle membrane attraverso un amnioscopio posto a contatto con lo scalpo fetale. Questo viene deterso accuratamente da ogni traccia di liquido amniotico o di altro materiale presente, e viene quindi spruzzato con cloruro di etile, per ottenere la massima arterializzazione del sangue capillare presente a livello cutaneo. La superficie cutanea inquadrata dall'amnioscopio viene poi cosparsa di olio di vaselina, con il duplice scopo di impedire il contatto fra la goccia di sangue e l'aria e di aumentare la tensione superficiale della goccia rendendola più voluminosa ed agevolandone il prelievo. Si praticano quindi con una lancetta alcune piccole incisioni sul cuoio capelluto fetale. Il sangue viene subito aspirato con un tubo capillare in vetro, eparinato in precedenza. Si dovrà porre molta attenzione che non entri aria nel capillare altrimenti il campione non potrà essere utilizzato.

L'emogas-analizzatore valuta il pH, la PO₂, la PCO₂ e L'HCO, l'O₂ sat. e l'eccesso basi. Dal punto di vista clinico i valori più importanti sono il pH e l'eccesso basi che, in associazione con la PCO₂, chiariscono se un basso valore di pH sia dovuto ad acidosi metabolica o respiratoria. Al contrario la PO₂ e la saturazione di ossigeno rivestono poca importanza, poiché il prelievo dallo scalpo è costituito da una miscela in quantità imprecisata di sangue venoso ed arterioso.

Un valore di pH di 7,25 o maggiore può considerarsi "normale"; al contrario un valore inferiore a 7,20 permette di definire una condizione acidotica del feto (467). **Livello II**

Per quanto riguarda valori compresi tra 7,20 e 7,25 è necessario considerarli come indici di potenziale deterioramento delle condizioni del feto e pertanto verificarne la tendenza evolutiva nel tempo, ripetendo il prelievo dopo circa 10-15 minuti.

È opportuno tenere in considerazione che l'asfissia ad insorgenza acuta è meno associata agli esiti neonatali sfavorevoli rispetto all'ipossia intrauterina prolungata (468). L'opinione corrente è che una grave asfissia alla nascita non ha generalmente una prognosi sfavorevole, dato che un'adeguata rianimazione neonatale permette di evitare la maggior parte dei danni cerebrali del neonato, e che la maggior parte dei neonati sopravvissuti all'asfis-

sia non hanno esiti neurologici sfavorevoli. È quindi necessario valutare il valore del pH soprattutto alla luce dell'andamento delle condizioni metaboliche del feto nel tempo e non come valore a sé stante. In sostanza, è possibile che una condizione prolungata di acidosi lieve possa causare danni cerebrali, mentre una condizione acuta di asfissia, di breve durata, sia associata a un buon esito neonatale. Tali osservazioni possono contribuire a spiegare l'apparente mancanza di una stretta correlazione tra valori emogasanalitici alla nascita ed esito neonatale, e soprattutto il dato di una non ridotta incidenza di paralisi cerebrale infantile, malgrado un miglioramento delle tecniche di monitoraggio fetale intrapartum (469).

Il prelievo di sangue fetale non è una misurazione continua, ma riflette il valore del pH al momento del prelievo e di conseguenza va ripetuto almeno una volta dopo breve tempo per determinarne l'evoluitività.

Nel periodo espulsivo, in caso di incertezza sulle condizioni fetali, non è consigliabile effettuare il prelievo di sangue fetale, ma altresì espletare rapidamente il parto.

Il prelievo di sangue dallo scalpo fetale è attualmente la migliore metodica per determinare l'equilibrio acido-base fetale durante il travaglio, ma è una procedura invasiva sia per il feto sia per la madre, il cui consenso dovrebbe essere ottenuto dopo averla informata dettagliatamente riguardo la metodica.

L'esecuzione del prelievo richiede che il personale abbia competenza e familiarità con la metodica e presuppone la disponibilità di uno strumentario apposito, incluso l'emogasanalizzatore, che preferibilmente dovrebbe trovarsi in sala parto. Va ricordato che il FBS è una procedura invasiva che andrebbe effettuata sulla base di precise indicazioni e la cui primaria funzione è quella di aiutare a interpretare un tracciato CTG non rassicurante.

10
**Urgenze nel travaglio
e nel parto**

URGENZE NEL TRAVAGLIO E NEL PARTO

Le urgenze cliniche che si possono presentare al momento del travaglio e del parto hanno caratteristiche tali da non permettere la conduzione di studi randomizzati controllati sul preferibile trattamento.

Il percorso clinico di questi quadri patologici è suggerito quindi dall'esperienza derivata dallo studio della casistica.

Con pochissime eccezioni, i livelli di evidenza sono di grado IV e la forza delle raccomandazioni è per lo più di livello C.

ATTACCO ECLAMPTICO (470-484)

Definizione e clinica.

L'attacco eclamptico è caratterizzato dalla comparsa di convulsioni generalizzate o, più raramente, dall'insorgenza di uno stato di coma, in assenza di altre condizioni neurologiche.

L'attacco convulsivo può essere unico o ripetuto.

Può insorgere durante la gravidanza (in circa il 40% dei casi), durante il travaglio o nelle 24 ore successive al parto.

È patologia tipica del 3° trimestre, ma può manifestarsi anche in epoca precoce (nel 20% dei casi prima della 31a settimana), seguendo nella maggior parte dei casi una sintomatologia di pre-eclampsia.

Comporta una elevata mortalità materna (attorno al 2%) e perinatale (10-23%), che risultano tanto più elevate quanto più bassa è l'età gestazionale. In circa un terzo dei casi, le donne affette presenteranno una complicazione importante (emorragia cerebrale nell'1-2% dei casi, sindrome HELLP nel 3%, CID nel 3%, scompenso renale nel 4%).

Incidenza

L'incidenza viene stimata in circa 4-5 casi per 10.000 nati vivi nei paesi sviluppati, mentre nei paesi in via di sviluppo l'incidenza è superiore e viene riportata con frequenza di 6-100 casi per 10.000 nati vivi.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi non è ben chiarita. Essendo spesso una complicanza evolutiva di un quadro di pre-eclampsia, si è ritenuto che alla base della sintomatologia sia un vasospasmo cerebrale con ischemia locale o una encefalopatia ipertensiva con ipoperfusione ed alterazioni della reattività vascolare.

Diagnosi

La diagnosi viene posta sulla base della comparsa di convulsioni tonico-cloniche di durata in genere non superiore ai 4 minuti, spesso precedute da cefalea, disturbi visivi e dolore epigastrico a barra.

Se non chiaramente preceduto da un quadro clinico di pre-eclampsia, è necessaria una attenta diagnosi differenziale con:

- a) pseudoconvulsioni
 - *sincope*
 - *attacco isterico*
- b) epilessia (grande male)
- c) malattie del sistema nervoso centrale
 - *tumore*
 - *ascesso*
 - *emorragia cerebrale*
 - *trombosi*
 - *malformazioni artero-venose*
 - *rottura di aneurismi*
- d) sintomi cerebrali di malattie sistemiche
 - *feocromocitoma*
 - *uremia*
 - *porpora trombotica trombocitopenica*

Trattamento

Trattamento immediato:

1) Porre la paziente in decubito laterale sinistro ed assicurare la pervietà delle vie aeree.

Evitare la morsicatura della lingua.

Somministrazione di ossigeno.

Se necessario (attacchi ripetuti), considerare l'opportunità di procedere all'intubazione oro-tracheale.

2) Attento controllo dell'equilibrio idrico: non esistono prove sull'utilità di un carico idrico o di trattamento con diuretici. Mantenimento con soluzione di cristalloidi (85 ml/h).

3) Esecuzione di esami ematochimici: emocromo, piastrine, transaminasi, LDH, uricemia e creatinina, assetto coagulativo (fattori di degradazione del fibrinogeno), esame delle urine (valutazione proteinuria) emogasanalisi.

C

Trattamento e profilassi della crisi eclamptica:

1) Somministrazione di MgSO₄ per via endovenosa: 4-6 g in 10 minuti (bolo) e quindi mantenimento con 1-2 g/h e.v. per le successive 24 ore.

N.B. La somministrazione di MgSO₄ i.m. è dolorosa ed è causa di formazione di ascessi (0.5% dei casi).

2) Eventuale ulteriore bolo di MgSO₄ (2 g e.v.) per il persistere delle convulsioni.

3) Controllo del respiro, dei riflessi (patellare), della diuresi. Il magnesio, che viene escreto dal rene, esprime la sua tossicità con riduzione dei riflessi tendinei e depressione respiratoria fino all'arresto. La terapia deve essere quindi controllata con valutazione costante dei riflessi e della frequenza respiratoria, nonché attraverso la diuresi (almeno 100 ml/4 h). Appare opportuno mantenere la magnesiemia a 4-8 mEq/l. L'antidoto è il gluconato di calcio e.v. (1 g in 10 minuti).

4) In pazienti non sensibili al trattamento con MgSO₄ o con crisi ripetute, somministrare diazepam e.v. in dose di 10 mg/h oppure tiopentone e.v. in dose di 50 mg.

Trattamento dell'ipertensione (se P.A. > 160/110 mmHg):

Non esistono evidenze per le quali si possa raccomandare uno specifico trattamento antiipertensivo: la scelta dipende dalle preferenze e dall'esperienza personali.

È comunque da ricordare che l'ipertensione può comportare un peggioramento delle condizioni fetali, per cui è necessario attento monitoraggio (CTG continuo).

1) Somministrazione di methyl dopa e.v. in dose di 1 g (bolo) e quindi continuare con 250-500 mg e.v /6 ore.

2) Somministrazione di nifedipina per os (10 mg) da ripetere ogni 30 minuti fino alla stabilizzazione pressoria.

Considerare il possibile effetto di potenziamento quando associata al MgSO₄.

Parto:

1) Se la crisi eclamptica compare prima del travaglio:

- stabilizzare la situazione (controllo delle crisi, trattamento dell'ipertensione, correzione dell'ipossia);
- quindi eseguire taglio cesareo.

- 2) Se la crisi compare durante il travaglio:
 - stabilizzare la situazione;
 - rapido espletamento del parto:
 - con condizioni permissive: parto vaginale spontaneo o operativo;
 - con condizioni non permissive: taglio cesareo.
- 3) Analgo-anestesia:
 - generale da effettuare preferibilmente in condizioni di estrema urgenza;
 - periferica (preceduta da idratazione) a seconda del quadro clinico e dell'esperienza dell'operatore.
- 4) Attenta sorveglianza nelle 24 ore post-partum ed in caso di mancato o non rapido risveglio, consultare il rianimatore.

DISTACCO DI PLACENTA (485-492)

Definizione e clinica

Distacco prematuro completo o parziale di una placenta normalmente inserita dopo la 20a settimana di gravidanza e prima del secondamento. È la causa più comune in ostetricia di CID (la CID interviene da un 10% ad un 30% dei casi). Altre possibili complicazioni sono lo shock emorragico, la rottura d'utero, l'insufficienza renale e la necrosi ischemica di altri organi (surrene, ipofisi, ecc.).

Comporta una elevata mortalità perinatale (~125‰).

Vi è un'alta frequenza di recidive in gravidanze successive.

Incidenza

Il distacco di placenta si presenta con una frequenza dello 0.45-1.3% di tutte le gravidanze.

Eziologia

I fattori eziologici comprendono:

- a) ipertensione materna (sia gravidanza-indotta che preesistente), in oltre il 40% dei casi;
- b) trauma materno (cadute, incidenti automobilistici, percosse), nel 2-9% dei casi;

- c) uso di oitocici
- d) gravidanza plurima
- e) IUGR
- f) corioamnionite
- g) uso di droghe (cocaina, “crack”), fumo, alcool
- h) PROM
- i) età materna avanzata.

Patofisiologia

Il sanguinamento nella decidua basale causa un distacco della placenta che si ingrandisce per la formazione dell’ematoma. L’afflusso del sangue al feto è compromesso: ne consegue sofferenza o morte fetale. Il sangue retroplacentare può infiltrare ed infarcire il miometrio fino a comprometterne la contrattilità (utero di Couvelaire).

Diagnosi

La diagnosi si basa essenzialmente su:

1) sintomi clinici materni:

- perdita ematica scura dalla vagina (nell’85% dei casi)
- dolore addominale o posteriore; utero dolente e con tono aumentato (70% dei casi)
- ipercontrattilità uterina (35% dei casi)
- innalzamento del fondo uterino
- collasso o segni di shock
- travaglio di parto prematuro (25% dei casi)

2) sintomi clinici fetali:

- tachicardia fetale / bradicardia / perdita di variabilità (60% dei casi)
- morte in utero (15% dei casi).

N.B. Il distacco di placenta, se di grado modesto, può essere del tutto asintomatico, specie nei distacchi posteriori; in particolare, il sanguinamento può mancare fino a che il sangue, facendosi strada tra le membrane e la decidua, non raggiunge il collo uterino o, attraverso la placenta, il compartimento amniotico (liquido ematico).

3) ultrasuoni: tecnica utile per escludere una placenta previa, ma poco sensibile e specifica per la diagnosi di distacco. La possibilità di riconoscere ecograficamente (area sonolucida retroplacentare) un distacco dipende dall’entità dello stesso e dall’esperienza dell’operatore, ma in fase acuta non supera in genere il 25% dei casi.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale nei casi non tipici va posta con la placenta previa, con i traumi addominali, con l'addome acuto (appendicite, torsione di cisti ovarica).

Trattamento

CONTEMPORANEAMENTE:

a) attivare urgenza

b) stabilizzare:

- assicurare una via di perfusione e.v. (somministrare soluzione fisiologica o Ringer lattato);
- assicurare una via di perfusione centrale se segni di shock;
- ossigenare;

c) monitoraggio/laboratorio:

- prova crociata e richiedere almeno n° 4 unità di sangue (G.R. concentrati);
- monitoraggio parametri vitali materni (PA, FC, diuresi, temperatura);
- monitoraggio parametri ematochimici (emocromo completo, coagulazione) e ripetizione su indicazione clinica;
- misurazione fondo uterino;
- monitoraggio fetale (CTG);

d) trattamento in base alla gravità:

- immediato: nei casi gravi con gravidanza a termine (oltre la 37a settimana) in presenza di sofferenza fetale o Morte Endouterina Fetale (MIF) e/o complicazioni materne è indicato l'espletamento immediato del parto.
- di attesa: nelle forme lievi senza compromissione fetale né complicazioni materne con feto pretermine, è possibile un comportamento conservativo con monitoraggio di laboratorio ed ecografico materno e con sorveglianza CTG fetale.

La modalità del parto va individualizzata a seconda dell'età gestazionale, presentazione fetale, gravità del quadro clinico, condizioni ostetriche e complicanze materne.

Quando la via vaginale è possibile, considerare l'amniorexi che, riducendo la pressione endoamniotica, permette di ridurre l'infarcimento ematico del miometrio con il conseguente passaggio di tromboplastina in circolo.

Quando possibile, evitare incisioni chirurgiche (episiotomie o altro).
È necessaria una accurata emostasi.

DISTOCIA DI SPALLA (493-502)

Definizione e clinica

Emergenza ostetrica nella quale la fuoriuscita delle spalle necessita di particolari manovre di assistenza dopo che sono stati effettuati delicati tentativi di trazione della testa verso il basso. Secondo una definizione temporale, viene identificata quando l'intervallo tra fuoriuscita della testa e fuoriuscita del tronco fetale supera i 60 secondi.

È evenienza quasi sempre imprevista ed imprevedibile.

Le complicazioni materne più frequenti sono l'emorragia post-partum (11%) e le lacerazioni del canale del parto.

Più importanti, anche dal punto di vista medico-legale, sono le complicanze neonatali: asfissia, morte e lesioni del plesso brachiale (per l'estrema soggettività della diagnosi l'incidenza riferita varia dal 4 al 40% dei casi). Le lesioni per lo più risolvono nello spazio di un anno, ma nel 10-30% dei casi residua una paralisi permanente (in genere tipo Erb-Duchenne).

Si deve comunque ricordare che paralisi del plesso brachiale possono seguire a parti perfettamente normali e, occasionalmente, a tagli cesarei.

Incidenza

L'incidenza è pari all'1.4-1.6% di tutti i nati. I casi tipici sono facilmente diagnosticabili, ma nei casi meno gravi la diagnosi dipende dal giudizio dell'operatore e quindi l'incidenza è frequentemente sovra- o sottostimata.

Eziologia

È provocata dall'arresto della spalla anteriore sopra il pube e/o dall'arresto della spalla posteriore sopra il promontorio.

Fattori di rischio

Il fattore di rischio principale, proporzionale al peso, è la macrosomia fetale. Altri sono rappresentati da:

- diabete materno (aumento del rischio di circa 6 volte)
- gravidanza protratta (aumento del rischio modesto)

- obesità materna
- multiparità
- distocia di spalla in parti precedenti (aumento del rischio di circa 10 volte).

La distocia di spalla non può essere prevista o prevenuta, dato che non esistono metodi accurati per identificare i feti che andranno incontro a questa complicanza.

Per quanto la macrosomia (con diabete o senza) appaia essere il fattore di rischio più importante, almeno il 50% delle distocie di spalla compare nei feti di peso < 4000 g.

B

Diagnosi

La diagnosi si pone in base alla difficoltà riscontrata nel disimpegno della spalla anteriore, sul prolungamento dell'intervallo di tempo tra l'espulsione della testa fetale e la fuoriuscita del corpo e sulla presenza del segno della tartaruga (retrazione della testa fetale già espulsa contro il perineo materno).

Trattamento

Il trattamento consiste in:

- a) attivare urgenza chiamare tutto il personale a disposizione medico e paramedico
- b) svuotamento vescicale
- c) evitare trazioni eccessive sulla testa-collo
- d) evitare pressioni sul fondo uterino
- e) eventuale episiotomia
- f) manovra di McRoberts: iperflessione e adduzione delle cosce materne
- g) pressione sovrapubica in senso laterale per dislocare la spalla arrestata (manovra di Rubin)
- h) manovre dirette sul feto di rotazione o di disimpegno della spalla posteriore (manovre di Woods e di Jacquemier)

In caso di gravi distocie nelle quali queste manovre risultino inadeguate:

- i) frattura iatrogena della clavicola;
- j) manovra di Zavanelli, consistente nel riposizionamento della testa fetale in vagina con successivo taglio cesareo.

Non vi è evidenza che esista una manovra superiore alle altre per liberare la spalla arrestata e per ridurre le possibilità di danno. Tuttavia, la manovra di McRoberts sembra un approccio iniziale ragionevole.

C

Raccomandazioni

- Il partogramma non fornisce utile indicazione per la evenienza di una distocia di spalla.
- L'induzione del travaglio o un taglio cesareo di elezione per il solo sospetto di macrosomia in una paziente diabetica non riduce la possibilità di una distocia di spalla.
- Tenendo conto che la diagnosi di macrosomia fetale non è precisa, è consigliabile un taglio cesareo profilattico quando il peso fetale stimato è ≥ 5000 g in donne senza diabete o ≥ 4500 g in donne con diabete.
- In caso di una precedente distocia di spalla, dopo una stima del peso fetale ed una valutazione della situazione metabolica, deve essere discussa e concordata con la donna la scelta del parto (vaginale o cesareo).
- Tutti i tempi, le procedure e le manovre eseguite devono essere accuratamente segnalate e descritte nella cartella clinica.

B

C

INVERSIONE UTERINA (503-524)

Definizione e clinica

Inversione a dito di guanto totale o parziale dell'utero con la placenta ancora inserita o dopo il suo distacco. Segue per lo più un travaglio a termine ed occasionalmente può ripresentarsi in gravidanze successive. Se l'inversione è prontamente diagnosticata e si procede immediatamente alla riposizione dell'utero, la prognosi è buona.

Incidenza

L'incidenza va da 1:2000 ad 1:20.000 parti. È più frequente nei paesi poco sviluppati, in conseguenza di una assistenza scorretta al secondamento.

Eziologia

I fattori eziologici comprendono:

- a) inserzione fundica della placenta
- b) placenta accreta
- c) parete uterina sottile e poco tonica a livello dell'inserzione placentare
- d) primiparità.

Nel 40% dei casi l'eziologia è sconosciuta.

Fattori di rischio

Il principale fattore di rischio è una inadeguata e/o intempestiva trazione sul cordone associata comunemente alla manovra di Credè.

Diagnosi

a) Inversione completa: presenza di massa eritematosa a livello dell'introito vulvare o protrudente dalla vulva. La placenta può essersi già distaccata o può essere ancora adesa alla parete uterina. La paziente presenta segni di shock spesso sproporzionati all'entità del sanguinamento. Altre volte l'emorragia è intensa, ed è presente intenso dolore epigastrico. Non si apprezza il fondo uterino alla palpazione addominale.

b) Inversione incompleta: il fondo uterino arriva a livello dell'orificio uterino esterno e la palpazione addominale può evidenziare una invaginazione del fondo uterino. La diagnosi in questi casi è più difficile perché la sintomatologia è meno evidente. La diagnosi differenziale si pone con polipi e/o miomi in espulsione.

Trattamento

CONTEMPORANEAMENTE:

A. *attivare urgenza*

1) stabilizzare:

- assicurare vie di perfusione endovenosa; se sono presenti segni di shock preparare anche una via centrale
- infusione di cristalloidi

2) monitoraggio/laboratorio:

- prova crociata e richiedere n° 4 unità di sangue
- monitoraggio dei parametri vitali (PA, FC, diuresi, temperatura)
- monitoraggio dei parametri ematochimici (emocromo completo, test della coagulazione).

B. *tentativo di riposizionamento manuale per via vaginale:*

- immediato: con le dita a livello della giunzione tra corpo e collo ed il fondo uterino nel palmo, sollevare l'utero in cavità addominale
- con placenta in situ: non rimuovere la placenta ed effettuare il secondamento manuale dopo il riposizionamento
- se il tentativo è efficace: massaggio uterino, uterotonici, antibiotici
- se il tentativo non riesce (probabile anello cervicale) somministrare MgSO₄ 2g e.v. in 5-10 minuti o β -mimetici (se non ipotensione grave, shock o emorragia in atto) e quindi procedere a nuovo tentativo di riposizionamento manuale
- se anche questo tentativo non risulta efficace:
- anestesia generale (se possibile con alotano)
- ultimo tentativo di riposizionamento manuale
- eventuale tentativo con immissione di acqua in vagina (impedendone la fuoriuscita dalla vulva) per sfruttare la pressione idrostatica.

C

B

C

C. opzione chirurgica:

- intervento di Huntington: per via addominale, trazione verso l'alto dei legamenti rotondi e del fondo uterino per riposizione anatomica, eventualmente facilitato da una incisione della parete uterina posteriore
- isterectomia in caso di fallimento delle manovre sopradescritte.

PROLASSO DEL CORDONE

Definizione e clinica

Presenza del cordone ombelicale davanti alla parte presentata con membrane rotte. Quando il funicolo si trova accanto alla parte presentata e può essere apprezzato solo dentro il canale cervicale, si parla di prolasso occulto. Situazione grave per la possibile compressione ed interruzione del flusso ematico e conseguente ipossia fetale. Una buona prognosi fetale è direttamente proporzionale alla velocità di intervento.

Incidenza

L'incidenza è stimata nello 0.3-0.7% dei nati.

Eziologia

I fattori eziologici sono:

- a) presentazioni anomale
- b) gravidanze multiple
- c) rottura delle membrane, spontanea e/o artificiale, prima dell'impegno della parte presentata fetale
- d) polidramnios.

Diagnosi

La diagnosi è posta da:

- 1) funicolo che fuoriesce dalla vulva;
- 2) apprezzamento del funicolo in vagina come massa irregolare fornita di pulsazione diversa da quella materna;
- 3) sospetto in presenza di bradicardia fetale prolungata, specie se immediatamente dopo la rottura spontanea delle membrane o dopo l'amniorexi.

Trattamento

CONTEMPORANEAMENTE:

A. *Attivare urgenza:*

- stabilizzare/organizzare:
- assicurare una via di perfusione e.v.
- somministrare O₂ alla madre
- infondere rapidamente β -mimetici o atosiban
- allertare per eventuale taglio cesareo di urgenza
- nel frattempo:
- porre la donna in posizione genupettorale o in Trendelenburg
- con mano in vagina tenere sollevata la parte presentata al di fuori della pelvi per evitare la compressione del cordone
- in alternativa, al fine di sollevare la parte presentata, si può distendere la vescica introducendovi 500-700 ml di soluzione fisiologica mediante catetere

B. *Parto:*

- non cercare di riposizionare il funicolo
- in condizioni ostetriche estremamente favorevoli (dilatazione completa con vertice profondamente impegnato, importante bradicardia fetale) può essere presa in considerazione la possibilità di un parto operativo vaginale (forcipe)
- taglio cesareo d'urgenza; antibiotico profilassi.

EMBOLIA AMNIOTICA (518-524)

Definizione e clinica

Passaggio rapido di liquido amniotico nel distretto circolatorio materno con embolizzazione elettiva polmonare. Il quadro clinico che ne risulta può essere a/o paucisintomatico, altre volte rapidamente fatale. Avviene per lo più durante il travaglio, talora durante un taglio cesareo o immediatamente dopo il parto.

Comporta una mortalità materna superiore al 60% nelle pazienti sintomatiche ed è la causa del 10-20% di tutte le morti materne (5a causa di morte materna nel Regno Unito, 3a causa in Francia).

In un'alta percentuale (oltre il 50%) le sopravvissute presentano sequele neurologiche.

Incidenza

L'incidenza riferita varia da 1:8.000 ad 1:80.000 parti. L'ampia variazione è in rapporto al difficile riconoscimento delle forme subcliniche, alla inaccuratezza della registrazione delle cause di morte materna ed alla mancanza di validi elementi di diagnosi nelle donne che sopravvivono.

Eziopatogenesi

La patogenesi non è ancora sufficientemente chiarita. Verosimilmente, il passaggio nel circolo materno di vari elementi di origine fetale (cellule, vernice, lanugo, ecc.) comporta una diretta embolizzazione dei vasi polmonari o un vasospasmo legato alla liberazione di mediatori endogeni. L'aumento delle pressioni e delle resistenze polmonari sarebbe la risposta emodinamica iniziale, con insufficienza acuta del cuore destro ed ipossia con possibile morte improvvisa; successivamente, in chi sopravvive, si instaurerebbe un deficit ventricolare sinistro. I mediatori endogeni possono contribuire alle variazioni emodinamiche ed alla coagulopatia da consumo che si instaura costantemente (oltre l'85%) in questi casi. Queste caratteristiche e la possibile diversa risposta materna hanno fatto avvicinare l'embolia da liquido amniotico ad un quadro di anafilassi o di shock settico, sì che è forse oggi preferibile indicarla come "sindrome anafilattoide della gravidanza".

Diagnosi

Fase prodromica:

- agitazione
- dispnea
- ansia, fame d'aria

Sintomi clinici (non esistono sintomi caratteristici):

- tachipnea, ipossia, cianosi;
- insufficienza cardiaca destra, edema polmonare acuto
- emorragia massiva da coagulazione intravascolare disseminata (può essere il primo sintomo)

Diagnosi differenziale:

- distacco di placenta
- rottura di utero
- infarto del miocardio
- embolia polmonare gassosa o trombotica
- shock anafilattico da farmaci.

Trattamento

- 1) mantenere la pressione arteriosa sistolica sopra i 90 mmHg, la pO₂ sopra 60 mmHg e la diuresi oltre i 25 ml/h.
- 2) correggere la discoagulopatia.

Conduzione medica allertando il rianimatore:

- 1) mantenere la ventilazione (O₂) con maschera o con intubazione
- 2) rapida infusione di cristalloidi
- 3) esami di laboratorio: emocromo, test della coagulazione, emogasanalisi
- 4) Rx torace e ECG
- 5) somministrazione di fenilefrina e di dopamina; digitalizzazione rapida
- 6) somministrazione di sangue fresco congelato, di globuli rossi concentrati, di plasma e di piastrine
- 7) se possibile clinicamente, porre un catetere nell'arteria polmonare per il corretto management emodinamico
- 8) aspirazione del sangue per la ricerca di eventuali elementi fetali; (laddove sia disponibile laboratorio attrezzato per la corretta diagnosi della natura dell'embolia)
- 9) se la paziente sopravvive al fatto acuto, la degenza successiva dovrà proseguire in una Unità di Terapia Intensiva.

Conduzione ostetrica:

- 1) estrazione del feto prima possibile (taglio cesareo)
- 2) accurata descrizione del quadro clinico e dei provvedimenti adottati nella cartella clinica
- 3) nei casi venuti a morte richiedere riscontro autoptico, con particolare riguardo al circolo polmonare (ricerca di elementi di origine fetale).

EMORRAGIA POST-PARTUM (525-549)

Definizione e clinica

Si definisce come emorragia post-partum una perdita ematica superiore a 500 ml dopo un parto vaginale o a 1000 ml con un taglio cesareo. È indicata come precoce, se avviene durante o entro 24 h dal parto e tardiva se compare oltre le 24 h dopo il parto.

Da notare che spesso l'entità della perdita ematica che avviene al parto è sottostimata.

È la patologia responsabile di circa il 30% di tutte le morti materne (1a causa dati del 2001).

Incidenza

L'incidenza è stimata nel 3-5% dei parti.

Eziologia

I fattori eziologici comprendono:

- a) atonia uterina
- b) lacerazioni del canale del parto
- c) rottura d'utero
- d) ritenzione placentare
- e) inversione uterina
- f) coagulopatie.

Diagnosi

Si pone per abbondante perdita ematica durante o successivamente al secondamento. La diagnosi è più facilmente effettuabile con l'utilizzazione di routine di sacchetti raccoglitori di sangue.

Da un punto di vista clinico, in genere con una perdita ematica fino a 1000 ml non si hanno modificazioni pressorie e la donna presenta solo palpitazioni e tachicardia; con una perdita tra 1000 e 1500 ml si ha un lieve calo pressorio (80-100 mmHg) con sudorazione e tachicardia. Quando la perdita è tra 1500 e 2000 ml si ha un calo più marcato della pressione con pallore e agitazione; con una perdita superiore ai 2000 ml (oltre il 35% della massa circolante) si ha ipotensione spiccata, collasso, fame d'aria, anuria.

Trattamento

Per perdita di 500-1000 ml di sangue senza segni clinici di shock:

- 1) condotta clinica vigile, monitorizzando pressione, polso, respiro
- 2) assicurare vie di perfusione e.v. e somministrare liquidi (cristalloidi)
- 3) monitoraggio dei parametri ematochimici (emocromo completo, coagulazione)
- 4) prova crociata e richiesta di n. 2 unità di sangue
- 5) trasfondere se emoglobina inferiore a 7g/l
- 6) valutare eventuali fenomeni di emoconcentrazione (rischio di sovrastima del valore dell'emoglobina raffrontare se possibile con valori pre o post partum).

Per perdita di sangue superiore a 1000 ml o in presenza di ogni segno clinico di shock,

C

CONTEMPORANEAMENTE:

A. attivare urgenza

B. stabilizzare:

- assicurare via/e di perfusione e.v.
- testa estesa ed inclinata
- somministrare O₂ con maschera a 8 l/min
- infondere cristalloidi o colloidi (non destrano)
- richiesta di n. 6 unità di sangue
- trasfusione accelerata di sangue con l'utilizzo di cuffie da compressione sulla sacca.

C. monitoraggio/laboratorio:

- monitoraggio parametri vitali materni (pressione, polso, respiro, temperatura, ecc.)
- monitoraggio ematochimico (emocromo completo, coagulazione)
- ECG, pulsiossimetria
- controllo dell'equilibrio idrico; porre catetere vescicole a permanenza.

D. ricercare la causa del sanguinamento e fermare l'emorragia:

- anomalie della coagulazione congenite o acquisite in gravidanza: terapia specifica
- lacerazioni del canale del parto (vulva, vagina, cervice, corpo uterino): visualizzazione, sutura, eventuale drenaggio
- rottura d'utero: vedi linea guida specifica
- inversione uterina: vedi linea guida specifica
- placenta ritenuta in toto o parziale:
rimozione manuale
revisione di cavità
- placenta accreta:
- isterectomia
- atonia uterina (causa più frequente).

C

Terapia medica:

- 1) massaggio fundico
- 2) compressione bimanuale
- 3) oxitocina 10-40 UI/l e.v a dosi scalari a seconda della gravità
- 4) metilergometrina 0.2 mg e.v. e/o i.m.

- 5) PGF₂-alfa (Nalador) e.v. e/o intramiometriale: posologia 1 fl im o 1 fl diluita in 250mg di fisiologica
- 6) misoprostolo (sulprostone) 800-1000 mg per via endoretale
- 7) tamponamento utero-vaginale (facilita la contrazione uterina)

In caso di fallimento della terapia medica.

Terapia chirurgica (TEMPESTIVA!):

- 1) tamponamento con garza (antibiotici !)
- 2) con addome aperto, iniezione intramiometriale diretta di PGF₂-alfa
- 3) legatura bilaterale delle arterie uterine
- 4) legatura bilaterale delle arterie iliache interne (ipogastriche) al di sotto della glutea superiore;
- 5) sutura uterina emostatica (B-Lynch)
- 6) embolizzazione angiografica dell'arteria uterina
- 7) isterectomia totale o subtotale (N.B. non attendere un compromissione irreversibile!)

Profilassi

La somministrazione profilattica di oxitocina (10 UI i.m. o 5 UI e.v. in bolo) dopo la fuoriuscita delle spalle riduce di più del 40% il rischio di emorragia post-partum.

ROTTURA DI UTERO

Definizione e clinica

Soluzione di continuità della muscolatura uterina di diversa entità. Si distingue una rottura incompleta quando è mantenuto integro il rivestimento peritoneale ed una rottura completa, quando interessa la parete uterina in tutto il suo spessore. La rottura che interessa anche organi vicini (vescica) è definita complicata. Infine, quando la rottura incompleta è in sede di pregressa isterotomia e le membrane sono integre, si parla di deiscenza: la sintomatologia in questi casi è generalmente assente.

La rottura completa comporta ripercussioni sulla dinamica contrattile, ma spesso si rende manifesta dopo il parto vaginale, con emorragia e/o shock. Altre volte si verifica durante il travaglio una protrusione del feto in cavità addominale.

Avviene per lo più durante il travaglio, raramente, senza precedente attività contrattile, durante la gravidanza.

Incidenza

L'incidenza della rottura d'utero è in rapporto con la qualità dell'assistenza ostetrica, delle condizioni socio-economiche e della organizzazione sanitaria. Ormai rara nei paesi sviluppati, è evento frequente nei paesi del III e IV mondo. L'incidenza della rottura completa è pertanto variabile tra lo 0.035% e l'1% dei parti. La deiscenza si verifica invece in circa il 2% dei precedenti tagli cesarei.

Fattori di rischio

- isterotomia precedente
- distocia meccanica o dinamica
- presentazioni anomale
- uso scorretto di ossitocici
- manovre ostetriche incongrue

Diagnosi

La diagnosi può essere difficile per una sintomatologia sfumata; altre volte, la sintomatologia è conclamata e drammatica. I sintomi più frequenti sono:

- alterazioni della frequenza cardiaca fetale (sembra essere il segno più precoce)
- agitazione materna
- cessazione delle contrazioni
- dolore
- risalita della parte presentata
- palpazione di parti fetali nell'addome
- emorragia vaginale (può essere modesta, ma accompagnarsi ad emorragia interna)
- ipovolemia e shock.

Trattamento

a) **deiscenza:**

- diagnosi dopo parto vaginale:
- osservazione clinica;
- programmazione taglio cesareo in gravidanza successiva.

N.B. Non è in genere consigliato l'accertamento digitale della cicatrice uterina dopo un parto vaginale in donna già cesarizzata in assenza di sintomi.

- diagnosi in occasione di taglio cesareo ripetuto:
- riparazione.

b) **rottura:**

CONTEMPORANEAMENTE:

A. attivare urgenza

B. stabilizzare:

- assicurare via/e di perfusione e.v.; se segni di shock, anche una via centrale
- monitoraggio parametri vitali materni (pressione, polso, respiro, temperatura)
- controllo equilibrio idrico; catetere a permanenza
- monitoraggio parametri ematochimici (emocromo completo, coagulazione)
- infusione di cristalloidi
- prova crociata e richiesta unità di sangue

C. terapia chirurgica (TEMPESTIVA !):

- lesione longitudinale e/o laterale: isterectomia
- lesione trasversale sul segmento inferiore: isterectomia o riparazione.

Per la stesura delle presenti linee guida sono stati consultati:

- MEDLINE (www.nih.nlm.gov)
- Cochrane Library (www.update-software.com/cochrane)
- American College of Obstetricians and Gynecologists (www.acog.org)
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists (www.rcog.org.uk)
- Canadian Society of Obstetricians and Gynecologists (www.sogc.medical.org/SOGnet/index_e.shtml)
- Scottish Obstetrics Guidelines & Audi

11

**L'induzione del travaglio
nella gravidanza
post termine**

L'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO NELLA GRAVIDANZA POST-TERMINE

OBIETTIVO

Fornire delle **raccomandazioni** per la gestione clinica dell'**induzione del travaglio** nella **gravidanza post termine**.

DEFINIZIONE

La **gravidanza post-termine** è ogni gravidanza la cui durata superi le 42 settimane complete (294 giorni contando a partire dal primo giorno dell'ultima mestruazione o 280 giorni dalla data concezionale).

La sua **incidenza** varia dal **4** al **14%** a seconda delle casistiche (550-554).

DIAGNOSI

Una **precisa datazione della gravidanza è importante nel ridurre le false diagnosi** di gravidanza post-termine e stabilire il momento in cui la gravidanza diviene a rischio (555). **Livello VI**

Pertanto è auspicabile procedere il più precocemente possibile alla prima visita prenatale nel corso della quale deve essere valutato il volume dell'utero e devono essere indagati: 1) il primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale; 2) la regolarità dei cicli mestruali; 3) l'eventuale assunzione di contraccettivi orali nei tre mesi precedenti; 4) la data del concepimento quando nota.

Allo scopo di accertare o confermare l'epoca gestazionale è consigliabile l'esecuzione di un'ecografia ostetrica non oltre le 20 settimane (556).

Livello VI La datazione della gravidanza nel primo trimestre presenta un errore di +/- 1 settimana e nel secondo trimestre di +/- 2 settimane. Le Linee Guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica del 2002 (557) **Livello VI**, raccomandano l'uso dell'ecografia per la datazione della gravidanza nel primo trimestre o nel secondo trimestre qualora non sia disponibile l'ecografia del primo trimestre.

L'**impiego routinario dell'ecografia entro le 20 settimane** di gestazione rispetto al non utilizzo o ad un uso selettivo per specifiche motivazioni riduce significativamente la necessità di ricorrere all'induzione del travaglio per apparente gravidanza post-termine (558). **Livello I**

Raccomandazioni:

Datare correttamente la gravidanza. Allo scopo di ridurre le false diagno-

A

si di gravidanza post-termine, si consiglia la prima visita prenatale il più precocemente possibile per valutare il volume dell'utero, raccogliere l'anamnesi ginecologica e prenatale e programmare un'ecografia ostetrica entro le prime 20 settimane di gestazione.

RISCHI ASSOCIATI ALLA GRAVIDANZA POST-TERMINE

La gravidanza post-termine è associata ad un aumentato rischio di **complicanze perinatali** e **materne** rispetto alla gravidanza a termine.

Il tasso di **mortalità endouterina** aumenta progressivamente con l'avanzare della gravidanza, passando dallo 0.29-0.51 per 1000 gravidanze in corso a 37 settimane, all'1.04-1.27 a 41 settimane, al 2.12-6.3 a 43 settimane (551-553-559-562). **Livello III**

Analogamente il tasso di **mortalità neonatale** e **post-neonatale** aumenta progressivamente dallo 0.34 per 1000 gravidanze in corso a 37 settimane al 3.71 a 43 settimane (553). **Livello III**

La **più alta incidenza di morbilità perinatale** rispetto alle nascite a termine è imputabile ad un aumento del rischio di **sofferenza fetale in travaglio** (RR 1.68; CI 1.62-1.72) (563-564) **Livello III**, di **liquido amniotico tinto di meconio** (30% vs 17%; $p < 0.01$) (554) **Livello III**, di **distocia di spalla** (RR 1.31; CI 1.21-1.42) (facilitata dalla macrosomia fetale) (554) **Livello III** e di **crisi convulsive precoci** (OR 9.76; CI 4.36-21.87).

Sul **versante materno** si assiste, rispetto alle nascite a termine, ad un significativo aumento del rischio di **distocie in travaglio** (RR 1.26; CI 1.23-1.29), di **traumi ostetrici** (RR 1.25; CI 1.20-1.31), di emorragie post-partum (RR 1.03; CI 1.06-1.12) e di **parti operativi** (564) **Livello III**, conseguenti principalmente alla macrosomia fetale (564) **Livello III**.

CONDOTTA CLINICA

Obiettivo

Ridurre l'incidenza di mortalità e morbilità perinatale e le complicanze materne.

La scelta tra una condotta clinica attiva di **induzione** del travaglio di parto e una di **attesa e sorveglianza fetale** è controversa e implica un bilancio tra i rischi connessi alle due procedure. La condotta attiva può comportare una eccessiva medicalizzazione ed il rischio di mancata risposta all'induzione con conseguente aumento dei tagli cesarei. La condotta di attesa può invece

comportare il rischio di compromissione del benessere feto-neonatale e di distocie in travaglio.

L'adozione di una politica di induzione dalle 41 settimane determina, rispetto all'attesa, una significativa riduzione della mortalità perinatale (OR 0.23; CI 0.06-0.90), dell'incidenza di tagli cesarei (OR 0.87; CI 0.77-0.99), di parti strumentali (OR 0.79; CI 0.69-0.90) e di liquido amniotico tinto di meconio (OR 0.64; CI 0.65-0.84) (558). **Livello I**

L'induzione del travaglio prima delle 41 settimane non risulta invece vantaggiosa, in quanto non riduce né la mortalità perinatale né l'incidenza dei tagli cesarei (558).

L'attesa dell'inesco spontaneo del travaglio ("wait and see") è una condotta clinica che privilegia l'evoluzione spontanea della gravidanza, riducendo al minimo l'intervento medico. È talvolta conseguenza di una richiesta della gravida che, seppur informata circa i rischi associati alla gravidanza post-termine, percepisce l'induzione del travaglio come un'ingerenza o una metodica poco gradevole.

È generalmente accettato che la gravidanza post-termine, quando non indotta, sia sottoposta a sorveglianza del benessere fetale, sebbene non esistano evidenze a sostegno di un miglioramento dell'outcome neonatale (555-565). **Livello VI**

Vi sono inoltre incertezze circa la reale efficacia dei test per la valutazione del benessere fetale (566) e non esiste accordo su quale sia il momento più opportuno per iniziare un programma di sorveglianza fetale ante-partum (564-567-568). **Livello II**

Il "Physicians Insurance Annual Report" del 2002 sulla gravidanza post-termine conclude che la valutazione bisettimanale del non-stress test e della quantità di liquido amniotico a partire da 41 settimane rappresenta una strategia raccomandata da molti clinici (568). **Livello VI**

Raccomandazioni:

La scelta della condotta clinica da seguire deve essere presa in accordo con la paziente ed esplicitata nel consenso informato. **B**

Alle donne con gravidanza non complicata l'induzione del travaglio di parto dovrebbe essere proposta dopo le 41 settimane compiute. **A**

Alle donne con gravidanza non complicata che hanno raggiunto le 41 settimane compiute e non gradiscono l'induzione del travaglio, dovrebbe essere proposto un programma di sorveglianza fetale. **B**

TECNICHE DI INDUZIONE

Si distinguono in tecniche di **induzione farmacologica** e **non farmacologica**.

L'**induzione farmacologica** presuppone la somministrazione di sostanze ad azione contratturante sulla muscolatura uterina: ossitocina (OT), prostaglandine (PG), altri preparati (corticosteroidi, olio di ricino, ...).

L'**induzione non farmacologica** ha come razionale la stimolazione della produzione endogena di prostaglandine (PG), e comprende: scollamento delle membrane, amnioressi, stimolazione delle mammelle e dei capezzoli e metodi meccanici (introduzione di spugne, laminarie e dilatatori di gomma nel canale cervicale).

La scelta clinica ed organizzativa al momento di indurre il travaglio di parto deve prendere in considerazione i seguenti elementi:

- 1) reperto ostetrico, ed in particolare lo stato di maturazione del collo dell'utero, comunemente espresso con lo Score di Bishop
- 2) indicazione all'induzione del travaglio
- 3) fattori predittivi di successo con conseguente previsione del tempo necessario all'espletamento del parto
- 4) desiderio della paziente, previo adeguato colloquio informativo circa i rischi e i benefici delle differenti tecniche di induzione
- 5) risorse di personale disponibile

Raccomandazioni:

La scelta della metodica da adottare nell'induzione del travaglio deve essere fatta in base all'indicazione, al reperto ostetrico, al desiderio della paziente e alle risorse di personale disponibile.

B

INDUZIONE FARMACOLOGICA

Ossitocina

L'**ossitocina** (OT) è il farmaco più noto nell'induzione del travaglio, sebbene non esista a tutt'oggi un consenso unanime circa la modalità di impiego ottimale. Presenta un ampio range di infusione sicuro ed efficace, che ha consentito di ottenere risultati soddisfacenti pur utilizzando nella pratica clinica regimi di somministrazione spesso grossolani e non standardizzati. Può essere utilizzata in infusione continua o pulsatile, associata o meno all'amnioressi.

Ossitocina e amnioressi

Gli unici due studi clinici randomizzati sull'induzione del travaglio (OT da sola *vs* OT associata all'amnioressi) in gravide con membrane integre non osservano significative differenze nell'incidenza di tagli cesarei tra le due modalità (569). **Livello II**

Dall'insieme dei dati di confronto tra impiego di OT da sola *vs* PGE₂ in pazienti con membrane integre e non, si può dedurre che in pazienti con membrane integre l'OT dovrebbe essere utilizzata in associazione con l'amnioressi.

L'associazione temporale tra infusione di OT e amnioressi per definirsi tale prevede l'impiego contemporaneo delle due metodiche entro un range di due ore, indipendentemente da quale viene iniziata prima.

Regimi di infusione

Infusione pulsatile. È nata con l'intento di mimare il più possibile ciò che avviene in fisiologia, tenendo conto che durante il travaglio l'OT è secreta in *pulse* ogni 3-5 minuti. Questa metodica, tuttavia, a causa della necessità di pompe di infusione specifiche, è poco utilizzata.

Infusione continua. È il regime più utilizzato, tuttavia i vari protocolli presentano alcune differenze circa la dose (basse o alte dosi) e gli intervalli di incremento della stessa (Tabella I) (570-575). **Livello II**

Tabella I: Caratteristiche di schemi di infusione continua di OT a basse e ad alte dosi ⁽²¹⁻²⁶⁾				
	Dose iniziale (mUI/min)	Intervallo (min)	Dose di incremento	Dose max (mUI/min)
BASSE DOSI	0.5-2	30-60	Dose iniziale o raddoppio	20-32
ALTE DOSI	1-6	15-20	Dose iniziale o raddoppio	30-40

La revisione dei dati presenti in letteratura attuata dal Comitato del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (567) **Livello I** sulle linee-guida dell'induzione del travaglio, indica che:

- 1) i regimi a basse dosi non sono associati ad un aumento dell'intervallo induzione-parto e dell'incidenza di parti operativi, rispetto alle alte dosi;
- 2) i regimi ad alte dosi sono associati ad un aumento di incidenza di parti precipitosi;

3) intervalli di incremento minori di 30 minuti sono associati ad un aumento di ipertonia uterina;

Raccomandazioni

- L'induzione del travaglio di parto con OT, in pazienti con membrane integre, dovrebbe essere associata, quando possibile, all'amnioressi.
- Si consiglia l'impiego di regimi di infusione di OT a basse dosi:
 - dose iniziale: 1-2 mUI/min
 - intervallo di incremento \geq 30 minuti
 - dose massima \leq 20 mUI/min
- Qualora non siano insorte contrazioni regolari dopo l'infusione di 5 UI di OT in 500 ml di soluzione fisiologica, il tentativo di indurre il travaglio di parto andrebbe interrotto. È tuttavia possibile riprendere il trattamento il giorno successivo.
- L'impiego di regimi di infusione di OT ad alte dosi presenta un aumentato rischio di parto precipitoso e di ipertonia uterina.

PGE₂

In Italia la **PGE₂ (Dinoprostone)**, derivato naturale della PGE₂) è presente in commercio sotto forma di gel endocervicale (dose 0.5 mg), gel vaginale (dose 1-2 mg) e di dispositivo vaginale a rilascio controllato (dose 10 mg). L'applicazione di PGE₂ deve essere preceduta da una attenta valutazione della presenza di condizioni permettenti il parto vaginale e dell'assenza di controindicazioni all'uso di tali preparati, quali: presenza di iperattività o ipertonia uterina e alterazioni della frequenza cardiaca fetale. La ditta produttrice include il pregresso taglio cesareo e altri interventi sull'utero tra le controindicazioni all'impiego della PGE₂. Trials clinici osservazionali suggeriscono che la pregressa isterotomia non rappresenta una controindicazione assoluta all'impiego delle PG vaginali. Tuttavia i dati circa la loro sicurezza in tali situazioni sono limitati e il loro impiego deve essere pertanto preceduto da una attenta valutazione delle condizioni cliniche materne.

Tali preparati possono essere utilizzati solo in ambito ospedaliero ed il loro impiego deve essere accompagnato da un attento monitoraggio materno-fetale: attività uterina, frequenza cardiaca fetale e reperto ostetrico.

Il dispositivo a rilascio controllato deve essere rimosso dopo 12 ore o prima, in caso di insorgenza del travaglio e/o rottura spontanea delle membrane. Si raccomanda di non ripetere la somministrazione in quanto non sono

B

stati oggetto di indagine gli effetti derivanti da successive applicazioni.

Gli intervalli di tempo fra somministrazioni ripetute, raccomandati dalle ditte produttrici, sono i seguenti: 1) per il gel endocervicale: 6-12 ore (dose massima: 1,5 mg nelle 24 ore); 2) per il gel vaginale: almeno 6 ore (dose massima: 4 mg).

La **PGE₂ vaginale**, indipendentemente dalla modalità e dose di somministrazione, rispetto al placebo o al non trattamento, determina: 1) un effetto significativo sulla maturazione cervicale entro 12-24 ore; 2) una maggiore probabilità di parto vaginale entro le 24 ore, senza aumentare il rischio di taglio cesareo e di parti strumentali; 3) una minore necessità di aumentare l'attività contrattile con OT.

Non si sono riscontrate differenze nell'outcome neonatale e nell'insorgenza di effetti collaterali materni (476). **Livello I**

PGE₂ vaginale vs endocervicale

Studi randomizzati di confronto tra le due vie di somministrazione, in presenza di reperto cervicale sfavorevole (score di Bishop ≤ 5), indicano un significativo vantaggio della via vaginale in termini di: 1) aumento dello score di Bishop; 2) minor intervallo induzione-parto; 3) parti vaginali entro 24 ore, a parità di tagli cesarei (577-580). **Livello I**

In casi selezionati caratterizzati da condizioni cervicali altamente sfavorevoli (score di Bishop (2), in cui il successo è condizionato dal raggiungimento della maturazione cervicale, è ipotizzabile che l'impiego della PGE₂ per via endocervicale possa essere vantaggioso rispetto alla via vaginale.

PGE₂ dispositivo vaginale a rilascio controllato vs altri preparati

In pazienti con score di Bishop ≤ 5 , l'impiego della PGE₂ sotto forma di dispositivo vaginale a rilascio controllato non sembra presentare vantaggi significativi rispetto al gel vaginale, se non una ridotta necessità di ricorso all'OT per l'incremento dell'attività contrattile (RR 0.55, CI 0.35-0.88) (567). **Livello I**

L'impiego del dispositivo a rilascio controllato è gravato da un lieve aumento del rischio di ipertonia uterina associata ad alterazioni della frequenza cardiaca fetale, che tuttavia non modifica l'incidenza di tagli cesarei (576). **Livello I**

Un'ampia metanalisi conferma che l'impiego della PGE₂ sotto forma di dispositivo a rilascio controllato risulta sovrapponibile alle altre forme di somministrazione di PGE₂ e PGE₁ vaginale in termini di: parto vaginale entro 24 ore dall'applicazione, incidenza di tagli cesarei e di ipertonia uterina con anomalie della frequenza cardiaca fetale (581). **Livello I**

PGE₂ vaginale: confronto fra dosi differenti

L'impiego di PGE₂ vaginale ad alte dosi (≥ 3 mg, gel o dispositivo a rilascio controllato) rispetto alle basse dosi (< 3 mg, gel) non presenta differenze per quanto riguarda il ricorso all'OT, l'incidenza di tagli cesarei e parti strumentali e l'outcome neonatale, ma aumenta il rischio di iperstimolazione uterina associata ad alterazioni della frequenza cardiaca fetale (RR 0.18, CI 0.03-0.99) (576). **Livello I**

Raccomandazioni:

Le aziende produttrici raccomandano:

- PGE₂ vaginale: non superare la dose massima di 4 mg; intervallare le somministrazioni di 6 ore;
- PGE₂ endocervicale: non superare la dose massima di 1.5 mg/24 ore; intervallare le somministrazioni di almeno 6 ore;
- PGE₂ dispositivo vaginale a rilascio controllato: si raccomanda un'unica somministrazione; non utilizzare in caso di membrane rotte;
- è possibile incrementare l'attività contrattile con OT, dopo almeno 6 ore dall'ultima somministrazione di PGE₂ gel o dopo 30 minuti dalla rimozione del dispositivo vaginale a rilascio controllato.

In presenza di un reperto cervicale sfavorevole (score di Bishop ≤ 5) è consigliata l'applicazione di PGE₂ per via vaginale rispetto a quella endocervicale in quanto risulta più vantaggiosa in termini di efficacia ed è meno fastidiosa per la paziente. **A**

La PGE₂ endocervicale può essere indicata in casi selezionati con reperto cervicale altamente sfavorevole (score di Bishop ≤ 2). **B**

L'impiego della PGE₂ sotto forma di dispositivo a rilascio controllato nell'induzione del travaglio di parto risulta sovrapponibile sia in termini di efficacia che di outcome rispetto ad altre formulazioni. **B**

L'impiego di PGE₂ vaginale a basse dosi è consigliabile rispetto alle alte dosi, in quanto a parità di efficacia presenta una minore incidenza di ipertonia uterina con alterazioni della frequenza cardiaca fetale. **A**

Prostaglandina E₂ vs Ossitocina.

Reperto cervicale sfavorevole (≤ 5)

La PGE₂ endocervicale o vaginale rispetto all'OT da sola o associata all'amnioressi determina (567):

- 1) riduzione di mancato espletamento di parto vaginale entro 24 ore (OT vs PGE₂: RR 1.60, CI 1.33-1.92)
- 2) riduzione dei tagli cesarei (OT vs PGE₂: RR 1.34, CI 1.11-1.62)
- 3) nessuna differenza nel gradimento delle pazienti

Reperto cervicale favorevole (≥ 5)

La PGE₂ endocervicale o vaginale rispetto all'OT da sola o associata all'amnioressi determina (567):

- 1) riduzione di mancato espletamento di parto vaginale entro 24 ore (OT vs PGE₂: RR 1.45, CI 1.05-2.01)
- 2) nessuna differenza nell'incidenza di tagli cesarei
- 3) riduzione di pazienti insoddisfatte (OT vs PGE₂: RR 14.19, CI 3.97-50.69).

Membrane integre

La PGE₂ endocervicale o vaginale rispetto all'OT da sola o associata all'amnioressi determina (567):

- 1) riduzione di mancato espletamento di parto vaginale entro 24 ore (OT vs PGE₂: RR 1.42, CI 1.13-1.78)
- 2) riduzione dei tagli cesarei (OT vs PGE₂: RR 1.25, CI 1.04-1.51)
- 3) riduzione di pazienti insoddisfatte (OT vs PGE₂: RR 2.65, CI 1.37-5.13; Test Eterogeneità: p=0.0001).

Membrane rotte

La PGE₂ endocervicale o vaginale rispetto all'OT determina (567):

- 1) riduzione di mancato espletamento di parto vaginale entro 24 ore (OT vs PGE₂: RR 2.21, CI 1.33-3.68)
- 2) nessuna differenza nell'incidenza di tagli cesarei
- 3) aumento di corionamniotiti (PGE₂ vs OT: RR 1.51, CI 1.07-2.12) e tendenza all'incremento di infezioni neonatali (582)
- 4) nessuna differenza nel gradimento delle pazienti.

I dati relativi all'influenza del reperto cervicale sulla scelta del metodo di induzione sono da valutare con cautela a causa dei pochi studi di confronto tra le varie metodiche a parità di score di Bishop.

Non esistono sufficienti dati circa l'influenza della parità sulla scelta del metodo di induzione.

Raccomandazioni

Per l'induzione del travaglio in pazienti con reperto cervicale sfavorevole e/o membrane integre, si consiglia l'impiego della PGE₂ vaginale.

Per l'induzione del travaglio in pazienti con reperto cervicale favorevole e/o membrane rotte, si possono utilizzare indifferentemente la PGE₂ e/o l'OT.

Tuttavia, in presenza di membrane rotte, l'induzione con OT è associata a una minore incidenza di corioamniotiti e a un minore rischio di infezioni neonatali.

A

B

INDUZIONE NON FARMACOLOGICA

Scollamento delle membrane

Lo **scollamento delle membrane** a termine di gravidanza riduce, rispetto al non trattamento, la probabilità di mancata insorgenza del travaglio entro 48 ore (RR 0.77, CI 0.70-0.84) e di mancato espletamento del parto entro una settimana (RR 0.73, CI 0.66-0.80) (583). **Livello I**

Il suo utilizzo routinario dalle 38 settimane in avanti riduce la frequenza di gravidanze post-termine (RR 0.28, CI 0.15-0.50), di gravidanze oltre le 41 settimane (RR 0.62, CI 0.49-0.79) e di ricorso all'induzione farmacologica del travaglio (RR 0.57, CI 0.48-0.68) (583).

Non determina un aumento di tagli cesarei, parti strumentali, liquido amniotico tinto di meconio, rottura pretravaglio delle membrane, necessità di incrementare l'attività contrattile con OT, infezioni materne e neonatali o ricoveri in Unità di Terapia Intensiva Neonatale e mortalità perinatale. La maggior parte delle donne lamenta tuttavia dolore nel corso della procedura (RR 2.52, CI 1.60-3.99), successivo sanguinamento vaginale (RR 1.67, CI 1.03-2.72) e comparsa di contrazioni uterine irregolari senza insorgenza di travaglio (RR 3.20, CI 1.63-6.28) (583).

Tale metodica non può essere considerata un metodo convenzionale di induzione del travaglio in quanto offre risultati meno prevedibili rispetto ad altre metodiche e non è appropriata qualora vi sia la necessità di espletare il parto in tempi brevi.

Raccomandazioni

- Lo scollamento delle membrane appare giustificato, in casi selezionati, prima di procedere ad una induzione convenzionale del travaglio.
- Discutibile è il suo impiego routinario a 38-40 settimane.

C

Amnioressi

L'**amnioressi** è ampiamente utilizzata nell'induzione del travaglio in associazione all'infusione di OT.

Gli unici due studi presenti in letteratura circa l'impiego dell'amnioressi da sola rispetto al non trattamento, all'OT o alla PGE₂, non consentono di trarre conclusioni (584). **Livello I**

Raccomandazioni

- Non si può raccomandare l'impiego dell'amnioressi da sola nell'induzione del travaglio di parto.

C

Metodi meccanici

I **metodi meccanici** consistono nell'introduzione di dispositivi (catetere di Foley o di Atod, Laminaria) nel canale cervicale o nello spazio extra-amniotico. Il meccanismo d'azione consiste nella dilatazione della cervice uterina per via diretta o indiretta, attraverso la stimolazione della sintesi locale di PG e della secrezione di OT.

I vantaggi dei dispositivi meccanici rispetto ai metodi farmacologici sono i costi minimi, la maggiore facilità di conservazione e la riduzione degli effetti collaterali.

Il loro inserimento può tuttavia causare disagi alla paziente.

Essi sono controindicati in presenza di inserzione bassa della placenta.

Gli studi randomizzati presenti in letteratura al riguardo sono caratterizzati da una scarsa numerosità del campione. Inoltre, comprendono solo gravide con condizioni cervicali sfavorevoli (score di Bishop ≤ 5) e membrane integre.

L'impiego dei dispositivi meccanici, considerati globalmente, rispetto alle PG, è associato ad una riduzione del rischio di iperstimolazione uterina con alterazioni della frequenza cardiaca fetale. È inoltre associato ad una significativa riduzione del rischio di taglio cesareo quando confrontato con l'OT (RR 0.55, CI 0.33-0.91) (585).

Raccomandazioni

- Non vi sono evidenze sufficienti che supportino l'impiego dei metodi meccanici rispetto ai metodi farmacologici nell'induzione del travaglio di parto.

C

Stimolazione delle mammelle e dei capezzoli

La **stimolazione delle mammelle e dei capezzoli** è stata storicamente impiegata per indurre o incrementare l'attività contrattile uterina.

A causa della esiguità di dati circa la sua efficacia, non si consiglia l'utilizzo della stimolazione delle mammelle e dei capezzoli per l'induzione del travaglio (586).

Raccomandazioni

Non si consiglia l'impiego della stimolazione dei capezzoli nell'induzione del travaglio. E

Agopuntura

L'**agopuntura** in campo ostetrico può essere impiegata nell'induzione del travaglio o nella gestione del travaglio insorto spontaneamente (potenziando la dinamica uterina, modulando la percezione del dolore e riducendo il rischio di atonia nel corso del secondamento).

I limitati studi osservazionali e randomizzati non consentono di trarre conclusioni circa la sua reale efficacia.

Il suo impiego in travaglio risulta tuttavia sicuro e privo di effetti teratogeni (587).

Raccomandazioni

L'impiego dell'agopuntura nell'induzione del travaglio necessita di essere validato da evidenze scientifiche. C

Altri metodi non farmacologici

Per quanto riguarda altri metodi non farmacologici, come i clisteri e i bagni caldi, non è possibile trarre conclusione perchè non sono stati oggetto di studi randomizzati.

L'ASSISTENZA NELL'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO

Figura centrale per la gestione della “care” nell'assistenza alla nascita è l'ostetrica/o.

La stesura di linee guida inerenti la “care” della persone assistite in ambito ostetrico risente di un importante problema metodologico derivante dalla

limitata disponibilità in letteratura di prove di buon livello e soprattutto dalla pressoché totale assenza di prove prodotte dalla ricerca italiana su questi aspetti specifici.

In questo settore la ricerca risulta inoltre particolarmente limitata da problemi di ordine bioetico e deontologico.

La maggior parte delle affermazioni contenute in questo capitolo derivano pertanto dall'analisi delle opinioni di esperti autorevoli o sono basate sull'opinione dei membri del gruppo di lavoro, responsabile della stesura del capitolo.

Ove disponibili, sono state riportate le fonti ed i presupposti teorici derivanti da prove di efficacia, con il relativo livello delle prove.

OBIETTIVI ASSISTENZIALI

Concorrere alla predisposizione di un corretto progetto assistenziale

A tal fine, prima di procedere alla induzione del travaglio di parto, è opportuno effettuare una corretta valutazione delle condizioni biologiche e psicologiche dell'unità materno-fetale e del contesto socio-familiare.

Azioni

➔ *Raccolta anamnestica mirata a:*

- Definire le condizioni psicologiche e socio-familiari della persona assistita
- Definire una corretta datazione della gravidanza
- Accertare il profilo di rischio dell'unità materno-fetale al momento della presa in carico
- Verificare se sono stati tentati metodi di induzione non farmacologici (scollamento delle membrane (583), amnioressi (584), stimolazione delle mammelle e dei capezzoli (586), clisteri, purganti oleosi, rapporti sessuali, ecc...).
- Accertare con precisione l'ora della eventuale rottura delle membrane e le caratteristiche del liquido amniotico
- Considerare la relazione materno-fetale anche attraverso la valutazione dei MAF
- Conoscere le modalità di insorgenza del travaglio nelle eventuali precedenti gravidanze
- Accertare l'eventuale allergia a farmaci o presidi utilizzati per l'induzione

➔ *Esame obiettivo mirato a:*

- Verificare le condizioni favorevoli e permettenti il parto spontaneo
- Definire lo stato di maturazione della cervice uterina (Score di Bishop)

Raccomandazioni

- Esprimere con chiarezza i motivi dell'indicazione ad indurre il travaglio.
- Compilare in modo corretto e completo la cartella al fine di consentire la comprensione del caso clinico e del progetto assistenziale.

A

Rendere la donna in grado di effettuare una scelta informata e consapevole sulle modalità, i tempi ed il luogo dell'induzione

Azioni

- Presentare alla persona assistita:
 - i dati epidemiologici e le evidenze scientifiche disponibili sull'induzione del travaglio di parto;
 - la casistica, gli operatori ed i servizi di assistenza presenti nella struttura specifica dove avverrà l'induzione.
- Discutere con la persona assistita il suo profilo di rischio, i vantaggi e gli svantaggi dell'induzione ed estendere la discussione anche ad eventuali "persone risorsa" indicate dalla donna, sottolineando anche gli aspetti non evidenti.

Raccomandazioni

Alla donna dovrebbero essere fornite informazioni basate su prove di efficacia, ove disponibili, in grado di renderla capace di prendere decisioni sul metodo di assistenza. Le scelte della donna devono essere considerate parte integrante nel processo assistenziale.

B

Predisporre l'organizzazione del piano di assistenza per l'unità materno fetale sottoposta ad induzione del travaglio

Azioni

- Scegliere il momento più appropriato per procedere all'induzione tenendo conto dei dati clinici e delle condizioni ottimali per l'erogazione dell'assistenza, alla luce dei nomogrammi di "risposta all'induzione".
- Individuare il luogo dove procedere all'induzione tenendo conto che essa deve sempre avvenire in una struttura ospedaliera e che il travaglio ed il periodo espulsivo dovrebbero avvenire nello stesso locale (stanza per travaglio/parto/post-partum), idoneamente attrezzato per garantire comfort, privacy e gestione delle emergenze.
- Predisporre una organizzazione del lavoro che consenta possibilmente un'assistenza ostetrica "one to one", soprattutto all'avvio del travaglio in fase attiva (588).
- Promuovere modelli di assistenza basati sulla "continuità assistenziale".
- Predisporre un piano per la gestione delle emergenze.

Raccomandazioni

L'organizzazione di un piano di assistenza per l'induzione del travaglio di parto deve tenere conto dei bisogni e della situazione clinica della persona assistita e delle risorse/vincoli presenti nella singola struttura/situazione nella quale avviene il parto.

B

Somministrare correttamente i farmaci (prostaglandine/ossitocina) per l'induzione

Azioni

- Predisporre procedure basate su evidenze scientifiche ove disponibili
- Pianificare i tempi delle somministrazioni farmacologiche
- Predisporre uno strumento di valutazione delle potenziali reazioni avverse correlate alle somministrazioni farmacologiche
- Informare dettagliatamente la persona assistita sulle potenziali reazioni avverse (ipertonia, ipercinesia e tetania uterina)
- Descrivere in modo completo e corretto la somministrazione effettuata nella cartella ostetrica
- Nel caso si utilizzino PG:
 - ricorrere all'ausilio di uno speculum vaginale per la somministrazione di prostaglandine endocervicali
 - concordare con la donna il mantenimento di una posizione confortevole non verticale per il periodo immediatamente successivo alla applicazione di gel vaginale
- Nel caso si utilizzi OT:
 - diluire correttamente l'ossitocina (utilizzando sempre soluzione fisiologica in flaconi da 500 ml)
 - utilizzare pompe da infusione
 - utilizzare un accesso venoso ed un presidio che non limiti la libertà di movimento della donna
- Segnalare nella cartella ostetrica con chiarezza da chi, come e quando è stato somministrato il farmaco.

Raccomandazioni

Somministrare correttamente i farmaci secondo procedure basate su evidenze scientifiche, pianificarne i tempi di somministrazione e predisporre strumenti di valutazione delle potenziali reazioni avverse.

A

Gestire i problemi potenziali correlati al travaglio indotto attraverso protocolli basati su evidenze scientifiche, ove disponibili, in linea con le “raccomandazioni OMS” (589)

Azioni

- Scegliere le migliori strategie di gestione del dolore modulando gradualmente le azioni di assistenza: cura del supporto emozionale, cura del supporto ambientale; libera scelta della posizione, libera espressione del dolore, predisposizione e proposta di metodi non farmacologici per il contenimento del dolore e di un'eventuale analgesia farmacologica.
- Predisporre e utilizzare protocolli e strumenti per la valutazione del benessere fetale in travaglio pertinenti alle indicazioni dell'Evidence-Based Obstetrics* (EBO).
- Predisporre ed utilizzare protocolli e strumenti per la valutazione della dinamica uterina che tengano conto degli aspetti soggettivi di percezione riferiti dalla donna e degli aspetti oggettivi (palpazione e tocografia).
- Pianificare una corretta alimentazione solida e liquida in grado di compensare e contenere le potenziali reazioni avverse da somministrazione di PGE₂ (nausea, vomito e diarrea) e gli effetti di un digiuno prolungato.
- Valutare le condizioni dell'alvo.
- Compilare il partogramma.

Raccomandazioni

Utilizzare protocolli di gestione del travaglio indotto basati su evidenze scientifiche; compilare correttamente il partogramma.

A

Ridurre le anomalie del secondamento potenzialmente correlate alla induzione farmacologica del travaglio di parto

Azioni

- Predisporre una sorveglianza “one to one” della donna ed un piano di valutazione dei parametri vitali
- Utilizzare sempre i sacchetti per la raccolta del sangue retroplacentare e segnalare il dato in cartella

Raccomandazioni

Valutare i parametri vitali e l'entità delle perdite ematiche.

A

* Il benessere fetale deve essere controllato prima della somministrazione delle prostaglandine e alla comparsa di una attività contrattile avvertita dalla donna; nella fase attiva del travaglio, in assenza di fattori di rischio, inizialmente il monitoraggio deve essere continuo, poi in presenza di un tracciato rassicurante si può continuare come per la gravidanza a basso rischio.

Nell'induzione con ossitocina il monitoraggio deve essere continuo per il rischio di ipercontrattilità.

RACCOMANDAZIONI

GRAVIDANZA POST-TERMINE

A

Datare correttamente la gravidanza. Allo scopo di ridurre le false diagnosi di gravidanza post-termine si consiglia la prima visita prenatale il più precocemente possibile per valutare il volume dell'utero, raccogliere l'anamnesi ginecologica e prenatale e programmare un'ecografia ostetrica entro le prime 20 settimane di gestazione.

A

Alle donne con gravidanza non complicata l'induzione del travaglio di parto dovrebbe essere proposta dopo le 41 settimane compiute.

L'adozione di tale politica determina una significativa riduzione della mortalità perinatale e dell'incidenza di tagli cesarei e di liquido amniotico tinto di meconio.

Una politica di induzione del travaglio prima delle 41 settimane non risulta invece vantaggiosa, in quanto non riduce né la mortalità perinatale né l'incidenza dei tagli cesarei.

B

Alle donne con gravidanza non complicata, che hanno raggiunto le 41 settimane compiute e non gradiscono l'induzione del travaglio, dovrebbe essere proposto un programma di sorveglianza fetale.

La sorveglianza fetale dovrebbe consistere almeno nella valutazione bisettimanale del non-stress test e della quantità di liquido amniotico.

B

Discutere con la gestante la scelta della condotta clinica ed esplicitarla nel consenso informato.

Questo deve riportare in modo comprensibile i rischi ed i benefici, nel caso specifico, di una politica di attesa dell'innesco spontaneo del travaglio rispetto ad una di induzione. Tale documento deve essere corredato di dati epidemiologici e della casistica del reparto relativa all'induzione nella specifica indicazione.

TECNICHE DI INDUZIONE

B

Lo scollamento delle membrane appare giustificato, in casi selezionati, prima di procedere ad una induzione convenzionale del travaglio. Discutibile è il suo impiego routinario a 38-40 settimane.

A

Per l'induzione del travaglio:

- in gravide con Score di Bishop sfavorevole (≤ 5) e/o membrane integre, si consiglia l'impiego della PGE2 vaginale; la PGE2 endocervicale può essere indicata in casi selezionati con Score di Bishop altamente sfavorevole.

In questi casi l'impiego della PGE2 è associato ad un maggior gradimento delle pazienti rispetto all'OT.

- in gravide con score di Bishop favorevole (> 5) e/o membrane rotte si possono utilizzare indifferentemente la PGE2 o l'OT.

In presenza di membrane rotte l'induzione con OT è associata ad una minore incidenza di corioamniotiti e ad un minore rischio di infezioni neonatali.

B

L'induzione del travaglio con OT, in pazienti con membrane integre, dovrebbe essere associata, quando possibile, all'amnioressi.

B

Si consiglia l'impiego di regimi di infusione di OT a basse dosi allo scopo di ridurre il rischio di ipertonia uterina:

- dose iniziale: 1-2 mUI/min
- dose di incremento: dose iniziale o raddoppio
- intervallo di incremento: ≥ 30 min

Le ditte produttrici raccomandano di non superare la dose massima di 20 mUI/min.

B

Le aziende produttrici raccomandano:

- PGE2 vaginale: non superare la dose massima di 4 mg; intervallare le somministrazioni di 6 ore;
- PGE2 endocervicale: non superare la dose massima di 1.5 mg/24 ore; intervallare le somministrazioni di almeno 6 ore;
- PGE2 dispositivo vaginale a rilascio controllato: si raccomanda una unica somministrazione; non utilizzare in caso di membrane rotte;
- è possibile incrementare l'attività contrattile con OT, dopo almeno 6 ore dall'ultima somministrazione di PGE2 gel o dopo 30 minuti dalla rimozione del dispositivo vaginale a rilascio controllato.

ASSISTENZA

B

Alla donna dovrebbero essere fornite informazioni basate su prove di efficacia, ove disponibili, in grado di renderla capace di prendere decisioni sul metodo di assistenza. Le scelte della donna devono essere considerate parte integrante nel processo assistenziale.

B

L'organizzazione di un piano di assistenza per l'induzione del travaglio di parto deve tenere conto dei bisogni e della situazione clinica della persona assistita e delle risorse/vincoli presenti nella singola struttura/situazione nella quale avviene il parto.

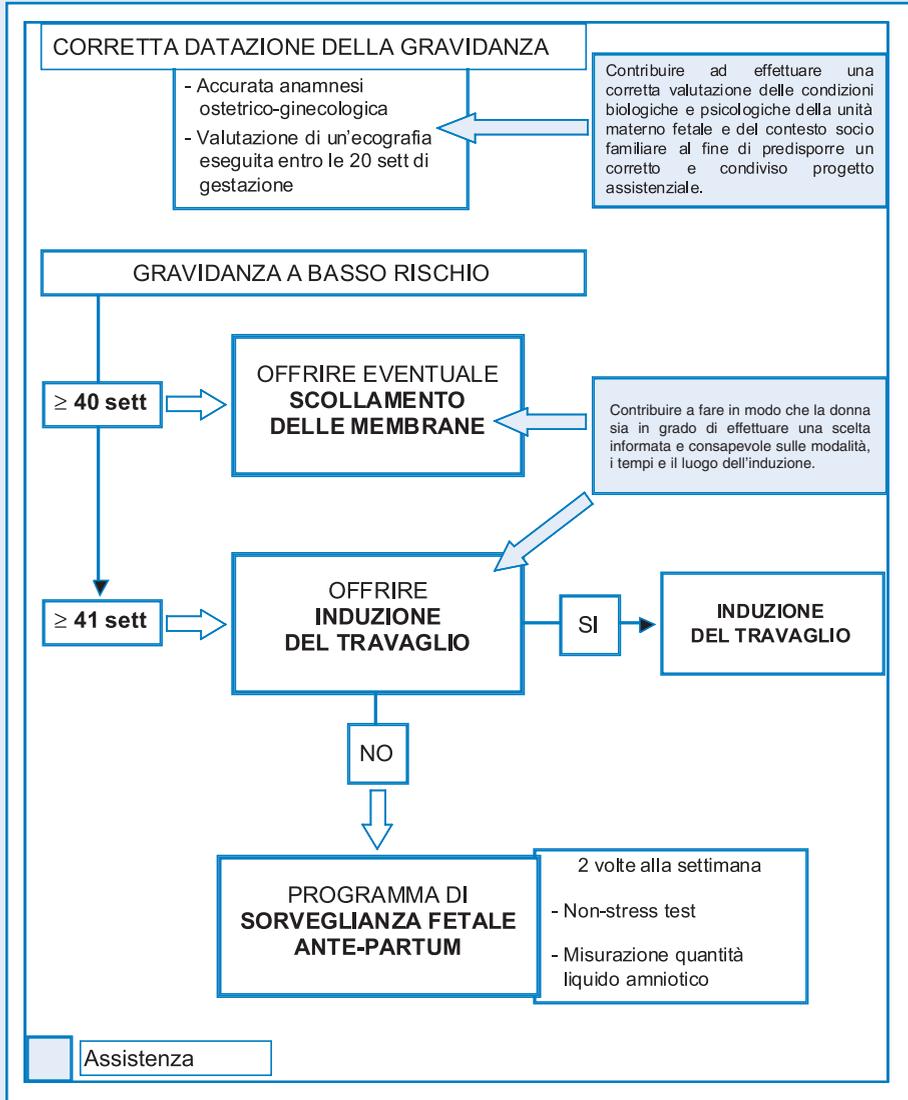
A

Esprimere con chiarezza i motivi dell'indicazione ad indurre il travaglio.
Compilare in modo corretto e completo la cartella al fine di consentire la comprensione del caso clinico e del progetto assistenziale.

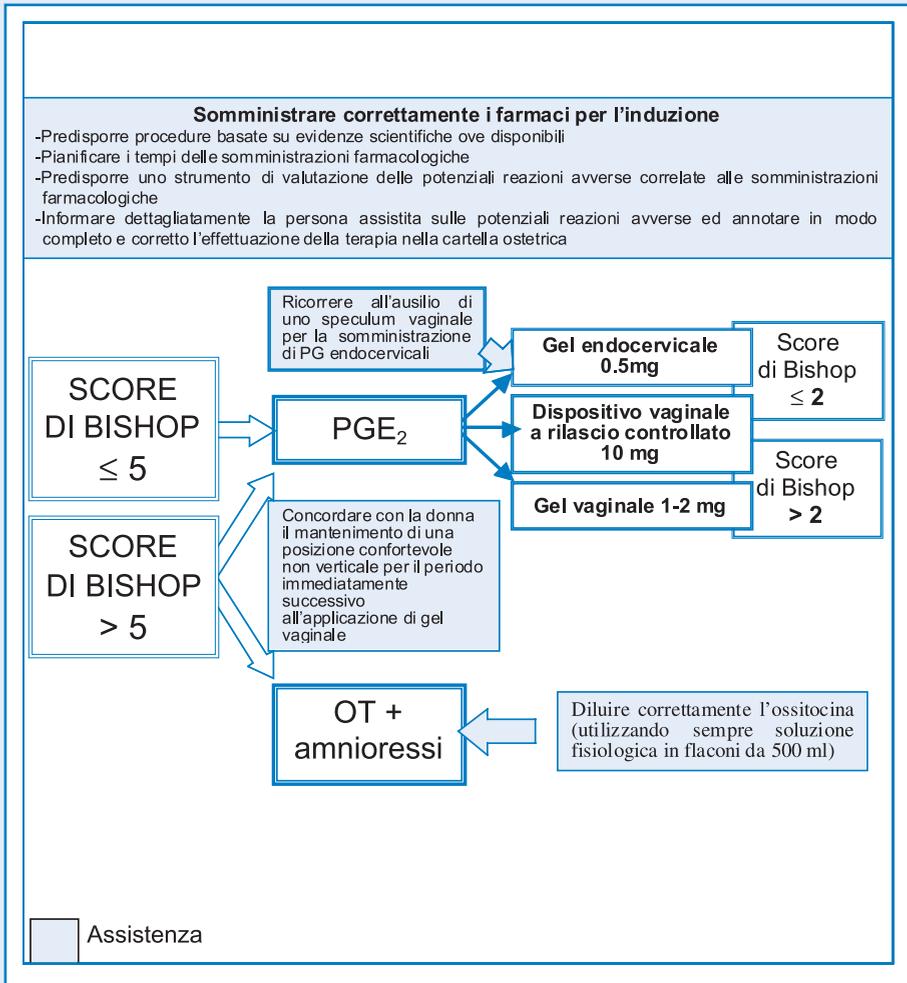
A

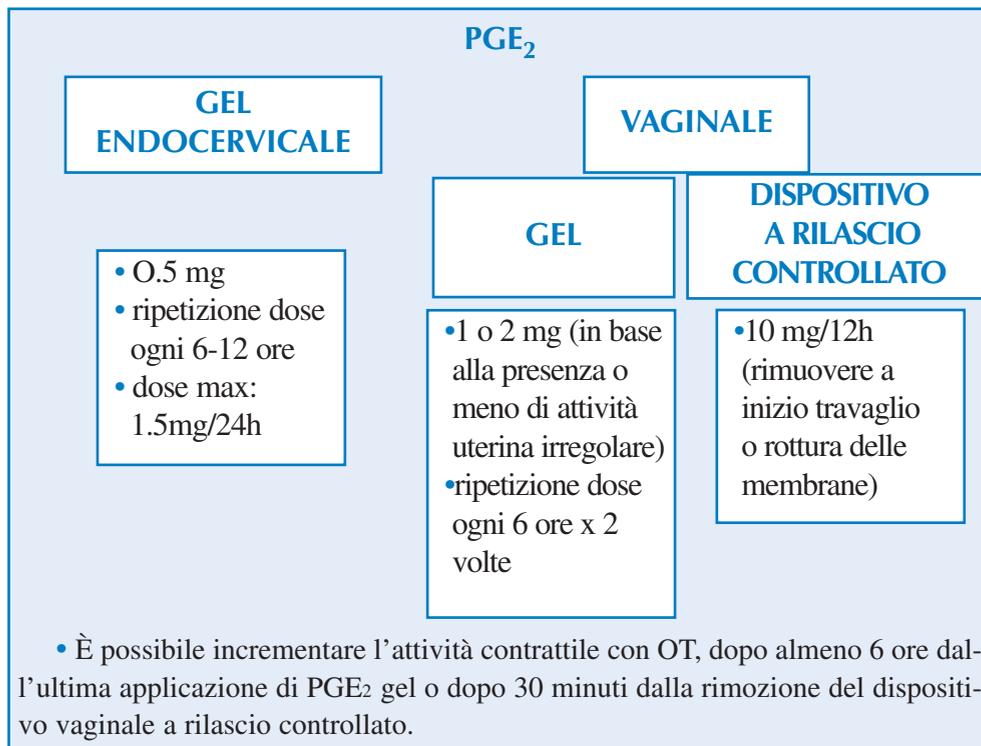
Somministrare correttamente i farmaci secondo procedure basate su evidenze scientifiche, pianificarne i tempi di somministrazione e predisporre strumenti di valutazione delle potenziali reazioni avverse.

INDUZIONE DEL TRAVAGLIO



MODALITA' DI INDUZIONE DEL TRAVAGLIO





OSSITOCINA

- 5 UI in Soluzione Fisiologica 500 cc
- Basse dosi {
 - dose iniziale: 0.5-2 mUI
 - dose incremento: dose iniziale o raddoppio
 - intervallo di incremento: ≥ 30 min
- Dose max: 20 mUI/min
- Interrompere l'infusione se dopo 5 UI di OT non è presente attività contrattile
- È possibile riprendere l'infusione con OT il giorno successivo

PGE₂ DISPOSITIVO VAGINALE A RILASCIO CONTROLLATO

Esempio di pianificazione della somministrazione farmacologica

Gestire i problemi potenziali correlati al travaglio indotto attraverso protocolli specifici, basati su evidenze scientifiche, ove disponibili, in linea con le "Raccomandazioni OMS".

MEMBRANE INTEGRE e SCORE DI BISHOP ≤ 5

CTG x *minimo 20 min.*

Applicazione di **Dispositivo Vaginale a rilascio controllato**

Rimozione del dispositivo

TRAVAGLIO o ROTTURA MEMBRANE

CTG x 40 - 60 min.

Rimozione del dispositivo e Rivalutazione dopo 12 h

Visita ostetrica
CTG x 20 min.

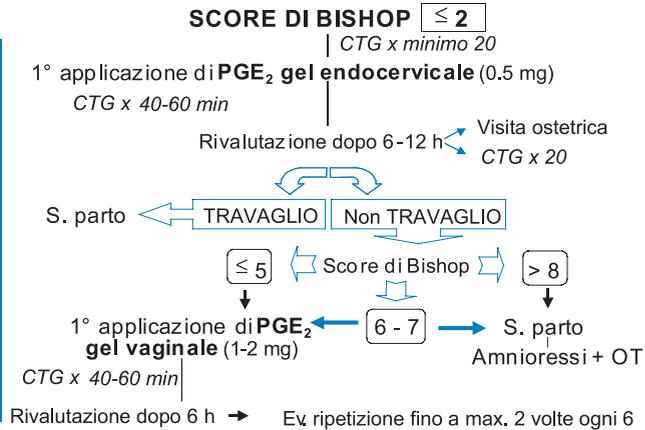
Non TRAVAGLIO

S. parto
Amnioressi + OT

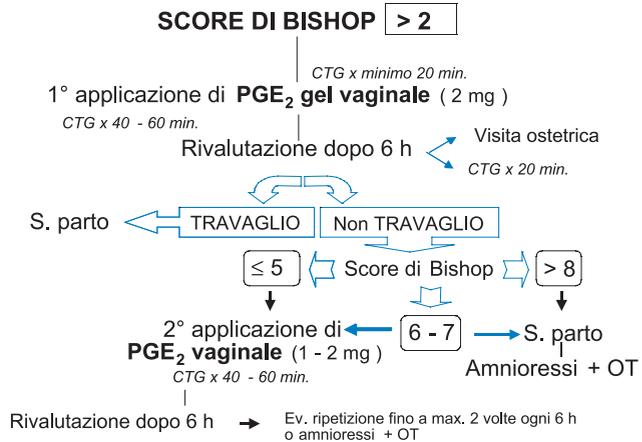
ASSISTENZA

PGE₂ GEL - Esempio di pianificazione della somministrazione farmacologica

Gestire i problemi potenziali correlati al travaglio indotto attraverso protocolli specifici, basati su evidenze scientifiche, ove disponibili, in linea con le "Raccomandazioni OMS".



Gestire i problemi potenziali correlati al travaglio indotto attraverso protocolli specifici, basati su evidenze scientifiche, ove disponibili, in linea con le "Raccomandazioni OMS".



ASSISTENZA

12

**Il controllo del dolore
nel travaglio di parto**

IL CONTROLLO DEL DOLORE NEL TRAVAGLIO DI PARTO

OBIETTIVO

Fornire delle **raccomandazioni** per la gestione clinica del **dolore nel travaglio di parto**. Sono rivolte all'*équipe* che opera in campo ostetrico per facilitare la comunicazione e l'integrazione multidisciplinare tra le diverse figure professionali coinvolte nella scelta del supporto/trattamento più appropriato per le differenti situazioni cliniche/assistenziali.

VALUTAZIONE DEL DOLORE

Il dolore del travaglio di parto è un'esperienza a carattere soggettivo, multidimensionale, individualmente variabile per intensità e qualità. La sua percezione è influenzata da fattori biologici, psicologici, socio-culturali, ambientali e assistenziali.

Per valutare l'intensità del dolore e l'efficacia delle tecniche di analgesia sono utili scale standardizzate che utilizzano rilevazioni verbali (McGill Pain Quantitative Questionnaire -MPQ), visuali (Visual Analogue Scale -VAS) o comportamentali (Present Behavioral Intensity Scale).

Le rilevazioni verbali sono complesse e poco adattabili al travaglio, risentono dei processi di elaborazione del dolore in base all'esperienza personale, sebbene consentano di caratterizzarne la qualità.

La VAS è una metodica semplice, molto diffusa in campo ostetrico, che valuta l'intensità del dolore tramite la visualizzazione di una scala rettilinea di 100 mm che ha come estremi da una parte "nessun dolore" e dall'altra il "massimo dolore possibile". Risente del vissuto personale della donna nell'individuare il massimo dolore possibile e riduce un'esperienza complessa e multidimensionale come il dolore del travaglio ad una singola misurazione quantitativa.

La Present Behavioral Intensity Scale misura il dolore, valutato da un medico o da un'ostetrica, tramite l'osservazione di parametri comportamentali (frequenza respiratoria, risposta motoria e agitazione). L'intensità del dolore rilevata dal personale assistente di solito è inferiore a quella riferita dalla donna assistita.

ANALGESIA NON FARMACOLOGICA

Le strategie e le tecniche non farmacologiche per controllare il dolore in travaglio, per le quali sono presenti prove di efficacia di diverso livello,

includono:

- la continuità dell'assistenza durante la gravidanza ed il parto
- il rapporto assistenziale ostetrica/donna one-to-one
- misure generali di sollievo e sostegno
- immersione in acqua
- ipnosi
- stimolazione elettrica transcutanea (TENS)
- agopuntura

Per altri approcci come le strategie cognitive (tecniche di respiro, visualizzazioni, vocalizzazioni, musica, preghiera, etc.) i dati presenti in letteratura sono limitati e basati prevalentemente sulle sensazioni soggettive delle donne.

CONTINUITÀ ASSISTENZIALE

È caratterizzata dall'utilizzo di modelli di assistenza basati sulla condivisione della medesima filosofia da parte degli operatori e/o sull'utilizzo di protocolli comuni e/o su un'organizzazione di servizi in continuità e/o su un gruppo di stessi operatori che offrono assistenza, durante tutto il percorso nascita.

Il modello **basato sulla continuità assistenziale**, se confrontato con un modello di assistenza convenzionale, dimostra vantaggi significativi in termini di (591-593) **Livello I**:

- minor ricorso a farmaci analgesici e antidolorifici in travaglio
- maggiore probabilità di avere un parto vaginale spontaneo
- minore possibilità di essere sottoposti ad interventi medici (uso di ossitocina, episiotomia)
- minore incidenza di neonati con indice di APGAR < 7 a 5 min
- riduzione del numero di neonati che necessitano di rianimazione
- maggiore soddisfazione materna.

APPROCCIO ONE-TO-ONE

Un modello assistenziale **one-to-one** basato sulla continuità di assistenza durante la gravidanza, il travaglio, il parto ed il post-partum da parte della stessa ostetrica/ostetriche(594-595) **Livello II**, se confrontato con un modello di assistenza convenzionale, dimostra di ridurre significativamente:

- l'utilizzo di analgesia epidurale
- il tasso di episiotomie e di lacerazioni perineali

Circa l'incidenza di tagli cesarei e parti vaginali strumentali i dati della letteratura sono discordanti. Alcuni autori non rilevano alcuna differenza significativa (594) **Livello II**, altri autori (595) **Livello II** riportano una significativa riduzione.

SOSTEGNO EMOTIVO

Rispetto al modello convenzionale di assistenza la presenza di una persona, con specifica preparazione, che fornisca sostegno emotivo in travaglio riduce significativamente (592,593-596-598) **Livello I-II**:

- il ricorso a trattamenti farmacologici per la riduzione del dolore
- i parti operativi vaginali
- il numero dei tagli cesarei
- il numero di donne che riferiscono una esperienza negativa della nascita.

MISURE GENERALI DI SOLLIEVO

Tra gli interventi generali di sollievo dal dolore che si sono mostrati efficaci nel ridurre la richiesta o la prescrizione di analgesici vi sono:

- l'utilizzo della posizione eretta o laterale versus la posizione supina o litotomica in travaglio e l'utilizzo di uno sgabello da parto e/o della posizione accovacciata versus la posizione supina in periodo espulsivo (599-601). **Livello II**
- l'utilizzo di un ambiente travaglio/parto familiare versus un ambiente istituzionale convenzionale (602). **Livello II**

Benché non esistano dati scientifici sicuri a confermare i vantaggi del tocco e del massaggio anche “non professionali”, gli operatori e le altre persone di supporto devono essere incoraggiati ad usarli, se la donna lo desidera (603). **Livello IV**

Raccomandazioni

L'organizzazione di un'assistenza basata sulla continuità, sul rapporto one to one, sul sostegno emotivo e sulle misure generali di sollievo si è dimostrata efficace nel controllo del dolore in travaglio. L'adozione di tali principi, ove possibile, è fortemente raccomandato.

IMMERSIONE IN ACQUA

Dai pochi studi randomizzati presenti in letteratura sull'utilizzo dell'immersione in acqua, non si rilevano con tale metodica significativi benefici o rischi materni e feto-neonatali (604) **Livello II** in confronto alle metodiche

convenzionali. È segnalata una tendenza alla riduzione dell'impiego di analgesici e una significativa riduzione del ricorso all'analgesia peridurale e all'ossitocina quando l'immersione avviene oltre i 5 centimetri di dilatazione (605). **Livello II**

Un recente trial tuttavia evidenzia un ricorso a manovre rianimatorie neonatali significativamente maggiore nel gruppo immersione (606). **Livello IV**

Quando impiegata a scopo analgesico, è prudente utilizzarla a travaglio attivo, a membrane integre, a una temperatura dell'acqua prossima a quella corporea e per una durata non superiore alle due ore.

Raccomandazioni

- L'impiego dell'immersione in acqua nel controllo del dolore in travaglio può essere utile.
- Non esistono in letteratura dati sufficienti per stabilirne l'efficacia analgesica e la sicurezza. Il suo impiego deve essere attento in quanto non è possibile escludere effetti sull'esito neonatale.

IPNOSI

Il suo impiego nell'analgesia nel travaglio di parto è ancora limitato. I pochi dati presenti in letteratura indicano che le donne trattate con ipnosi non mostrano una significativa riduzione della richiesta di analgesia farmacologica (607). **Livello I**

Viene segnalato un significativo aumento di parti vaginali e una riduzione nell'uso di ossitocina. Non sono stati segnalati effetti avversi sui neonati.

Raccomandazioni

- L'ipnosi nell'analgesia in travaglio necessita di ulteriori validazioni.

STIMOLAZIONE ELETTRICA TRANSCUTANEA (TENS)

È una tecnica maneggevole, non invasiva e quindi presumibilmente priva di effetti collaterali sulla madre e sul feto (608). **Livello I**

I pochi studi randomizzati presenti in letteratura, non rilevano un significativo effetto analgesico (609) **Livello I**, ma una riduzione significativa della necessità di utilizzare altre tecniche di analgesia rispetto ai controlli.

Raccomandazioni

- L'impiego della TENS nel controllo del dolore in travaglio può essere utile.
- Non esistono in letteratura dati sufficienti per stabilirne l'efficacia analgesica.

AGOPUNTURA

I risultati derivanti da un unico studio clinico randomizzato indicano che l'impiego dell'agopuntura per l'analgisia in travaglio, rispetto al non utilizzo, riduce significativamente la richiesta di analgesia peridurale e di analgesici, induce un maggior rilassamento, e non modifica la durata del travaglio. Non viene riportata alcuna significativa variazione di incidenza di parti strumentali, tagli cesarei e uso di ossitocina (610). **Livello I**

L'indice di APGAR neonatale valutato nei due gruppi risulta sovrapponibile.

Raccomandazioni

L'agopuntura nell'analgisia in travaglio può essere utile. La sua efficacia necessita tuttavia di ulteriori validazioni.

C

ANALGESIA FARMACOLOGICA

OPPIOIDI PER VIA PARENTERALE

Gli oppioidi sono i più potenti farmaci per il controllo del dolore ad azione sistemica; vengono somministrati per via endovenosa o intramuscolare, in somministrazioni refratte o continue.

Tuttavia, per l'analgisia in travaglio di parto, non possono essere utilizzati ai dosaggi analgesici convenzionali per i loro potenziali gravi effetti collaterali sulla madre e sul feto. Nella **madre**, se somministrati in fase iniziale di travaglio, possono determinare depressione respiratoria, ipotensione, nausea, prurito e alterazioni della dinamica uterina; nel **feto** possono causare depressione respiratoria grave (611). **Livello I**

Ai dosaggi utilizzabili per l'analgisia in travaglio di parto (Tabella I) hanno un limitato effetto analgesico che si associa a una marcata sedazione (612-614). **Livello I** I valori di VAS in corso di analgesia con oppiacei risultano significativamente più elevati di quelli che si osservano durante l'analgisia peridurale (613-615,616). **Livello I**

Gli effetti sul feto/neonato sono controversi. Alcuni riportano una incidenza significativamente maggiore di basso indice di APGAR (< 7 a 1 e 5 minuti) e di basso pH dell'arteria ombelicale e un ricorso quattro volte superiore al trattamento neonatale con naloxone rispetto all'analgisia peridurale (612). **Livello I** Altri non evidenziano alcuna differenza significativa (613-616). **Livello I**

Se si decide di utilizzare gli oppioidi per via parenterale nell'analgisia del travaglio, bisogna scegliere il tipo di farmaco non soltanto in base al suo

effetto analgesico, ma anche alla sua emivita nel neonato in seguito al passaggio transplacentare (Tabella I).

Tabella I. Caratteristiche dei principali oppioidi utilizzati nell'analgia in travaglio (613-617,618)

Onset time: tempo di inizio dell'effetto analgesico

FARMACI		DOSE	ONSET TIME	EMIVITA NEL NEONATO
MEPERIDINA	<i>i.m.</i>	75-100 mg (max 200 mg)	40 - 50 min.	13 - 23 ore
	<i>e.v.</i>	50-75 mg (max 200 mg)	5 - 10 min.	La normeperidina - metabolita attivo - si ritrova nelle urine del neonato da 2 a 6 gg dopo la nascita
FENTANYL	<i>i.m.</i>	50 - 100 mcg	7 - 8 min.	5 ore
	<i>e.v.</i>	25 - 50 mcg	3 - 5 min.	

Il **fentanyl**, al momento, è l'oppiaceo dotato delle caratteristiche farmacocinetiche più corrispondenti ad un profilo di relativa sicurezza: infatti, rispetto alla meperidina, ha un'emivita neonatale più breve e minori effetti collaterali materni (nausea, vomito e sedazione) (617-619).

Il **remifentanyl**, oppiaceo a rapido onset e ad emivita plasmatica ultrabreve (3 min.), potrebbe rappresentare l'alternativa ideale in quanto viene rapidamente metabolizzato ed eliminato senza effetti collaterali sul neonato. Tuttavia, può causare depressione respiratoria materna. Il suo impiego nell'analgia in travaglio necessita di ulteriori valutazioni (618-620).

Raccomandazioni

Gli oppiacei somministrati per via parenterale nell'analgia in travaglio, a dosi sicure per la madre e per il feto, hanno uno scarso effetto analgesico associato a sedazione. Il loro impiego dovrebbe pertanto essere riservato ai

casi in cui non è possibile praticare, per controindicazioni cliniche specifiche o per motivi organizzativi, altra forma di analgesia farmacologica.

B

FARMACI PER VIA INALATORIA

Vengono utilizzati farmaci anestetici sotto forma di gas o vapori, a concentrazioni subanestetiche. Il più usato nell'analgesia in travaglio è il protossido di azoto (N_2O).

La miscela N_2O/O_2 (40-75%) è utilizzata in autosomministrazione. La sua efficacia analgesica in travaglio non è supportata da evidenze significative (621). **Livello I** Non provoca desaturazione materna, non interferisce sulla progressione del travaglio e non aumenta le perdite ematiche del post-partum.

Non sono stati osservati effetti negativi sul neonato (621).

L'esposizione cronica degli operatori all' N_2O e il rischio di inquinamento ambientale consigliano il suo utilizzo solo in locali muniti di appropriata ventilazione (621).

Raccomandazioni

Il protossido di azoto non è dannoso per la madre e per il feto, ma ha una scarsa efficacia nel controllo del dolore in travaglio. Deve essere impiegato in ambienti dotati di appropriata ventilazione.

D

ANALGESIA LOCO-REGIONALE

Ha lo scopo di ridurre la sensibilità dolorosa nei distretti corporei interessati e comprende metodiche di analgesia mutuata dalle tecniche di anestesia periferica.

Il **blocco anestetico** può essere effettuato a diversi livelli lungo il decorso del nervo e viene definito:

- 1) **periferico** quando è eseguito dopo l'emergenza del nervo dal nevrasse;
- 2) **centrale** quando è eseguito a livello del nevrasse.

BLOCCO PERIFERICO

Blocco paracervicale (utero-sacrale)

Consiste nell'interrompere gli stimoli dolorosi provenienti dall'utero, con una iniezione bilaterale di anestetico locale a livello dei segmenti utero-sacrali.

Induce un'eccellente analgesia nel primo stadio del travaglio, ma non può

essere applicato nel II stadio. Non influenza la progressione del travaglio e la modalità del parto.

Le possibili complicanze materne comprendono: iniezione accidentale intravascolare, neuropatia da lesione diretta del plesso sacrale, ascessi ed ematomi pelvici.

Sul feto causa bradicardia, nella maggior parte dei casi transitoria e di modesta entità, la cui incidenza è controversa a causa dei pochi studi controllati e dello scarso numero di pazienti arruolate (622). **Livello III** È controindicato in presenza di insufficienza utero-placentare e di tracciato cardiotocografico alterato (623). **Livello IV**

Raccomandazioni

- Il blocco paracervicale è una metodica analgesica efficace. Il suo impiego è gravato da complicanze fetali e la sua sicurezza è legata all'esperienza dell'operatore.
- Il suo utilizzo è superato dalla disponibilità di forme di analgesia più flessibili.

D

BLOCCO CENTRALE

Il blocco centrale, a seconda della zona di inoculazione dei farmaci, viene definito:

A. Blocco peridurale continuo: quando i farmaci sono introdotti nello spazio epi/peridurale (spazio virtuale delimitato dalla aracnoide e dalla dura madre in profondità e dalla faccia anteriore dei legamenti gialli più superficialmente), previo posizionamento di un catetere.

B. Blocco subaracnoideo: quando i farmaci sono iniettati, in una singola somministrazione, nello spazio subaracnoideo.

C. Blocco combinato subaracnoideo-epidurale (CSE): è la combinazione delle due tecniche precedenti. L'induzione dell'analgesia si ottiene con la somministrazione di farmaci nello spazio subaracnoideo e il successivo mantenimento con l'iniezione degli stessi nello spazio peridurale, previo posizionamento del catetere.

Indicazioni

1. Richiesta della paziente: in assenza di controindicazioni cliniche, rappresenta indicazione medica sufficiente all'esecuzione del blocco (617);

Livello IV

2. Previsione di un possibile taglio cesareo o parto vaginale strumentale

in corso di travaglio in paziente in cui siano prevedibili difficoltà nella gestione dell'anestesia generale (obesità, anamnesi positiva per difficoltà all'intubazione, ipertermia maligna, ecc.) (624); **Livello IV**

3. Selezionate patologie materne cardiache, polmonari e della gravidanza (preeclampsia, ecc.) (617-624). **Livello IV**

Controindicazioni

• Assolute

1. Rifiuto della paziente
2. Infezione vicino o nel punto di inserzione dell'ago
3. Stato febbrile refrattario a terapia medica o sepsi materna
4. Ipovolemia marcata o emorragia materna
5. Coagulopatie acquisite o congenite
6. Assunzione di farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti. Le linee guida europee per l'utilizzo delle tecniche analgesiche loco-regionali in pazienti che assumano eparina a basso peso molecolare (LMWH) raccomandano l'esecuzione del blocco dopo 12 ore dall'ultima somministrazione, se la paziente riceve un dosaggio profilattico (0,5 mg/Kg) e almeno 24 ore dopo, se riceve un dosaggio terapeutico (1 mg/Kg) (625,626). La terapia antiaggregante deve essere sospesa 8-10 giorni prima dell'esecuzione del blocco.

• Relative

1. Ipertensione endocranica;
 2. Preesistente disturbo neurologico midollare o a carico dei nervi periferici.
- In tali situazioni la decisione va ponderata caso per caso.

La presenza di un tracciato cardiocografico non rassicurante non è di per sé una controindicazione all'analgia peridurale (627).

Raccomandazioni

In assenza di controindicazioni cliniche, la richiesta della donna rappresenta indicazione medica sufficiente all'esecuzione dell'analgia peridurale.

B

Farmaci

I farmaci utilizzati per l'analgia con blocco centrale comprendono gli **anestetici locali** (bupivacaina e la sua forma levogira, levobupivacaina e la ropivacaina) **in associazione agli oppiacei** (fentanyl, sufentanil).

• Anestetici locali

La potenza analgesica degli anestetici locali viene espressa sotto forma di

minima concentrazione necessaria per ottenere l'effetto analgesico nel 50% delle pazienti (MLAC). Sulla base del MLAC, la ropivacaina (628) **Livello II** ha una minore potenza analgesica rispetto alla bupivacaina e alla levobupivacaina, che risultano fra loro sovrapponibili (629). **Livello V**

Un'ampia meta-analisi non rileva tuttavia differenze significative tra ropivacaina e bupivacaina nell'efficacia analgesica, valutata tramite VAS (630,631) **Livello I**, nella modalità del parto e nell'outcome neonatale. Inoltre, la bupivacaina rispetto alla ropivacaina, a parità di dose analgesica, è gravata da una incidenza significativamente più elevata di blocco motorio (630).

- **Oppiacei**

Nel primo stadio del travaglio gli oppiacei aumentano la qualità e la durata dell'analgesia. Ciò fa sì che si possa ridurre la quantità di anestetico locale*, con conseguente minor rischio di blocco motorio e aumentata possibilità di parto spontaneo vaginale rispetto all'impiego del solo anestetico locale.

Il loro impiego è associato ad una significativa comparsa di prurito, mentre non influisce sull'incidenza di nausea, ipotensione, durata del travaglio ed esiti neonatali (632). **Livello I**

Raccomandazioni

- La scelta dell'anestetico locale nell'analgesia da parto con blocco centrale dipende dalle risorse disponibili, dall'esperienza e dalle preferenze dell'anestesista.
- È consigliata l'associazione con l'oppiaceo che consente di aumentare la qualità e la durata dell'effetto analgesico e di ridurre le dosi di anestetico locale, con conseguente minor incidenza di blocco motorio.

Blocco peridurale continuo

Nella donna gravida l'esecuzione della peridurale è più complessa perché le modificazioni fisiologiche indotte dalla gravidanza (edema dei tessuti molli e dei legamenti vertebrali, ridotta flessibilità della colonna dovuta all'utero gravido, scarsa collaborazione della donna in travaglio, dilatazione dei plessi venosi peridurali e aumento della pressione dello spazio peridurale) comportano un maggior rischio di:

- complicanze neurologiche (convulsioni da iniezione intravascolare di farmaci, puntura accidentale di radici nervose, blocco spinale completo)

* Effetto non dose dipendente

- puntura accidentale della dura madre (2%) con conseguente cefalea
- ematoma perimidollare da trattare neurochirurgicamente (624-633).

Livello VI

Tuttavia, se la tecnica è eseguita correttamente, queste complicanze sono estremamente rare (634). **Livello VI**

La **somministrazione** dei farmaci può essere a:

- **boli intermittenti**, eseguiti dalla donna (Patient Controlled Epidural Analgesia - PCEA) o dallo staff per VAS > 4
- **infusione continua** (Continuous Epidural Infusion - CEI)
- **boli intermittenti su una infusione basale continua** con basse dosi.

Tutte e tre le tecniche di infusione hanno un effetto analgesico sovrapponibile. L'infusione a boli è associata ad un consumo significativamente inferiore di anestetico locale con conseguente minor blocco motorio (632,635). **Livello I**

L'esito ostetrico e neonatale, non presenta significative differenze tra le diverse modalità di infusione.

La Task Force and Consultants suggerisce di utilizzare la più bassa concentrazione di anestetico locale in grado di garantire un'adeguata analgesia materna (632). **Livello VI**

Raccomandazioni

- L'analgesia peridurale in travaglio deve essere eseguita da anestesisti con esperienza in campo ostetrico a causa dei maggiori rischi di esecuzione della metodica nella donna gravida. Il suo impiego in travaglio si giustifica solo se accompagnato ad una minima percentuale di complicanze sia materne che fetali.
- La scelta della modalità di somministrazione dell'analgesia peridurale in travaglio dipende dalle risorse disponibili e dall'esperienza dell'anestesista.
- Si consiglia l'impiego delle più basse concentrazioni di anestetico locale in grado di fornire un'adeguata analgesia.

A

“Timing” dell'analgesia peridurale

- Studi osservazionali retrospettivi rilevano un **maggior tasso di tagli cesarei** in nullipare quando l'analgesia peridurale viene somministrata precocemente in relazione alla dilatazione cervicale (< 4 cm), rispetto ad una induzione più tardiva (≥ 4 cm) (636,637). **Livello IV**

I pochi studi randomizzati non confermano questo dato, suggerendo che non ci sono controindicazioni all'induzione precoce dell'analgesia peridura-

le in presenza di una gestione attiva del travaglio; sono tuttavia gravati dalla scarsa numerosità del campione e dalla piccola differenza della dilatazione cervicale (valore medio 4 versus 5 cm) tra i due gruppi (638,639). **Livello II**

- L'induzione precoce non sembra aumentare la **durata del travaglio** (636).

Livello II

Non esistono al momento evidenze certe su quale sia il timing di somministrazione più appropriato. L'ACOG Task Force on Cesarean Delivery Rates raccomanda, quando possibile, di iniziare la somministrazione dell'analgia peridurale nelle nullipare solo quando la dilatazione cervicale ha raggiunto i 4-5 cm (640). **Livello VI**

La decisione di quando iniziare l'analgia peridurale deve comunque essere presa in modo individuale per ciascuna paziente, e deve tenere conto non soltanto della dilatazione cervicale, ma anche di altri fattori come la parità e il grado di sofferenza della partoriente.

Raccomandazioni

Non esistono evidenze certe su quale sia il timing più appropriato di somministrazione dell'analgia peridurale in relazione alla dilatazione cervicale.

L'**analgia peridurale** rispetto alle altre forme di analgia (oppioidi parenterali, analgia inalatoria, blocco cervicale) determina:

- **riduzione significativa del dolore nel 1° stadio** del travaglio (613); **Livello I**
- **aumento significativo della durata del 2° stadio** del travaglio (613).

Per quanto riguarda la **durata del 1° stadio** i risultati sono contraddittori (613-641,642); **Livello I**

- **aumento significativo dell'impiego di ossitocina** (613-642);
- **aumento significativo di iperpiressia** ($\geq 38^\circ$) materna in travaglio, probabilmente conseguente a travagli prolungati (613);
- **aumento significativo dell'incidenza di parti vaginali strumentali** (613-641). Tuttavia, quando l'analgia peridurale viene eseguita solo nel 1° stadio del travaglio questo dato non viene confermato (613);
- **aumento significativo di lacerazioni perineali di III-IV grado** conseguente all'aumento di parti strumentali (613);
- **nessun significativo aumento** nel ricorso al **taglio cesareo** (613-641,642);
- **nessuna significativa differenza negli esiti feto-neonatali** in termini di liquido amniotico tinto, basso pH dell'arteria ombelicale, alterazioni del battito cardiaco fetale, basso indice di Apgar e un ricorso **significativamente minore** al trattamento neonatale con **naloxone** (613-641,642).

II

VI

C

Per quanto riguarda l'allattamento al seno (613-641,642) e le patologie uro-ginecologiche (incontinenza o ritenzione urinaria) i dati presenti in letteratura sono al momento insufficienti per trarre delle conclusioni.

Blocco subaracnoideo

Questa tecnica non è abitualmente utilizzata per l'analgesia in travaglio perché non permette il controllo dell'effetto analgesico nel tempo. Può essere indicata in casi selezionati in cui sia richiesto un rapido onset e sia sufficiente un'unica somministrazione (es. travaglio avanzato e/o parti operativi) (632).

Blocco combinato subaracnoideo-epidurale (CSE)

Associa la rapidità e l'intensità del blocco subaracnoideo con la flessibilità del blocco peridurale nell'estensione e nella durata dell'analgesia.

Per la componente spinale si può utilizzare l'oppioide da solo o una miscela a basse dosi di anestetico locale e oppioide.

I dati dei pochi studi randomizzati indicano che l'**analgesia CSE in travaglio**, rispetto all'analgesia peridurale, determina:

- **inizio più precoce** dell'effetto analgesico (633,634); **Livello II**
- maggiore **“self control”** (643);
- minore **blocco motorio** (643); **Livello III**
- risultati controversi sulla **durata del 1° stadio** del travaglio (645,646);
- nessuna significativa differenza nel tasso di **parti strumentali** (643) e di **tagli cesarei** (643-645-647); **Livello II**
- maggiore incidenza di **prurito** (643-632);
- maggiore incidenza, sebbene non significativa, di **alterazioni del battito cardiaco fetale** in relazione all'impiego dell'oppiaceo intratecale (648);
- nessuna significativa differenza sull'**esito neonatale** (643-632).

I dati circa l'incidenza di complicanze legate alla tecnica sono controversi (646-649): alcuni Autori ne riportano un aumento (fallimento della componente spinale dell'analgesia, diffusione subaracnoidea dei farmaci somministrati a livello peridurale, complicanze neurologiche, infezioni, cefalea post-puntura durale) (646), altri invece non osservano significative differenze (649). **Livello III**

I dati relativi all'impiego della CSE in travaglio sono ancora insufficienti per trarre conclusioni definitive sui suoi reali benefici materni e feto-neonatali. Tuttavia la Task Force and Consultants conclude che la CSE non sembra aumentare il rischio di complicanze fetali o neonatali (632).

Raccomandazioni

Il blocco combinato subaracnoideo-epidurale (CSE) in travaglio ha un effetto analgesico rapido ed efficace associato ad un blocco motorio di lieve entità. Sono necessarie ulteriori valutazioni circa i rischi/benefici sull'esito materno e feto/neonatale.

CONDOTTA ASSISTENZIALE

La scelta della condotta clinico/assistenziale da adottare deve essere presa in accordo con la persona assistita e, nel caso di intervento attivo da parte degli operatori (es. analgesia peridurale), esplicitata nel consenso informato.

Figura centrale per la gestione della “care” nell'assistenza alla nascita è l'ostetrica/o. **Livello VI**

La stesura di linee guida inerenti la “care” delle persone assistite in ambito ostetrico risente di un importante problema metodologico derivante dalla limitata disponibilità in letteratura di prove di buon livello e soprattutto dalla pressoché totale assenza di prove prodotte dalla ricerca italiana su questi aspetti specifici. **Livello VI**

In questo settore la ricerca risulta inoltre particolarmente limitata da problemi di ordine bioetico e deontologico.

La maggior parte delle affermazioni contenute in questo capitolo derivano pertanto dall'analisi delle opinioni di esperti autorevoli o sono basate sull'opinione dei membri del gruppo di lavoro responsabile della stesura del capitolo.

OBIETTIVI ASSISTENZIALI

Concorrere alla predisposizione di un corretto progetto assistenziale

Azioni

➔ *Raccolta anamnestica mirata a:*

- Definire le condizioni psicologiche e socio-familiari della persona assistita
- Accertare il profilo di rischio dell'unità materno-fetale al momento della presa in carico
- Definire una corretta valutazione della percezione del dolore attraverso scale codificate e condivise di valutazione del dolore
- Verificare quali metodi sono stati proposti per il sollievo del dolore in travaglio
- Conoscere le modalità di percezione e supporto del dolore del travaglio nelle eventuali precedenti esperienze

- Accertare l'eventuale allergia a farmaci o presidi utilizzati per l'analgisia peridurale
- Accertare con precisione la fattibilità organizzativa di un intervento anestesiológico
- ➔ **Esame obiettivo mirato a:**
 - Verificare le condizioni di benessere della donna e del feto
 - Definire il livello di dolore soggettivo/oggettivo.

Raccomandazioni

Compilare in modo corretto e completo la cartella al fine di consentire la comprensione del caso clinico e del progetto assistenziale.

A

Favorire la donna ad eseguire una scelta informata e consapevole per il controllo del dolore

Azioni

- Presentare alla persona assistita:
 - i dati epidemiologici e le evidenze scientifiche disponibili sui metodi di sostegno e controllo del dolore
 - la casistica, gli operatori ed i servizi di assistenza presenti nella struttura specifica dove avverrà il parto
- Discutere con la persona assistita la sua situazione, il suo profilo di rischio, i vantaggi e gli svantaggi del ricorso alle differenti metodiche ed estendere la discussione anche ad eventuali "persone risorsa" scelte dalla donna, sottolineando anche gli aspetti non chiariti da evidenze.

Raccomandazioni

Alla donna dovrebbero essere fornite informazioni basate su prove di efficacia, ove disponibili, in modo da renderla capace di prendere decisioni sul metodo di assistenza. Le scelte della donna devono essere considerate parte integrante nel processo assistenziale.

B

Predisporre l'organizzazione del piano di assistenza

Azioni

- Scegliere le migliori strategie di gestione del dolore modulando gradualmente le azioni di assistenza: cura del supporto emozionale, cura del supporto ambientale; libera scelta della posizione, libera espressione del dolore, predisposizione e proposta di metodi non farmacologici per il contenimento del dolore e di un'eventuale analgesia farmacologica;

- Predisporre ed utilizzare strumenti per la descrizione del dolore
- Predisporre e utilizzare protocolli e strumenti per la valutazione del benessere fetale in travaglio (650) pertinenti alle indicazioni dell'Evidence-Based Obstetrics (EBO)**
- Predisporre ed utilizzare protocolli e strumenti per la valutazione della dinamica uterina che tengano conto degli aspetti soggettivi di percezione riferiti dalla donna e degli aspetti oggettivi (palpazione e tocografia)
- Compilare il partogramma
- Promuovere modelli di assistenza basati sulla “continuità assistenziale”
- Predisporre una organizzazione del lavoro che consenta un’assistenza ostetrica “one to one”
- Predisporre un piano per la gestione delle emergenze

Raccomandazioni

L’organizzazione di un piano di assistenza per il supporto ed il controllo del dolore della donna in travaglio di parto deve tenere conto dei bisogni e della situazione clinica della persona assistita e delle risorse/vincoli presenti nella singola struttura/situazione nella quale avviene il parto. Devono essere inoltre favoriti modelli di assistenza basati sulla continuità assistenziale.

B

Somministrare correttamente i farmaci

Azioni

- Predisporre procedure basate su evidenze scientifiche ove disponibili
- Preparare e predisporre il materiale necessario per le diverse somministrazioni farmacologiche
- Organizzare le attività di supporto alla persona assistita
- Organizzare le attività di supporto al ginecologo ed all’anestesista
- Concordare i tempi e le modalità delle somministrazioni farmacologiche
- Informare dettagliatamente la persona assistita sulle potenziali reazioni avverse
- Predisporre uno strumento di valutazione delle potenziali reazioni avverse correlate alle somministrazioni farmacologiche
- Descrivere in modo completo e corretto le tecniche e le somministrazioni effettuate nella cartella e nel partogramma

** Qualora si utilizzi l’analgesia peridurale in travaglio di parto si raccomanda il monitoraggio continuo della frequenza cardiaca fetale per le possibili influenze dell’eventuale ipotensione materna secondaria alla somministrazione dell’anestetico sulla perfusione uterina e conseguentemente sul bcf sia nella prima dose che negli eventuali top up. Nel caso di impiego di ossitocina il monitoraggio deve essere continuo per il rischio di ipercontrattilità.

Raccomandazioni

Somministrare correttamente i farmaci secondo procedure basate su evidenze scientifiche, pianificarne i tempi di somministrazione e predisporre strumenti di valutazione delle potenziali reazioni avverse.

A

Gestire i potenziali problemi correlati al travaglio in analgesia peridurale

Azioni

- Monitorare e valutare l'efficacia del trattamento in corso
- Monitorare e valutare i parametri vitali materni
- Monitorare e valutare il benessere fetale secondo un protocollo concordato basato su prove di efficacia
- Monitorare e valutare la dinamica uterina e la progressione del travaglio
- Monitorare e valutare gli eventuali problemi insorti

Raccomandazioni

Una assistenza appropriata, concordata con la persona assistita e correttamente pianificata e condivisa dall'equipe, previene e riduce i problemi potenzialmente correlati all'analgesia peridurale.

B

Promuovere una adeguata accoglienza/assistenza del neonato alla nascita favorendo sicurezza ed umanizzazione

Azioni

- Segnalare ai servizi di assistenza neonatologica i trattamenti in corso e l'approssimarsi della nascita
- Promuovere un precoce attaccamento del neonato al seno materno (entro 30') per favorire un fisiologico avvio dell'allattamento esclusivo al seno.

RACCOMANDAZIONI

STRATEGIE E TECNICHE NON FARMACOLOGICHE

A

L'organizzazione di un'assistenza basata sulla continuità, sul rapporto one to one e sul sostegno emotivo si è dimostrata efficace nel controllo del dolore in travaglio. L'adozione di tali principi, ove possibile, è fortemente raccomandato.

C

L'utilizzo di strategie non farmacologiche (immersione in acqua, ipnosi, TENS, agopuntura), nel controllo del dolore nel travaglio di parto, può essere utile, tuttavia l'efficacia di tali metodiche necessita di ulteriori validazioni. Nessuno dei metodi considerati si è dimostrato dannoso per la madre. Sull'impiego dell'immersione in acqua non si possono escludere effetti sull'esito neonatale.

ANALGESIA FARMACOLOGICA

B

L'analgisia peridurale si è dimostrata efficace nel controllo del dolore in travaglio e non dannosa per il feto/neonato.

In assenza di controindicazioni cliniche, la richiesta della donna rappresenta indicazione sufficiente all'esecuzione dell'analgisia peridurale.

A

L'analgisia peridurale in travaglio deve essere eseguita da anestesisti con esperienza in campo ostetrico per i maggiori rischi di esecuzione sulla paziente gravida. Il suo impiego si giustifica solo se accompagnato ad una minima percentuale di complicanze sia materne che fetali.

La scelta della modalità di somministrazione dell'analgisia peridurale in travaglio dipende dalle risorse disponibili e dall'esperienza dell'anestesista.

Si consiglia l'impiego delle più basse concentrazioni di anestetico locale in grado di fornire un'adeguata analgesia.

A

La scelta dell'anestetico locale nell'analgisia da parto con blocco centrale dipende dalle risorse disponibili, dall'esperienza e dalle preferenze dell'anestesista.

L'associazione con l'oppiaceo consente di aumentare la qualità e la durata dell'effetto analgesico, di ridurre le dosi di anestetico locale, con conseguente minor incidenza di blocco motorio, senza aumentare le complicanze materne, fetali e neonatali.

C

Non esistono evidenze certe su quale sia il timing di somministrazione dell'analgisia peridurale in relazione alla dilatazione cervicale.

C

Il blocco combinato subaracnoideo-epidurale (CSE) in travaglio ha un effetto analgesico rapido ed efficace associato ad un blocco motorio di lieve entità. L'uso della CSE nell'analgisia in travaglio si giustifica solo se accompagnato ad una minima percentuale di complicanze sia materne che fetali: sono necessarie ulteriori valutazioni circa i rischi/benefici sugli esiti materni e feto/neonatali.

segue

B

Gli oppiacei somministrati per via parenterale nell'analgesia in travaglio alle dosi sicure per la madre e per il feto, hanno uno scarso effetto analgesico associato a sedazione. Il loro impiego viene pertanto riservato ai casi in cui non sia praticabile altra forma di analgesia farmacologica per controindicazioni cliniche specifiche o per motivi organizzativi.

D

Il protossido di azoto non è dannoso per la madre e per il feto, ma ha una scarsa efficacia nel controllo del dolore in travaglio. Deve essere impiegato in ambienti dotati di appropriata ventilazione.

D

Il blocco paracervicale è una metodica analgesica efficace. Il suo impiego è gravato da complicanze fetali e la sua sicurezza è legata all'esperienza dell'operatore. Il suo utilizzo è superato dalla disponibilità di forme di analgesia più flessibili.

ASSISTENZA

B

La scelta della condotta clinico/assistenziale da adottare deve essere presa in accordo con la persona assistita. Le scelte della donna devono essere considerate parte integrante nel processo assistenziale.

B

Alla donna dovrebbero essere fornite informazioni basate su prove di efficacia, ove disponibili, in modo da supportare la decisione sul metodo di assistenza. A tale scopo le devono essere spiegati i benefici ed i rischi di ciascuna tecnica rispetto ad una sola politica di sostegno ed accompagnamento del travaglio.

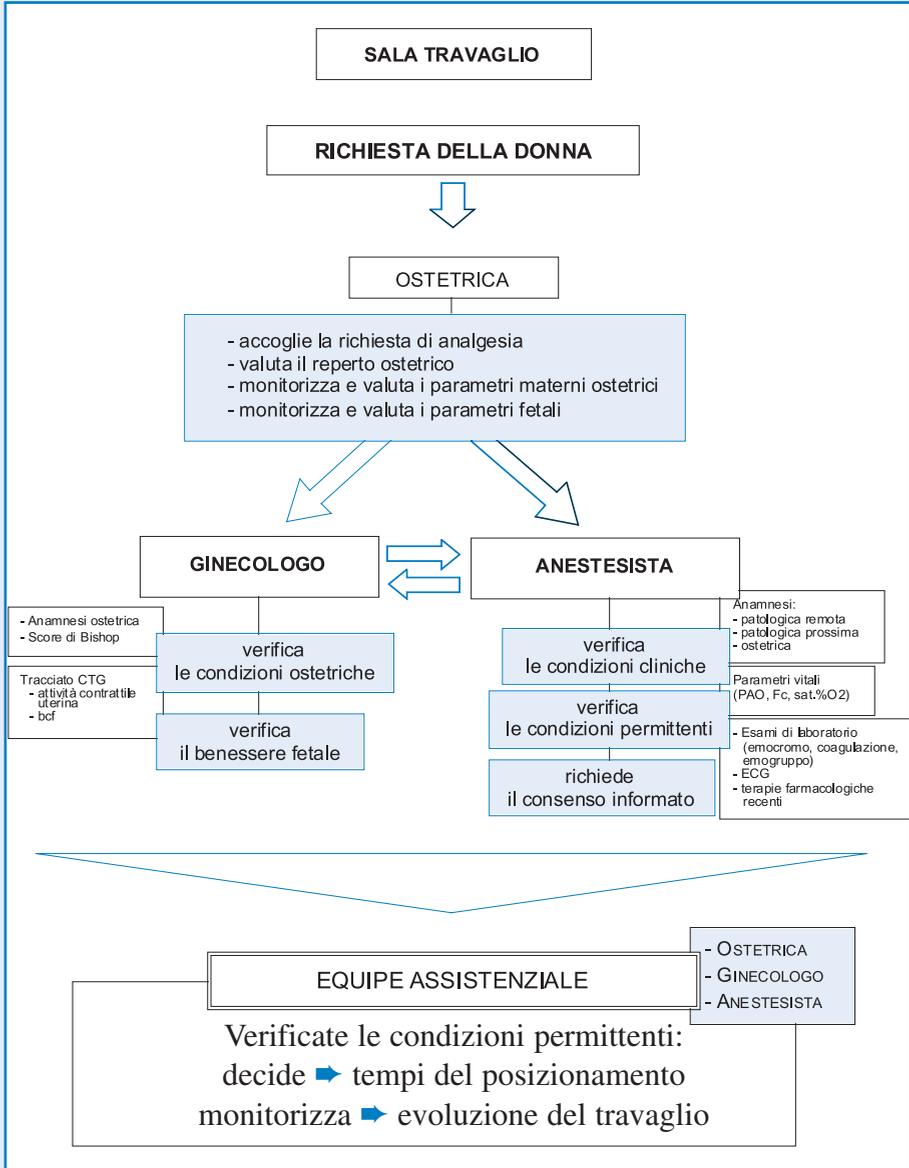
B

L'organizzazione di un piano di assistenza per il supporto e il controllo del dolore in travaglio di parto deve tenere conto dei bisogni e della situazione clinica della persona assistita oltre che delle risorse/vincoli presenti nella singola struttura/situazione nella quale avviene il parto.

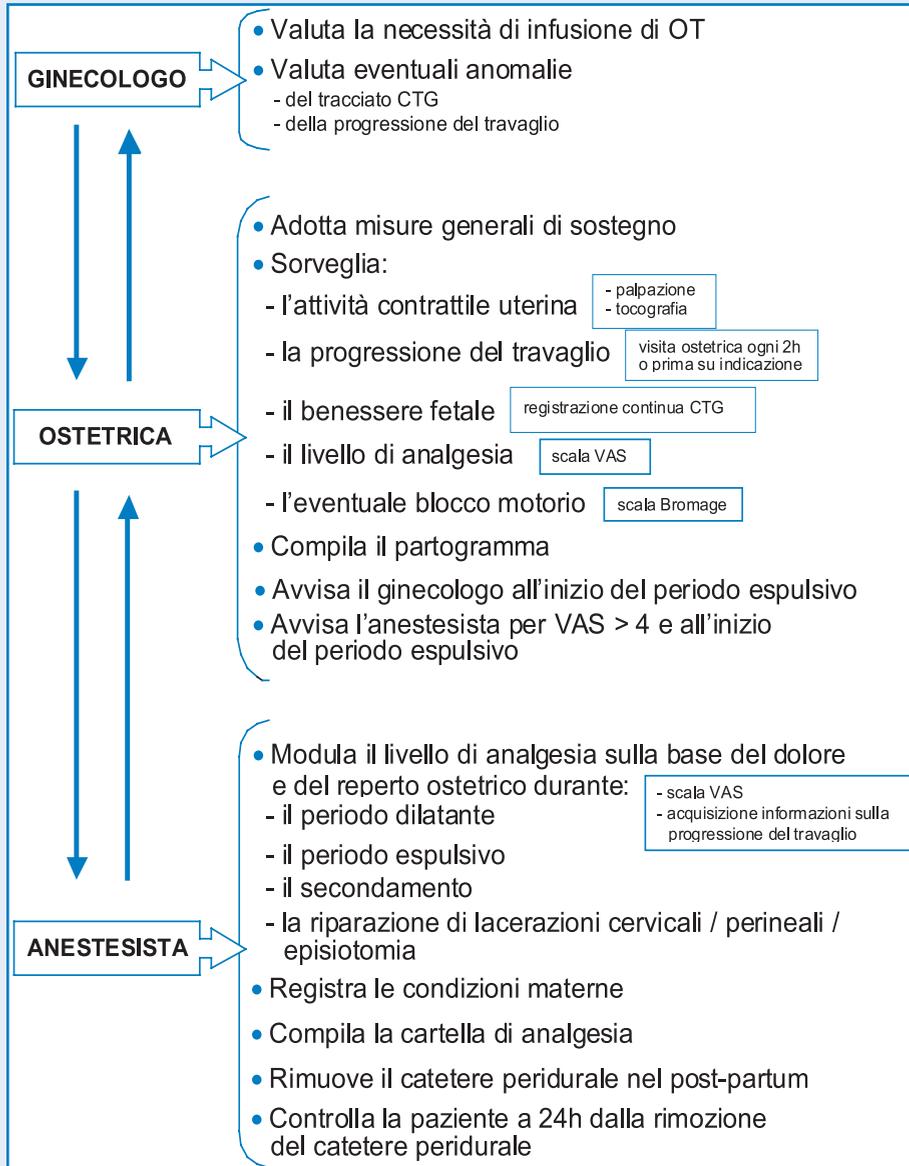
A

Compilare in modo corretto e completo la cartella al fine di consentire la comprensione del caso clinico e del progetto assistenziale.

ANALGESIA PERIDURALE NEL TRAVAGLIO DI PARTO



ANALGESIA PERIDURALE NEL TRAVAGLIO DI PARTO



ANALGESIA PERIDURALE NEL TRAVAGLIO DI PARTO

Requisiti di un servizio di anestesia per l'analgia nel parto spontaneo

ORGANIZZAZIONE

- Servizio attivo tutti i giorni 24 / 24 ore
- Anestesista presente in sede 24 / 24 ore
- Risposta sollecita alla richiesta di analgesia della donna

STRUTTURA

- Standard di sicurezza della sala parto/travaglio sovrapponibili a quelli della sala operatoria
- Immediata disponibilità della sala operatoria in caso di necessità

PERSONALE RICHIESTO

- Anestesista esperto in campo ostetrico
- Ostetrica per l'assistenza al travaglio e al parto
- Ginecologo per la valutazione del travaglio, del parto e di eventuali emergenze ostetriche
- Neonatologo eventualmente disponibile al momento del parto

VALUTAZIONE DEL DOLORE

VALUTAZIONE DEL DOLORE

Scala VAS (Visual Analogic Scale)

E' una scala di valutazione clinica del dolore espressa come una linea retta di 100mm che rappresenta un continuum di intensità tra due definizioni estreme: "Nessun dolore" (0) e "Il più forte dolore immaginabile" (100).

E' un parametro semplice, valido, affidabile anche se non particolarmente sensibile. Viene usato sia per valutare il beneficio analgesico ottenuto dopo l'esecuzione del blocco (a 15-30 minuti) sia per sapere quando è necessario somministrare una ulteriore dose di anestetico/analgesico (VAS > 4 dopo 30 minuti dalla dose).

VALUTAZIONE DEL BLOCCO MOTORIO

Scala BROMAGE

Il blocco motorio a livello degli arti inferiori è un effetto indesiderato dell'analgesia peridurale.

- La scala valuta il blocco motorio tramite quattro livelli di blocco:
- Blocco Nullo: flessione completa del ginocchio e del piede (IV Stadio)
 - Blocco Parziale: movimento del ginocchio appena possibile (III Stadio)
 - Blocco Quasi Totale: possibilità di muovere soltanto il piede (II Stadio)
 - Blocco Completo: immobilità del ginocchio e del piede (I Stadio)

VALUTAZIONE DEL REPERTO OSTETRICO

Score di BISHOP

Valuta lo stato di maturazione del collo dell'utero e il livello della parte presentata. E' un parametro semplice, valido, affidabile anche se la sua predittività è limitata da una significativa variazione intra- e inter-operatore.

CERVICE					PARTE PRESENTATA		
Lunghezza	Posizione		Consistenza		Dilatazione		Livello
Conservata	0	Posteriore	0	Rigida	0	-3	0
Lunga 2 cm	1	Intermedia	1	Media	1	-2	1
Lunga 1 cm	2	Anteriore	2	Soffice	2	-1/0	2
Appianato	3				3	+1/+2	3

Bishop

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

Fase preconcezionale - Counseling

1. Kolble N, Kummel T, von Mering R, et al. Gustatory and olfactory function in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 99: 179-183.
2. Jewell D, Young G. Intervention for nausea and vomiting in early pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number CD000145. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002.
3. Clark M, Ogden J. The impact of pregnancy on eating behaviour and aspects of weight concern. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23: 18-24.
4. Nucci LB, Schmidt MI, Duncan BB, et al. Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes. *Rev Saude Publica* 2001; 35: 502-507.
5. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287.213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Disord* 2001; 25: 1175-1182.
6. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, et al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4231-4237.
7. Hytten FE, Leicht I. *The Physiology of Human Pregnancy.* 2nd edition, Blackwell, Oxford, 1971. p. 265-285.
8. Institute of Medicine: *Nutrition during pregnancy and lactation: An implementation guide.* Washington, National Academic Press, 1992, p.14.
9. Fowles ER. Comparing pregnant women's nutritional knowledge to their actual dietary intake. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2002; 27: 171-177.
10. Kaiser LL, Allen L, American Dietetic Association. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1479-1490.
11. Walkinshaw SA. Dietary regulation for gestational diabetes. The Cochrane Database of Systematic Review, Cochrane Library n. CD000070. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford Update Software.
12. Olson CM, Strawderman MS. Modifiable behavioural factors in a biopsychological model predict inadequate and excessive gestational weight gain. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 48-54.
13. National Research Council: *Recommended Dietary Allowances.* 10th ed. Washington, National Academy Press, 1989.
14. Swensen AR, Harnach LJ, Ross JA. Nutritional assessment of pregnant women enrolled in the Special Supplemental Program for Women, Infants, and Children (WIC). *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 903-908.
15. Clausen T, Slott M, Solvoll K, et al. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 451-458.
16. Ortega RM. Dietary guidelines for pregnant women. *Public Heath Nutr* 2001; 4: 1343-1346.
17. Clapp JF 3rd. Maternal carbohydrate intake and pregnancy outcome. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 45-50.

18. Clapp JF 3rd. Effect of dietary carbohydrate on the glucose and insulin response to mixed intake and exercise in both nonpregnant and pregnant women. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B107-112.
19. Petridou E, Stoikidou M, Diamantopoulos M, et al. Diet during pregnancy in relation to birth weight in healthy singleton. *Child Care Health Dev* 1998; 24: 229-242.
20. Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002; 324: 447-449.
21. Innis SM, Elias SL. Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 473-478.
22. Duley L, Henderson-Smart D. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
23. Olson CM, Strawderman MS, Hinton PS, et al. Gestational weight gain and postpartum behaviours associated with weight change from early pregnancy to 1 y postpartum. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 117-127.
24. EBMG database, edited 01.05.2002.
25. Hilton JJ. Folic acid intake of young women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*; 2002, 31, 172-7.
26. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999; 104, 325-7.
27. Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003;361:380-4. Hernandez-Diaz S, Werler MM, LOUIK c and
28. Mitchell AA. Risk of gestational Hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002; 156:806-812.
29. Lumley J, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software
30. Mahomed K. Folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
31. Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
32. Biswas AB, Mitra NK, Chakraborty I, et al. Evaluation of vitamin A status during pregnancy. *J Indian Med Assoc*; 2000, 98, 525-9.
33. Radhika MS, Bhaskaram P, Balakrishna N, et al. *BJOG* 2002; 109, 689-93.
34. Dolk UM, Nau H, Humm.ler H, et al Dietary vitamin A and teratogenic risk: European Teratology Society discussion paper. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:31-6.
35. Van den Broek N, Kulier R, Guelmezoglu AM, et al. Vitamin A supplementation during pregnancy (Cochrane Review). In: *Cochrane Review Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
36. Mahomed K, Gulmezoglu AM. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: *Cochrane Review Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
37. Madelenat P, Bastian H, Menn S. Winter supplementation in the 3rd trimester of pregnancy by a dose of 80.000 IU of vitamin D. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*; 2001, 30, 761-7.

38. Mahomed K, Gulmezoglu AM. Vitamin D supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: Cochrane Review Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
39. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular hemorrhage. (Cochrane Review). In: Cochrane Review Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
40. Baker H., DeAngelis B, Holland B, et al. *J Am Coll Nutr* 2002; 21, 33-7.
41. Mahomed K. Zinc supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: Cochrane Review Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
42. Zhang J, Savitz DA. Exercise during pregnancy among US women. *Ann Epidemiol* 1996; 6, 53-9.
43. Piravej K, Saksirinukul R. Survey of patterns, attitude, and general effects of exercise during pregnancy in 203 Thai pregnant women at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 1, S276-82.
44. Emonts P, Thoumsin H, Foidart JM. Sports in pregnancy. *Rev Med Liege* 2001; 56, 216-8.
45. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports and Medicine. *JAMA* 1995; 273, 402-7.
46. Dunn AL, Andersen RE, Jakicic JM. Lifestyle physical activity interventions. History, short- and long-term effects, and recommendations. *Am J Prev Med* 1998; 15, 398-412.
47. Kennely MM, Geary M, McCaffrey N, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187, 661-6.
48. Bonnin P, Bazzi-Grossin C, Ciracu-Vigneron N, et al. Evidence of fetal cerebral vasodilatation induced by submaximal maternal dynamic exercise in human pregnancy. *J Perinat Med* 1997; 25, 63-70.
49. Hatoum N, Clapp JF 3rd, Newman MR, et al. Effects of maternal exercise on fetal activity in late gestation. *J Matern Fetal Med* 1997; 6, 134-9.
50. MacPhail A, Davies GA, Victory R, et al. Maximal exercise testing in late gestation: fetal responses. *Obstet Gynecol* 2000; 96, 565-70.
51. Latka M, Kline J, Hatch M. Exercise and spontaneous abortion of known karyotype. *Epidemiology* 1999; 10, 73-5.
52. Magann EF, Evans SF, Newnham JP. Employment, exertion, and pregnancy outcome: assessment kilocalories expended each day. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175, 182-7.
53. Bungdum TJ, Peaslee DL, Jackson AW, et al. Exercise during pregnancy and type of delivery in nulliparae. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000; 29, 258-64.
54. Clapp JF 3rd, Kim H, Burciu B, et al. Continuing regular exercise during pregnancy: effect of exercise volume on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186, 142-7.
55. Pivarnik JM. Potential effects of maternal physical activity on birth weight brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30, 400-6.
56. Schramm WF, Stockbauer JW, Hoffman HJ. Exercise, employment, other daily activities, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1996; 143, 211-8.
57. Misra DP, Strobino DM, Stashinko EE, et al. Effects of physical activity on preterm labor. *Am J Epidemiol* 1998; 147, 628-35.
58. Kramer MS. Aerobic exercise for women during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1 2003. Oxford: Update Software.
59. DiFranza JR, Lew, RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Practice* 1995;40(4):385-394.

60. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy A meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999;93:622-8.
61. Castles A, Adams EK, Melvin CL, et al. Effects of smoking during pregnancy: Five meta-analyses. *Am J Prevent Med* 1999; 16:208-15.
62. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:465-72.
63. Borges G, Lopez-Cervantes M, Medina-Mora ME, et al. Alcohol consumption, low birth weight, and preterm delivery in the national addiction survey (Mexico). *Int J Addictions* 1993;28(4):355-68
64. Holzman C, Paneth N, Little R, et al. Perinatal brain injury in premature infants born to mothers using alcohol in pregnancy. *Pediatrics* 1995;95:66-73.
65. Abel EL. Fetal alcohol syndrome: the 'American Paradox'. *Alcohol and Alcoholism* 1998;33:195-201.
66. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Alcohol consumption in pregnancy. Guideline No. 9. London: RCOG; 1999.
67. American College of Obstetricians and Gynecologists. Travel during pregnancy. Cambridge Obstetrics & Gynecology Associates, Medem Inc. 2001.
68. Pekka J. Oksanen. Air travel and illness. Data base: EBMG, edited: 23.02.1999.

Malattie genetiche

69. "Filo diretto con le malattie genetiche" F. Dagna Bricarelli, F. Lalatta, R. Carrozzo, M. Lituania, S. Cavani, U. Nicolini Ed. UTET 2001 (2° ristampa 2003)
70. "Principles and Practice of Medical Genetics" vol. 1 e 2 D.L. Rimoïn, J.M. Connor, R.E. Pyeritz, B.R. Korf Ed. Churchill Livingstone 2002
71. Kornman L, Chambers H, Nisbet D, Liebelt J. Pre-conception and antenatal screening for the fragile site on the X-chromosome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
72. Shiloh S, Avdor O, Goodman RM. Satisfaction with genetic counseling: dimensions and measurement. *Am J Med Genet.* 1990;37:522-529
73. Berkenstadt M, Shiloh S, Barkai G, Katznelson MBM, Goldman B. Perceived personal control (PPC): a new concept in measuring outcome of genetic counseling. *Am J Med Genet.* 1999;82:53-59
74. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) committee opinion. Genetic screening for hemoglobinopathies, number 238, July 2000 (replaces number 168, February 1996). Committee on Genetics. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:309-10.

Identificazione del rischio ostetrico

75. James DK (1988) Risk at booking visit. In James DK, Stirrat GM (eds) *Pregnancy and Risk*, pp 45-80, Chichester: John Wiley.
76. James D et al, Identification and management of at-risk obstetric patient. *Hospital update* 1992; 18, 885-890.
77. Chamberlain G, A re-examination of antenatal care. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1978; 71, 662-668.

78. Gomez-Olmedo M et al: Prenatal care and prevention of preterm birth. A case-control study in southern Spain. *European Journal of Epidemiology* 1996; 12, 37-44.
79. Barros H et al: Role of prenatal care in preterm birth and low birth-weight in Portugal. *Journal of Public Health Medicine* 1998; 18, 321-328.
80. Buekens P: Variations in provision and uptake of antenatal care. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1990; 4, 187-205.
81. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1995 (update Feb 1995): Pregnancy and Childbirth Module, Enkin MW et al, available from BMJ Publishing Group, London.

Epidemiologia degli eventi avversi

82. James DK et al: *Trattamento della gravidanza a rischio*, Ed. Verduci 1999; 37-47.
83. Kleinman JC et al. Racial differences in low birth weight: trends and risk factors. *N Engl J of Med* 1987: 317,749-753.
84. Blackmore ChA et al. Racial differences in patterns of preterm delivery in central North Carolina, USA *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1995: 9, 281-295.
85. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J of Med* 1985: 312,82-90.
86. Lieberman E et al: Risk factors accounting for racial differences in the rate of premature birth. *N Engl J of Med* 1987: 317,743-748.
87. Alexander GR et al. Racial differences in the relation of birth weight and gestational age to neonatal mortality. *Public Health Reports* 1985: 100, 539-547.
88. Wilcox AJ et al. Birthweight and perinatal mortality: III. Towards a new method of analysis. *International Journal of Epidemiology* 1986: 15, 188-196.
89. Lugo G et al. Intrauterine growth retardation: clinicopathologic finding in 223 consecutive infants. *Am J Obstet Gynecol* 1971: 109,615.
90. Galbraith RS et al. The clinical prediction of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1979: 133, 281.
91. Ounsted M et al. Perinatal morbidity and mortality in small for date babies: the relative importance of some maternal factors. *Early Hum Dev* 1981: 5, 367.
92. Pena IC et al. Neurodevelopment outcome of the small for gestational preterm infant during the first year of life. *Pediatr Res* 1986: 20, 165.
93. Pena IC et al. Effect of intrauterine growth retardation on premature infants of similar gestational age. *Pediatr Res* 1987:21,183.
94. Fitzhardinge PM et al. Present status of the infant of very low birth weight treated in a referral neonatal intensive care unit in 1974. In Elliot K, O' Condor M, eds. *Major mental handicap: methods and costs of prevention*. Ciba Foundation Symposium 59.
95. Nicoll A et al. Viral infection of pregnancy and childhood. In Cruickshank JK :*Ethnic factors in Health and disease* 1989, pp 95-102 London: Butterworth.
96. Fessel WJ .*Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black women*. *Archives of Internal Medicine* 1974: 134,1027-34.
97. Cauchi MN et al: Predictors f pregnancy success in Repeated miscarriage, *Am J Reprod Immunol* 1991; 26:72.
98. Stray-Pedersen B et al. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in

- 195 couples with a prior history of abitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:140
99. Bresnihan et al: Immunological mechanisms for spontaneous abortion in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1977;2:1205.
100. Burgoyne PS et al. Incidence of numerical chromosome anomalies in human pregnancy estimation from induced and spontaneous abortion data. *Hum Reprod* 1991: 6,555.
101. Sibai BM. Preeclampsia-Eclampsia. *Current Problems in Obstetrics Gynecology and Fertility* 1990: 13, 1-45.
102. Sibai BM. Chronic hypertension during pregnancy. In Sciarra J (ed) *Gynecology and Obstetrics* 1989: pp 1-8. Philadelphia: B Lippincott.
103. Campbell DM et al. Preeclampsia in the second pregnancy. *Br J Obstet Gyn* 1985: 92, 131-140.
104. Mogren I et al. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999;10,518-22.
105. Chelsey LC et al. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preclampsia and eclampsia in descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986: 93, 898-908.
106. Mogren I et al. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999;10,518-22.
107. Treloar SA et al. An australian twin study of genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Osbtet Gynaecol* 2001:184,374-81.
108. Ronnaug A et al. Preeclampsia and fetal growth *Obstet Gynecol* 2000 : 96,6, 950-955.
109. Caruso, Ferrazzani , De Carolis in *Medicina Materno-Fetale*, Società Editrice Universo Roma, 1994
110. McShane PM et al: Maternal and perinatal mortality resulting from placenta previa. *Obstetrics and Gynecology* 1985; 65,176-182
111. Clark SL et al: Placenta previa, accreta and prior cesarean section. *Obsterics and Gynecology* 1985; 66, 89-92
112. Kelly JV et al. Placenta praevia. In Iffy L, Kaminetzky HA (eds): *Principles and practise of Obstetrics and perinatology* 1981 vol 2. New York: John Wiley.
113. Cotton DB et al. The conservative aggressive management of placenta praevia. *Am J Obstet Gynecol* 1980 : 137, 687-695.
114. Varma TR. Fetal growth and placental function in patients with placenta praevia. *J of Obstet Gynecol Br Comm* 1973: 80,311-315.
115. Hibbard BM. Bleeding in late pregnancy. In Hibbard BM: *Principles of Obstetrics* 1988 London: Butterworths.
116. Department of Health 1996: Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1991-1993.
117. Okonofua FE. Caesarean versus vaginal delivery in abruptio placentae associated with live fetus . *International Journal of Gynecol and Obstet* 1985: 23, 471-474.
118. Sibai et al. Relashionship of hypertensive disease to abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1984: 63,365-370.
119. Greeber F et al. Estimates of birth prevalence rates of spina bifida in the United States from computer generated maps. *American J Obstet Gynecol* 1983: 145, 570-573.
120. Kirke PN et al. Anencephaly in the United Kingdom and Republic of Ireland. *British Medical J* 1984: 289,1621.
121. Crandall BF et al. Routine amniotic fluid alpha-fetoprotein measurement in 34000 pre-

gnancies. *American J of Obstetrics and Gynecology* 1984; 149:744-747.

122. Clinical Information Services Report 1995 :Women's and Children's Hospital, Adelaide, South Australia.

123. Creasy RK Preterm labour. In: Eden RD. *Assessment & Care of the fetus. Physiological, clinical, and medicolegal principles.* USA international edition, 1990;617.

Obiettivi e metodologie nella sorveglianza delle gravidanze a basso rischio

124. Villar J, Carroli G, Khan-Neelofur D, Piaggio G, Gülmezoglu M. Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* Oxford: Update Software; 2001.

125. Giles W, Collins J, Ong F, MacDonald R. Antenatal care of low risk obstetric patients by midwives. A randomised controlled trial. *Medical Journal of Australia* 1992;157:158-61.

126. Munjanja SP, Lindmark G, Nystrom L. Randomised controlled trial of a reduced-visits programme of antenatal care in Harare, Zimbabwe. *Lancet* 1996;348:364-9.

127. Villar J, Ba'aquel H, Piaggio G, Lumbiganon P, Belzian JM, Farnot U et al. WHO antenatal care randomised trial for the evaluation of a new model of routine antenatal care. *Lancet* 2001;357:1551-64

128. McDuffie R, Bischoff K, Beck A, Orleans M. Does reducing the number of prenatal office visits for low-risk women result in increased use of other medical services? *Obstetrics and Gynecology* 1997;90:68-70.

129. Sikorski J, Wilson J, Clement S, Das S, Smeeton N. A randomised controlled trial comparing two schedules of antenatal visits: the antenatal care project. *BMJ* 1996;312:546-53.

130. Harvey S, Jarrel J, Brant R, Stainton C, Rach D. A randomised controlled trial of nurse-midwifery Hundley VA, Milne JM, Glazener CMA, Mollison J. Satisfaction and the three C's: continuity, choice and control. Women's views from a randomised controlled trial of midwife-led care. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104:1273-80.

131. Clement S, Candy B, Sikorski J, Wilson J, Smeeton N. Does reducing the frequency of routine antenatal visits have long term effects? Follow up of participants in a randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106(4):367-70.

132. Henderson J, Roberts T, Sikorski J, Wilson J, Clement S. An economic evaluation comparing two schedules of antenatal visits. *Journal of Health Services Research and Policy* 2000;5(2):69-75.

133. Ratcliffe J, Ryan M, Tucker J. The costs of alternative types of routine antenatal care for low-risk women: shared care vs care by general practitioners and community midwives. *Journal of Health Services and Research Policy* 1996;1(3):135-40.

134. Tucker JS, Hall MH, Howie PW, Reid ME, Barbour RS, Florey C du V et al. Should obstetricians see women with normal pregnancies? A multicentre randomised controlled trial of routine antenatal care by general practitioners and midwives compared with shared care led by obstetricians. *BMJ* 1996;312:554-9.

135. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the fourth International Workshop Conference on gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl 2) B 161-7.

136. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JWK, Farine D. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal –fetal outcomes in 3637 women without

- gestational diabetes. *Amer J Obstet Gynecol* 1995; 173: 146-56. Livello III
137. Garner PR, Benzie RJ. Gestational diabetes: diagnosis and management. *J Soc Obstet Gynecol Can* 1990; 12: 31-9
 138. Gabbe S, Hill L, Schmidt L, Schulkin J. Management of diabetes by obstetrician gynecologists. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 643-7
 139. Mire GJ, Williams FL, Harper V. Screening practices for gestational diabetes mellitus in UK obstetric units. *Diabetes Med* 1999; 16: 138-41
 140. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S94-6.
 141. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. 2001, 30 in *Gestational Diabetes*. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.
 142. Brody SC, Harris RP, Lohr KN. Screening for gestational diabetes: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101:380-92.
 143. Routine screening for gestational diabetes mellitus in pregnancy. SOGC Committee Opinion 1992.
 144. Patterson TF, Andriole VT. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 807-822.
 145. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5,000 pregnant women. *Lancet* 1966; 2(470): 925-928.
 146. Kincaid-Smith P, Buller M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965; 1: 395-399.
 147. Campbell-Brown M, McFadyen IR, Seal DV, et al: Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? *Br Med J Clin Res Ed* 1987; 294: 1579-1582.
 148. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, et al: Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 576-582.
 149. U.S. Preventive Services Task Force: *Guide to Clinical Preventive Services: an Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions*. Williams & Wilkins, Baltimore, Md, 1989: 155-161.
 150. Haut JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RI. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazol and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732-6.
 151. Hiller SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Kroha MA, Gibbs RS, Martin DH et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. The vaginal Infection and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737-42
 152. ACOG Committee Opinion. Bacterial vaginosis screening for prevention of preterm delivery. *Intern J Obstet Gynecol* 1998; 61: 311-2
 153. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1998;47:70-4.
 154. Berg AO. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. Recommendations and rationale. *Am J Prev Med* 2001 Apr;20(3 Suppl):59-61.
 155. Baker CJ, Edwards MS, Group B streptococcal infections. In: Remington J, Klein JO Eds. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 4th ed. Philadelphia PA. WB Saunders Co; 1995; 980-1054
 156. Schochat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis angwill KM, Mohle-Boetani J, Wenger JD.

- Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 623-9.
157. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1665-9.
158. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996; 45 (N° RR-7) 1-24.
159. Garland SM, Fliegner JR, Group B Streptococcus and neonatal infections: the case for intrapartum chemoprophylaxis. *Austr NZ J Obstet Gynecol* 1991; 31: 119-22.
160. Natale N, Bertuletti PA, Goglio A, and GIPIN-SGB. Group B Streptococcus Prevalence in Pregnancy and Maternal Fetal Transmission: a Multicenter Study. *It J Gynecol Obstet* 1995; 3: 124-30.
161. Bergel E, Carroli G, Althabe F. Ambulatory versus conventional methods for monitoring blood pressure during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
162. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22
163. World Health Organization Group. The hypertensive disorders of pregnancy. Technical report Series No. 758. WHO Geneva, 1987.
164. Boddy K, Dawes GS, Fisher R, Pinter S, Robinson JS. Foetal respiratory movements, electrocortical and cardiovascular responses to hypoxemia and hypercapnia in sheep. *J Physiol* 1974; 243: 599-618.
165. Manning FA, Platt LD. Maternal hypoxemia and fetal breathing movements. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 758-60.
166. ACOG Practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. N° 9, ottobre 1999. *Intern J Obstet Gynecol* 2000; 68: 175-86
167. Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989; 2: 345-9.
168. Pearson JF, Weaver JB. Fetal activity and fetal wellbeing: an evaluation. *BMJ* 1976; 1: 1305-7
169. Neldam S. Fetal movements as an indicator of fetal well-being. *Dan Med Bull* 1983; 30:274-8
170. Freeman RK, Anderson G, Dorchester W. A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring: I. Risk of perinatal mortality and morbidity according to antepartum fetal heart rate test results. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:771.
171. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
172. Flynn A, Kelly J, Mansfield H, Needham P, O'Conor M, Viegas O. A randomized controlled trial of non-stress antepartum cardiotocography. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:427-433.
173. Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in 1990s. *Amer J Obstet Gynecol* 1996; 174: 812-7.
174. Freeman RK, Anderson G, Dorchester W. A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring. I. Risk of perinatal mortality and morbidity according to antepartum fetal heart rate test results. *Amer J Obstet Gynecol* 1982; 143: 771-7).
175. Huddleston JF, Sutliff G, Robinson D. Contraction stress test by intermittent nipple stimulation. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 669-73).

176. Manning FA, Morrison I, Lange IR, Harman CR, Chamberlain PF. Fetal biophysical profile scoring: selective use of the non stress test. *Amer J Obstet Gynecol* 1987; 156: 709-12).
177. Manning FA, Harman CR, Morrison I, Menticoglou SM, Lange IR, Johnson JM. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. *Amer J Obstet Gynecol* 1990; 162: 703-9).
178. Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, Jacobs N. The four quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 353-6.
179. Clark SL, Sabey P, Jolley K. Non stress testing with acoustic stimulation and amniotic fluid volume assessment: 5793 tests with unexpected fetal death. *Amer J Obstet Gynecol* 1989; 160: 694-7.
180. Mason GC, Lilford RJ, Porter J, Nelson E, Tyrell S. Randomised comparison of routine versus highly selective use of Doppler ultrasound in low risk pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 130-3
181. Almstrom H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, et al. Comparison of umbilical artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small for gestational age fetuses. *Lancet* 1992; 340: 936-40 (
182. Johnston FD, Prescott R, Hoskins P, Greer IA, McGlew T, Compton M. The effect of introduction of umbilical Doppler recordings to obstetrics practice. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 733-41
183. Pattinson RC, Norman K, Odendaal HJ. The role of Doppler velocimetry in the management of high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 114-20.
184. Eik-Nes SH, Okland O, Aure JC, Ulstein M. Ultrasound screening in pregnancy: a randomised controlled trial [leter]. *Lancet* 1984;1:1347. Alesund 1999
185. Neilson JP, Munjanja SP, Whitfield CR. Screening for small for dates fetuses: a controlled trial. *BMJ* 1984;289:1179-82. Glasgow 1984
186. Duff GB. A randomised controlled trial in a hospital population of ultrasound measurement screening for the small for dates baby. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993;33(4):374-8. New Zealand 1993
187. Newnham J, MacDonald W, Gurrin L, Evans S, Landau L, Stanley F. The effect of frequent prenatal ultrasound on birthweight: follow up at one year of age. Proceedings of the 14th Australian Perinatal Society in conjunction with the New Zealand Perinatal Society; 1996 March 24-27; Adelaide, Australia, 1996:A26. Perth 1993
188. Newnham JP, Evans SF, Michael CA, Stanley FJ, Landau LI. Effects of frequent ultrasound during pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1993;342:887-91. Perth 1993
189. Proud J, Grant AM. Third trimester placental grading by ultrasonography as a test of fetal wellbeing. *BMJ* 1987;294:1641-4. Peterborough 1987
190. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact on the detection, management and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:392-9. RADIUS 1993
191. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D, and the RADIUS study group. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *N Engl J Med* 1993;329:821-7. RADIUS 1993

192. LeFevre ML, Bain RP, Ewigman BG, Frigoletto FD, Crane JP, McNellis D, and the RADIUS study group. A randomised trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on maternal management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:483-9. RADIUS 1993
193. Bakketeig LS, Jacobsen G, Brodtkorb CJ, Eriksen BC, Eik-Nes SH, Ulstein MK et al. Randomised controlled trial of ultrasonographic screening in pregnancy. *Lancet* 1984;2:207-10. Trondheim 1984
194. Bricker L, Neilson JP. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
195. Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:915-22.
196. Report of RCOG Working Party on Ultrasound Screening for Fetal Abnormalities. London: RCOG, 1997.
197. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) Watchdog Committee, 1994 Clinical Safety Statement (1995). *European Journal of Ultrasound* 1995;2:77.
198. Neilson JP: Routine ultrasound in early pregnancy. In: *Pregnancy and Childbirth Module* (eds. Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP), "Cochrane Database of Systematic Reviews": Review No. 03872, 9 June 1993. Published through "Cochrane Updates on Disk", Oxford: Update Software, 1994.
199. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Amer J Obstet Gynecol* 1990; 162: 731-4.
200. Garmel SH, Craig SD, Morin LM, Crowley JM, D'Alton ME. The role of percutaneous umbilical blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura. *Prenat Diag* 1995; 15: 439-45.
201. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Institute of Medicine maternal weight gain recommendations and pregnancy outcome in a predominantly Hispanic population. *Obstet Gynecol* 1994 Oct;84(4):565-73.
202. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS. An empiric evaluation of the Institute of Medicine's pregnancy weight gain guidelines by race. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 878-84.

Malattie infettive in gravidanza

Sifilide

203. Centers for Disease and Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51(RR06):1-80
204. Division of STD/HIV Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1994. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1995.
205. Hughes G, Catchpole M. Surveillance of sexually transmitted infections in England and Wales. *Eurosurveillance* 1998;3(6):61-5.
206. Egglestone SI, Turner AJL. Serological diagnosis of syphilis. *Commun Dis Publ Health* 2000;3(3):158-62.
207. Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992;326:1060-1069.
208. Marx R, Aral SG, Rolfs RT, Sterk CE, Kahn JG. Crack, sex and STD. *Sex Transm Dis* 1991;18:92-101.

209. Marx R, Aral SG, Rolfs RT, Sterk CE, Kahn JG. Guidelines for the prevention and control of congenital syphilis. *MMWR* 1988;(Suppl 1):37.
210. Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med* 1986;104: 368-376.
211. Larsen SA, Kraus SJ, Whittington WL. Diagnostic tests. In: Larsen SA, Hunter EF, Kraus SJ, eds. *A manual of tests for syphilis*. Washington, DC: American Public Health Association, 1990.
212. Young H. Syphilis: new diagnostic directions [editorial review]. *Int J STD AIDS* 1992;3:391-413.
213. Rompalo AM, Cannon RO, Quinn TC, Hook EW. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;165:1124-1126.
214. Telzak EF, Greenberg MS, Harrison J, Stoneburner RL, Schultz S. Syphilis treatment response in HIV-infected individuals. *AIDS* 1991;5:591-595.
215. Chirgwin K, Augenbraun MH, Bazile JB, Marcel A. Serologic response to treatment of late syphilis in HIV infected patients: correlation with CD4 count. International Conference on AIDS. July 19-24, 1992, vol 8, p B148 [abstr. POB 3370].
216. Notenboom R, MacFadden DK. Reliability of syphilis tests in patients with HIV. International Conference on AIDS. July 19-24, 1992, vol 8, p B94 [abstr. POB 3044].
217. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 1993; 42(RR-14):1-102.
218. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 3rd ed. Washington, DC: AAP and ACOG, 1992:133-135.
219. American Academy of Pediatrics. 1994 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1994:445-455.
220. American Academy of Family Physicians. Age charts for periodic health examination. Kansas City, MO: American Academy of Family Physicians, 1994. (Reprint no. 510.)
221. American Academy of Pediatrics. Role of the pediatrician in management of sexually transmitted diseases in children and adolescents. *Pediatrics* 1987;79:454-456.
222. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group, 1994:982.
223. Williams K. Screening for syphilis in pregnancy: an assessment of the costs and benefits. *Commun Med* 1985;7:37-42.

Gonorrhea

224. Centers for Disease and Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51(RR06):1-80
225. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1994. *MMWR* 1995; 43(53):1-80.
226. Centers for Disease Control and Prevention, Division of STD/HIV Prevention. 1993 annual report. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1993.
227. Hook EW III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, eds. *Sexually transmitted diseases*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1990:149-165.

228. Centers for Disease Control and Prevention, Division of STD/HIV Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 1994. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1995.
229. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 1993;42(RR-14):56-67.
230. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gonorrhea and chlamydial infections. ACOG Technical Bulletin no. 190. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1994.
231. Centers for Disease Control. Sexually transmitted diseases. Clinical practice guidelines. Atlanta: Centers for Disease Control, 1991.
232. McNagny SE, Parker RM, Zenilman JM, Lewis JS. Urinary leukocyte esterase test: a screening method for the detection of asymptomatic chlamydial and gonococcal infections in men. *J Infect Dis* 1992;165: 573- 576.
233. Gorwitz RJ, Nakashima AK, Moran JS. Sentinel surveillance for antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*-United States, 1988- 1991. In: CDC surveillance summaries, August 13, 1993. *MMWR* 1993;42:29-39.
234. Centers for Disease Control. Guide for the diagnosis of gonorrhea using culture and gram-stained smear. Atlanta: Centers for Disease Control, 1991.
235. Vlaspolster F, Mutsaers JA, Blog F, et al. Value of DNA probe assay (Gen-Probe) compared with that of culture for diagnosis of gonococcal infection. *J Clin Microbiol* 1993;31:107-110.
236. Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. *N Engl J Med* 1995;332:562-566.
237. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group, 1994:168-175, 720-729.
238. American Academy of Family Physicians. Age charts for periodic health examination. Kansas City, MO: American Academy of Family Physicians, 1994. (Reprint no. 510.)

Streptococco Agalactiae

239. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *British Medical Journal* 2002;325:308.
240. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised Guidelines from CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;51(RR11):1-25.
241. Fey R, Stuart J, George R. Neonatal group B streptococcal disease in England and Wales 1981-1997. *Archives of Disease in Childhood* 1999;80:A70.
242. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstetrics and Gynecology* 1996;88:811-5.
243. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *New England Journal of Medicine* 2002;347:233-9.
244. Smaill, F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;(3):1-5.

Chlamydia

245. Centers for Disease and Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51(RR06):1-80
246. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the prevention and management of *Chlamydia trachomatis* infections, 1993. *MMWR* 1993;42(RR-12):1-39.
247. Cates W, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1771-1781.
248. Vincelette J, Baril JG, Allard R. Predictors of chlamydial infection and gonorrhea among patients seen by private practitioners. *Can Med Assoc J* 1991;144:713-721.
249. Stamm WE, Murdh PA. *Chlamydia trachomatis*. In: Holmes KK, Murdh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, eds. Sexually transmitted diseases. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1990:917-926.
250. Masse R, Lapiere H, Rousseau H, Lefebvre J, Remis R. *Chlamydia trachomatis* cervical infection: prevalence and determinants among women presenting for routine gynecologic examination. *Can Med Assoc J* 1991;145:953-961.
251. Stergachis A, Scholes D, Heidrich FE, et al. Selective screening for *Chlamydia trachomatis* infection in a primary care population of women. *Am J Epidemiol* 1993;138:143-153.
252. Rosenthal GE, Mettler G, Pare S, et al. A new diagnostic index for predicting cervical infection with either *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae*. *J Gen Intern Med* 1990;5:319-326.
253. Johnson BA, Poses RM, Fortner CA, et al. Derivation and validation of a clinical diagnostic model for chlamydial cervical infection in university women. *JAMA* 1990;264:3161-3165.
254. Phillips RS, Hanff PA, Holmes MD, et al. *Chlamydia trachomatis* cervical infections in women seeking routine gynecological care: criteria for selective testing. *Am J Med* 1989;86:515-520.
255. Holmes MD, Sayfer SM, Bickell NA, et al. *Chlamydia* cervical infection in jailed women. *Am J Public Health* 1993;83:551-555.
256. Shafer M, Schacter J, Moncada J, et al. Evaluation of urine-based screening strategies to detect *Chlamydia trachomatis* among sexually active asymptomatic young males. *JAMA* 1993;270:2065-2070.
257. Jaschek G, Gaydos CA, Welsh LA, Quinn TC. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using rapid polymerase chain reaction assay. *J Clin Microbiol* 1993;31:1209-1212.
258. Blackwell AL, Thomas PD, Wareham K, Emery SJ. Health gains from screening for infection of the lower genital tract in women attending for termination of pregnancy. *Lancet* 1993;342:206-210.
259. Hook EW III, Spitters C, Reichart CA, et al. Use of cell culture and a rapid diagnostic assay for *Chlamydia trachomatis* screening. *JAMA* 1994;272:867-870.
260. Chernesky M, Lee H, Schachter J, et al. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* urethral infection in symptomatic and asymptomatic men by testing first-void urine in a ligase chain reaction assay. *J Infect Dis* 1994;170:1308-1311.
261. Vogels WH, van Voorst Vader PC, Schroder FP. *Chlamydia trachomatis* infection in a high-risk population: comparison of polymerase chain reaction and cell culture for diagno-

- sis and follow-up. *J Clin Microbiol* 1993;31:1103-1107.
262. Blanding J, Hirsch L, Stranton N, et al. Comparison of the Clearview chlamydia, the PACE 2 assay, and culture for the detection of *Chlamydia trachomatis* from cervical specimens in a low-prevalence population. *J Clin Microbiol* 1993;31:1622-1625.
263. Lee HH, Chernesky MA, Schachter J, et al. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genital-urinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. *Lancet* 1995;345:213-216.
264. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. *N Engl J Med* 1992;327:921-925.
265. Hammerschlag MR, Chandler JW, Alexander ER, et al. Erythromycin ointment for ocular prophylaxis of neonatal chlamydial infection. *JAMA* 1980;244:2291-2293.
266. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1992 update: 4. Prophylaxis for gonococcal and chlamydial ophthalmia neonatorum. *Can Med Assoc J* 1992;147: 1449- 1454.
267. Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. *N Engl J Med* 1995;332:562-566.
268. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gonorrhea and chlamydial infections. Technical Bulletin no. 190. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1994.
269. American Medical Association. AMA guidelines for adolescent preventive services (GAPS): recommendations and rationale. Chicago: American Medical Association, 1994.
270. American Academy of Family Physicians. Age charts for periodic health examination. Kansas City, MO: American Academy of Family Physicians, 1994. (Reprint no. 510.)
271. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group, 1994:168-175, 732-742.
272. CDSC. Sexually transmitted diseases quarterly report: genital chlamydial infection, ectopic pregnancy, and syphilis in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2000;10(13):116-8.

Toxoplasmosi

273. Avelino MM, Campos D, de Parada Jdo C, de Castro AM. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 May 1;108(1):19-24.
274. Greco P, Vimercati A, Angelici MC, Carbonara S, Doria G, Nappi L, Angarano G, Selvaggi L. Toxoplasmosis in pregnancy is still an open subject. *J Perinat Med.* 2003;31(1):36-40.
275. Evaluation of a Commercial IgG/IgM Western Blot Assay for Early Postnatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003 Mar;22(3):174-80.
276. Gilbert R, Gras L. : Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG.* 2003 Feb;110(2):112-20.
277. Volkman SK, Hartl DL. Parasitology. A game of cat and mouse. *Science.* 2003 Jan 17;299(5605):353-4.
278. Alvarado-Esquivel C, Sethi S, Janitschke K, Hahn H, Liesenfeld O. Comparison of

two commercially available avidity tests for toxoplasma-specific IgG antibodies. *Arch Med Res.* 2002 Nov-Dec;33(6):520-3.

279. Laurans C, Durand-Joly I, Benchikh Z, Angelina D, Poher M, Camus D, Dei-Cas E, Delhaes L. Necessity of postpartum serologic screening for congenital toxoplasmosis in women who are seronegative at the end of pregnancy. *Presse Med.* 2002 Aug 24;31(27):1266-7.

280. Nucera E, Roncallo C, Masini L, Buonomo A, De Pasquale T, Pollastrini E, Schiavino D, Patriarca G. : Successful tolerance induction to spiramycin in pregnancy. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(7):550-1.

281. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. : Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2001 May;56(5):296-305. Review.

282. Ortega-Benito JM. : Prenatal screening of congenital toxoplasmosis. *Med Clin (Barc).* 2001 Mar 17;116(10):385-9.

283. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, Ovlisen B, Petersen E. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996 Oct;15(10):799-8

284. Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W: Sources of *Toxoplasma* Infection in Pregnant Women: European Multicenter Case-Control Study. *The British Medical Journal.* 2000;321(7254):142-147

285. Institute for Clinical Systems Improvement: Health Care Guideline. Routine Prenatal Care. National Guideline Clearinghouse. September 2001.

286. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: disease-specific recommendations. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. US Public Health Services/Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1997 Oct;25 Suppl 3:S313-35.

287. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA).

Infect Dis Obstet Gynecol. 2000;8(1):5-74. Review.

Infezioni virali

288. CDSC. Sexually transmitted disease quarterly report: anogenital warts and anogenital herpes simplex virus infection in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Wkly.* 2000;10(26):230-2.

289. Centers for Disease Control and Prevention, Division of STD/HIV Prevention. 1993 annual report. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.

290. Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, et al. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral-isolation procedures. *N Engl J Med* 1992;326:1533-1539.

291. Kulhanjian JA, Soroush V, Au DS, et al. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326:916-920.

292. Mertz GJ. Genital herpes simplex virus infections. *Med Clin North Am* 1990;74:1433-1454.

293. Ventura SJ, Martin JA, Taffel SM, et al. Advance report of final natality statistics. Monthly vital statistics report; vol 43 no 5 (suppl). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1994.
294. Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, et al. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:433-437.
295. Hardy DA, Arvin AM, Yasukawa LL, et al. Use of polymerase chain reaction for successful identification of asymptomatic genital infection with herpes simplex virus in pregnant women at delivery. *J Infect Dis* 1990;162:1031-1035.
296. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991;324:1247-1252.
297. Kaplowitz LG, Baker D, Gelb L, et al. Prolonged continuous acyclovir treatment of normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 1991;265:747-751.
298. Corey L, Koutsky LA. Underdiagnosis of genital herpes [letter]. *N Engl J Med* 1992;327:1099.
299. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:197-202.
300. Kaplan J. Underdiagnosis of genital herpes [letter]. *N Engl J Med* 1992;327:1098-1099.
301. Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. Efficacy, risks, and costs. *JAMA* 1993;270:77-82.
302. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:569-576.
303. Eldridge R, Andrews E, Tilson H, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure-June 1, 1984-June 30, 1993. *MMWR* 1993;42:806-809.
304. Centers for Disease Control. Sexually transmitted diseases: treatment guidelines. Atlanta: Centers for Disease Control, 1989:14-16.
305. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group, 1994:108-115.
306. Prober CG, Corey L, Brown ZA, et al. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis* 1992;15:1031-1038.
307. Libman MD, Dascal A, Kramer MS, et al. Strategies for the prevention of neonatal infection with herpes simplex virus: a decision analysis. *Rev Infect Dis* 1991;13:1093-1104.

Varicella

308. O'Riordan M, O'Gorman C, Morgan C, et al. Sera prevalence of varicella zoster virus in pregnant women in Dublin. *Ir J Med Sci* 2000;169:288.
309. Miller E, Marshall R, Vurdien JE. Epidemiology, outcome and control of varicella zoster virus infection. *Rev Med Microbiol* 1993;4:222-30.
310. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343:1548-51.
311. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the

- Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:1-36.
312. Pastuszak AL, Levy M, Schick RN, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330:901-5.
313. Mouly F, Mirlesse V, Meritel JF, Rozenberg F, Poissonier MH, Lebon P. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:894-8.
314. Seidman DS, Stevenson DK, Arvin AM. Varicella vaccine in pregnancy. *BMJ* 1996;313:701-2.

HIV

315. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents: recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR* 2002; 51 (No. RR-7): 1-56.
316. Centers for Disease Control and Prevention. Projections of the numbers of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons-United States, 1992-1994. *MMWR* 1992;41(RR-18):1-29.
317. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS surveillance report, 1995;7 (1):1-34.
318. National Center for Infectious Diseases, Division of HIV/AIDS. National HIV serosurveillance summary-results through 1992. Vol 3. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1993. (Publication no. HIV/NCID/11-93/036.)
319. U.S. Public Health Service. Use of AZT to prevent perinatal transmission (ACTG 076): workshop on implications for treatment, counseling, and HIV testing. June 6-7, 1994. Bethesda: Public Health Service, 1994.
320. European Collaborative Study. Children born to women with HIV- 1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991;337:253-260.
321. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal- infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.
322. Peckham C, Gibb C. Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;333:298-302.
323. Centers for Disease Control and Prevention. Heterosexually acquired AIDS-United States, 1993. *MMWR* 1994;43:155-160.
324. Food and Drug Administration. Oral fluid specimen test for HIV-1 approved. *JAMA* 1995;273:613.
325. Sheon AR, Fox, HE, Alexander G, et al. Misdiagnosed HIV infection in pregnant women: implications for clinical care. *Public Health Rep* 1994;109:694-699.
326. Quinn TC, Kline RL, Halsey N, et al. Early diagnosis of perinatal HIV infection by detection of viral-specific IgA antibodies. *JAMA* 1991;266:3439-3442.
327. Lindsay MK, Johnson N, Peterson HB, et al. Human immunodeficiency virus infection among inner-city adolescent parturients undergoing routine voluntary screening. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 1096-1099.
328. Barbacci M, Repke JT, Chaisson RE. Routine prenatal screening for HIV infection. *Lancet* 1991;337: 709-711.

329. Lindgren S, Bohlin AB, Forsgren M, et al. Screening for HIV-1 antibodies in pregnancy: results from the Swedish national programme. *BMJ* 1993;307:1447-1451.
330. Bayer R. Ethical challenges posed by zidovudine treatment to reduce vertical transmission of HIV. *N Engl J Med* 1994;331:1223-1225.
331. American College of Obstetricians and Gynecologists. Human immunodeficiency virus infection. Technical Bulletin no. 169. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1992.
332. The European Collaborative Study. Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1994;343:1464-1467.
333. Kamenga M, Ryder RW, Jingu M, et al. Evidence of marked sexual behavior change associated with low HIV-1 seroconversion in 149 married couples with discordant HIV-1 serostatus: experience at an HIV counseling center in Zaire. *AIDS* 1991;5:61-67.
334. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. Zidovudine for the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus. Committee Opinion no. 148. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1994.

CMV

335. Audibert F. : For or against routine CMV screening in the pregnant woman? Are there arguments for routine screening for maternal-fetal CMV infection? *Gynecol Obstet Fertil.* 2002 Dec;30(12):994-8.
336. Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2003 Apr;162(4):248-53.
337. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection *JAMA.* 2003 Feb 26;289(8):1008-11.
338. Jiang H, Wen L, Ling X. : Diagnostic value of human cytomegalovirus late mRNA detection in active intrauterine infection. *Chin Med J (Engl).* 2002 Oct;115(10):1507-9.
339. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol.* 2002 Sep;100(3):428-33.
340. Gouarin S, Gault E, Vabret A, Cointe D, Rozenberg F, Grangeot-Keros L, Barjot P, Garbarg-Chenon A, Lebon P, Freymuth F.: Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol.* 2002 May;40(5):1767-72.
341. Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 Apr;57(4):245-56. Review.
342. Maine GT, Lazzarotto T, Landini MP. New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection *Expert Rev Mol Diagn.* 2001 May;1(1):19-29. Review.
343. Peckham C, Tookey P, Logan S, Giaquinto C. : Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection *J Med Screen.* 2001;8(3):119-24. Review. No abstract available.

344. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn.* 2001 May;21(5):362-77.
345. Fowler, K. B., Stagno, S., Pass, R. F. Maternal Immunity and Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA* 2003; 289: 1008-1011
346. Revello, M. G., Gerna, G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002;15: 680-715
347. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 2001 May 3;344(18):1366-71.
348. Zwicky C, Tissot JD, Mazouni ZT, Schneider P, Burnand B. Prevention of post-transfusion cytomegalovirus infection: recommendations for clinical practice] *Schweiz Med Wochenschr.* 1999 Jul 27;129(29-30):1061-6.

Epatiti

349. Centers for Disease Control. Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 1990;39:1-26.
350. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:433-437.
351. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1993. *MMWR* 1994;42(53):1-74.
352. Centers for Disease Control. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40(RR-13):1-25.
353. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-774.
354. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985;253:1740-1745.
355. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151: 599- 603.
356. Silverman NS, Darby MJ, Ronkin SL, et al. Hepatitis B prevalence in an unregistered prenatal population. *JAMA* 1991;266:2852-2855.
357. Sehgal A, Gupta I, Sehgal R, et al. Hepatitis B vaccine alone or in combination with anti-HBS immunoglobulin in the perinatal prophylaxis of babies born to HBsAg carrier mothers. *Acta Virol* 1992; 36:359-366.
358. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 3rd ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1992.
359. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Peter G, ed. 1994 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1994:224-238.
360. American College of Physicians Task Force on Adult Immunization and Infectious Diseases Society of America. Guide for adult immunization. 3rd ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1994.

Rosolia

361. Centers for Disease Control. Rubella prevention: recommendations of the Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1990;39(RR-15):1-18.
362. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and congenital rubella syndrome_United States, January 1, 1991-May 7, 1994. *MMWR* 1994;43:391, 397-401.
363. Centers for Disease Control. Outbreaks of rubella among the Amish_United States, 1991. *MMWR* 1991;40: 264-265.
364. Lee SH, Ewert DP, Frederick PD, et al. Resurgence of congenital rubella syndrome in the 1990s. Report on missed opportunities and failed prevention policies among women of childbearing age. *JAMA* 1992; 267:2616-2620.
365. Galazka A. Rubella in Europe. *Epidemiol Infect* 1991;107:43-54.
366. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States_1993. *MMWR* 1994;42 (53):1-73.
367. American College of Obstetricians and Gynecologists. Rubella and pregnancy. Technical Bulletin no. 171. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1992:1- 6.
368. American College of Physicians Task Force on Adult Immunization and Infectious Diseases Society of America. Guide for adult immunization. 3rd ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1994: 125-128.
369. American Medical Association. Guidelines for adolescent preventive services (GAPS). Chicago: American Medical Association, 1994:165-167.
370. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group, 1994:126-135.

Infezioni urinarie

371. Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966;2:925-8.
372. Campbell-Brown M, McFadyen IR, Seal DV, Stephenson ML. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? *British Medical Journal* 1987;294:1579-82.
373. Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? *British Medical Journal* 1987;295:270.
374. Mittendorf R, William Ma, Kass EH: Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992;14:927-932.
375. Schieve LA, Handler A, Hershow R et al: Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health* 1994; 84:405-410.
376. Ovalle A, Levancini M: Urinary tract infections in pregnancy. *Curr opin Urol* 2001; 11:55-59.
377. Romero R, Oyarzun E, Mazor M et al: Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 576-582.
378. Smaill, F. Antibiotic treatment for symptomatic bacteriuria: antibiotic vs. no treatment for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3):1-5.

379. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, et al: Randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:249-253.
380. Amsel R, Totten Pa: Non specific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic association. *Am J Med* 1983; 74(1): 14-22
381. Eschenbach DA, Hillier S et al: Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(3): 577-9
382. Mardh PA: The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(4pt2): 1163-68
383. Thomason JL, Gelbart SM et al: Vaginitis in reproductive-age women. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1990; 2(5): 656-61
384. Krohn MA, Hillier SL et al: Comparison of methods for diagnosis bacterial vaginosis among pregnant women. *J Clin Microbiol* 1988; 27(6): 1266-71
385. Fari A: Vaginal cytological bacterial examination. *Contracept Fertil Sex* 1994; 22(4):211-3
386. Hill LH, Ruparelia H et al: Non specific vaginitis and other genital infections in three clinic populations. *Sex Trasm Dis* 1983; 10(3):114-8
387. Gravett MG, Hummel D et al: Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67(2):229-37
388. Bump RC, Zuspan FP et al : The prevalence, six-month persistence, and predictive values of laboratory indicators of bacterial vaginosis (nonspecific vaginitis) in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150(8):917-24
389. Bump RC, Buesching WJ et al: Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158(4):935-39
390. Barbone F, Austin H et al: A follow-up study of methods of contraception, sexual activity and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(2):510-14
391. Wolner-Hanssen P, Echenbach DA et al: Association between vaginal douching and acute pelvic inflammatory disease. *JAMA* 1990; 263(14):1936-41
392. Hillier SL, Krhon MA et al: Microbiologic efficacy of intravaginal clindamycin cream for the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76(3pt1):407-13
393. Hillier SL, Krhon MA et al: Characteristics of three vaginal flora patterns patterns assessed by gram stain among pregnant women. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(3): 938-44
394. McGregor JA, French JI: Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(1): 157-67
395. Eschenbach DA, Gravett MG et al: Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984; 86: 213-22
396. McGregor JA, French JI: Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 83(4): 631-6
397. Hillier SL, Nugent RP et al: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *N Engl Med* 1995; 333: 1737-42

398. Hillier SL, Martius J et al: A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl Med* 1988; 319(15): 972-8
399. McDonald HM, O'Loughlin JA et al: Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 190-96
400. McDonald HM, O'Loughlin JA et al: vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(5): 427-35
401. Kutki T, Sivonem A, et al: Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80(2): 173-7
402. Hay PE, Morgan DJ et al: A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(12): 1048-53
403. Silver HM, Sperling RS et al: Evidence relating bacterial vaginosis to intramniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(3): 808-12
404. Hauth JC, Goldemberg RL et al: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl Med* 1995; 333(26): 1732-6
405. Flynn CA, Helwig AL et al: Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract* 1999; 48(11): 885-92
406. Hitti J, Hillier SL: Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor. *Obstet Gynecol* 2001; 97(2): 211-9
407. Joeseff MR, Hillier SL et al: Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low-birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5): 1527-31
408. Morales WJ, Schorr S et al: Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(2): 345-7
409. McDonald HM, O'Loughlin JA et al: Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella Vaginalis*): a randomised, placebo controlled-trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(2): 1391-7
410. Guise JM, Mahon Sm: Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med* 2001; 20(3Suppl): 62-72
411. McGregor JA, French JI: bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(5Suppl): S1-19
412. Gjerdingen D, Fontaine P, et al: The impact of regular vaginal pH screening on the diagnosis of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Fam Pract* 2000; 49(1): 39-43
413. French JI, McGregor JA et al: Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol* 1999; 93(5): 715-24

Diagnosi prenatale

414. AC Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Routine ultrasound screening in pregnancy, protocols, standards and training. Supplement to ultrasound screening for fetal abnormalities. Report of RCOG Working Party. London: RCOG Press; 2000
415. Briker L, Garcia J, Henderson J et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost- effectiveness and women's views. *Health Tecnology Assesment* 2000;4:1-193

416. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis. Guideline No.8. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists;2000
417. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down's syndrome. *JAMA* 2001;285:1044–55.
418. Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1–88.
419. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal screening or Down syndrome. London: RCOG; 2003.
420. Ritchie K et al. Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. Health Technology Assessment Report 5. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2004.
421. UK National Screening Committee. National Down syndrome screening programme for England. London: UK NSC; 2003.
422. Dugoff L. The association between first trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG concentrations and obstetric complications—a population based screening study (The FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S78.
423. Malone FD et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S56.
424. Tabor A, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Feto-maternal haemorrhage associated with genetic amniocentesis: results of a randomized trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1987;94:528-34.
425. D'Alton ME. Prenatal diagnostic procedures. *Semin Perinatol* 1994;18:140-62.
426. Romero R, Munoz H, Gomez R, et al. Two-thirds of spontaneous abortion/fetal deaths after genetic midtrimester amniocentesis are the result of a pre-existing subclinical inflammatory process of the amniotic cavity (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:261.
427. Wenstrom KD, Andrews WW, Tamura T, Du Bard MB, Johnston KE, Hemstreet GP. Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:830-3.
428. Anandakumar C, Wong YC, Annapoorna V, Arulkumaran S, Chia D, Bongso A, et al. Amniocentesis and its complications. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992;32:97-9.
429. Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1995;85:865-7.
430. Petrikovsky BM, Kaplan GP. Fetal responses to inadvertent contact with the needle during amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:83-5.
431. The Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242-7.
432. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJT, et al. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:97-101.
433. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomized study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350(9079):697-703.

434. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First Report. *Lancet* 1989;1(8628):1-6.
435. JOCG Clinical Practice Guidelines. Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis. No 105, July 2001.
436. Kalousek DK, Dill FJ, Pantzar T, McGillivray BC, Yong SL, Wilson RD. Confined chorionic mosaicism in prenatal diagnosis. *Hum Genet* 1987;77:163-7
437. Kalousek DK, Howard-Peebles PN, Olson SB, Barrett IJ, Dorfmann A, Black SH, et al. Confirmation of CVS mosaicism in term placentae and high frequency of intrauterine growth retardation association with confined placental mosaicism *Prenat Diagn* 1991;11:743-50.
438. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, Yam I, Wilson DR, Howard-Peebles PN, et al. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet* 1993;52:8-16.
439. Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, McGillivray B. Spontaneous abortion and pregnancy outcome following normal first trimester ultrasound. *Obstet Gynecol* 1986;67:352-5.
440. Rhoades GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Eng J Med* 1989;320:609-63. JOGC JULY 2001 89
441. Medical Research Council Working Party on the Evaluation of Chorion Villus Sampling, Medical Research Council European trial of chorion villus sampling 1991. *Lancet* 1994;337:1491-9.
442. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJT, et al. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:97-101.
443. Silver RK, MacGregor SN, Muhlback LH, Kambich MP, Ragin A. A comparison of pregnancy loss between transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1994;83:657-60.
444. Chueh JT, Goldberg JD, Bohlferd MM, Golbus MS. Comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling loss rates in nine thousand cases from a single center. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1277-82.
445. Froster-Iskenius UG, Baird PA. Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. *Teratology* 1989;39:127-35.
446. Brambati B, Simoni G, Travi M, Danesino C, Tului L, Privitera O, et al. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* 1992;12:789-99.
447. Froster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet* 1996;347(9000):489-94 .
448. WHO/PAHO Consultation on CVS. Evaluation of chorionic villus sampling safety. *Prenat Diagn* 1999;19:97-9.

Criteria di sorveglianza fetale e materna del travaglio

449. ACOG technical bulletin. Fetal heart rate patterns: monitoring, interpretation and management. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 51: 65-74.

450. Elimian A, Figueroa R, Tejani N. Intrapartum surveillance of fetal well-being. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 373-376.
451. American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, American College of Obstetricians and Gynecologists, American academy of pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003.
452. Ingemarsson I, et al. Admission test: a screening test for fetal distress in labour. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 800-806.
453. FIGO study group on the assessment of new technology. Intrapartum surveillance: recommendations on current practice and overview of new developments. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49: 213-221.
454. Herbst A, et al. Intermittent versus continuous electronic monitoring in labour: a randomised study. *Br J Ob Gyn* 1994; 101: 663-668.
455. Vintzileos A M, Antsaklis A, et al. A randomized trial of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation. *Ob Gyn* 1993; 81: 899-907.
456. Impey L, Reynolds m, MacQuillan K, Gates S, Murphy J, Sheil O. Admission cardiotocography: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:465-70
457. Vintzileos A M, et al. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: a meta-analysis. *Ob Gyn* 1995; 85, 149-155.
458. Thacker SB, Stroup D, Chang M. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor (Cochrane review). The cochrane library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
459. Neldam S, et al. Intrapartum fetal heart rate monitoring in a combined low- and high-risk population: a controlled clinical trial. *Eur J Ob Gyn Rep Biol* 1986; 23, 1-11.
460. ACOG. Intrapartum fetal heart rate monitoring. Technical bulletin N°. 132. 1989. Washington (DC).
461. AAAAA Progetto n. 3 Regione Emilia Romagna – Agenzia Sanitaria Regionale – CeVEAS La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto. Linee guida basate su prove di efficacia. Febbraio 2004
462. Murphy KW, et al. Birth asphyxia and the intrapartum cardiotocograph. *Br J Ob Gyn* 1990; 97: 470-479.
463. Fleischer A, et al. The development of fetal acidosis in the presence of an abnormal fetal heart rate tracing. *Am J Ob Gyn* 1982; 144: 55-60.
464. Aldrich CJ, et al. Late fetal heart decelerations and changes in cerebral oxygenation during the first stage of labour. *Br J Ob Gyn* 1995; 102:9-13.
465. Langer B, et al. Fetal pulse oximetry and fetal heart rate monitoring during stage II of labour. *Eur J Ob Gyn Rep Biol* 1997; 72 Suppl, S57-S61.
466. Saling E. Fetal and neonatal hypoxia. Ed. Arnol, London 1962.
467. Guidelines for blood gas sampling and measurement of pH and blood gas values. *Eur J Ob Gyn Rep Biol* 1994; 54(3): 165-167.
468. Addy AP. Birth asphyxia. *BMJ* 1982; 284:1288-1289.
469. Niswander K, Elbourne D, Redman C, et al. Adverse outcome of pregnancy and the quality of obstetric care. *Lancet* 1984; 827-831.

Urgenze nel travaglio e nel parto

Attacco eclamptico

470. Tank PD, Chauhan AR, Bhattacharya MS, Warke HS, Raut VS. Neurological complications in eclampsia: a case series. *Int J Fertil Womens Med.* 2004 Mar-Apr;49(2):61-9.
471. Redman CWG. Eclampsia still kills. *BMJ.* 1988;296:1209-1210.
472. Sibai BM. Management of eclampsia. *Clin Perinatol.* 1991;18:793-808.
473. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-63
474. Duley L, Mahomed K. Magnesium sulphate in eclampsia. *Lancet* 1998;351:1061-2
475. Hutton JD, James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman CW. Management of severe pre eclampsia and eclampsia by UK consultants. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992;99:554-6.
476. Chien P F, Khan K S, Arnott N. Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1996. 103(11). 1085-1091.
477. Witlin A G, Sibai B M. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics and Gynecology.* 1998. 92(5). 883-889.
478. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
479. Douglas K, Redman C. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1992;309:1395-400.
480. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
481. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 927-931.
482. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 533-538.
483. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG technical bulletin: Hypertension in pregnancy-Number 219: January 1996 (replaces no. 91, February 1986). *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53: 175-183.
484. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, et al. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: Analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1322-1329.

Distacco di placenta

485. Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstetrics and Gynecology* 1997;89:221-6.
486. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *American Journal of Epidemiology* 2001;153:332-7.
487. Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *American Journal of Epidemiology* 2001;153:771-8.
488. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for

preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2, 2002. Oxford: Update Software.

489. Basu HK. Fibrinolysis and abruptio placentae. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1969;76:481-96.
490. Nyberg DA, Cyr DR, Mack LA, Wilson DA, Shuman WP. Sonographic spectrum of placental abruption. *American Journal of Roentgenology* 1987;148:161-4.
491. Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjø P, Dalaker K. Perinatal mortality and case fatality after placental abruption in Norway 1967-1991. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1996;75:229-34.
492. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, et al. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: Analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1322-1329.

Distocia di spalla

493. Sokol RJ, Blackwell SC, for the American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin no. 40: shoulder dystocia. November 2002 (replaces practice pattern no. 7, October 1997). *Int J Gynaecol Obstet* 2003;80:87-92.
494. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:476-80.
495. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985;66:762-8.
496. Geary M, McParland P, Johnson H, Stronge J. Shoulder dystocia-is it predictable? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62:15-8.
497. Gherman RB, Goodwin TM, Souter I, Neumann K, Ouzounian JG, Paul RH. The McRoberts' maneuver for the alleviation of shoulder dystocia: how successful is it? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176: 656-61.
498. Gherman RB, Ouzounian JG, Goodwin TM. Obstetric maneuvers for shoulder dystocia and associated fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 1126-30.
499. Sandmire HF, DeMott RK. Erb's palsy: concepts of causation. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 pt 1):941-2.
500. Baskett TF, Allen AC. Perinatal implications of shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1995;86:14-7.
501. Gross SJ, Shime J, Farine D. Shoulder dystocia: predictors and outcome. A five-year review. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:334-6.
502. Bruner JP, Drummond SB, Meenan AL, Gaskin IM. All-fours maneuver for reducing shoulder dystocia during labor. *J Reprod Med* 1998;43:439-43.

Inversione uterina

503. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al. *Williams obstetrics*. 20th ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange, 1997:767-9.
504. Brar HS, Greenspoon JS, Platt LD, Paul RH. Acute puerperal uterine inversion. New approaches to management. *J Reprod Med* 1989;34:173-7.
505. Lewin JS, Bryan PJ. MR imaging of uterine inversion. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:357-9.

506. Catanzarite VA, Moffitt KD, Baker ML, Awadalla SG, Argubright KF, Perkins RP. New approaches to the management of acute puerperal uterine inversion. *Obstet Gynecol* 1986;68(3 Suppl):7S-10S.
507. Momani AW, Hassan A. Treatment of puerperal uterine inversion by the hydrostatic method: reports of five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;32:281-5.
508. Shah-Hosseini R, Evrard JR. Puerperal uterine inversion. *Obstet Gynecol* 1989;73:567-70
509. Dayan SS, Schwalbe SS. The use of small-dose intravenous nitroglycerin in a case of uterine inversion. *Anesth Analg* 1996;82:1091-3.
510. Ogueh O, Ayida G. Acute uterine inversion: a new technique of hydrostatic replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:951-2.

Prolasso del cordone

511. Heifetz SA: Pathology of the umbilical cord. In: Lewis SH, Perrin E, (eds): *Pathology of the Placenta* (ed 2). N.Y.,N.Y,Churchill Livingstone; 1999. 1007-136.
512. Clausen I. Umbilical Cord Anomalies and Antenatal Fetal Deaths. *Obstetrical Gynecological Survey*. 1989;44:841-45.
513. Kahana B, Sheiner E, Levy A, Lazer S, Mazor M. Umbilical cord prolapse and perinatal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Feb;84(2):127-32.
514. Uygur D, Kis S, Tuncer R, Ozcan FS, Erkaya S. Risk factors and infant outcomes associated with umbilical cord prolapse. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Aug;78(2):127-30.
515. Berghella V. Prolapsed cord after external cephalic version in a patient with premature rupture of membranes and transverse lie. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Dec 1;99(2):274-5
516. Murphy DJ, MacKenzie IZ. The mortality and morbidity associated with umbilical cord prolapse. *Brit J Obstet Gynaecol* 1995; 102:826-32.
517. Prabulous AM, Philipson EH. Umbilical cord Prolapse; is the time from diagnosis to delivery critica? *J Reprod Med* 1998; 43:129-32.

Embolia amniotica

518. Cattaneo A. Air and amniotic fluid embolism en *Textbook of Obstetric Anesthesia*. Birnbach D, Gatt S, Datta S Eds. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp. 435-454.
519. Schechtman M, Ziser A, Markovitz R et al. Amniotic fluid embolism: early findings of Trans esophageal echocardiography. *Anesth Analg* 1999; 89: 1456-8.
520. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA: Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Apr; 172(4 Pt 1): 1158-67; discussion 1167-9
521. Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J: Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Jan; 154(1): 104-6
522. Gogola J, Hankins GD: Amniotic fluid embolism in progress: a management dilemma! *Am J Perinatol* 1998 Aug; 15(8): 491-3
523. Locksmith GJ: Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999 Sep; 26(3): 435-44, vii
524. Martin RW: Amniotic fluid embolism. *Clin Obstet Gynecol* 1996 Mar; 39(1): 101-6

Emorragia post partum

525. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists educational bulletin. Postpartum hemorrhage, Number 243. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1998;61(1):79-86.
526. Mousa HA, Walkinshaw S. Major postpartum haemorrhage. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2001;13(6):595-603.
527. Alamia V Jr, Meyer BA. Peripartum hemorrhage. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1999;26(2):385-98.
528. Alexander J, Thomas P, Sanghera J. Treatments for secondary postpartum haemorrhage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1,2002. Oxford:Update Software. CD002867.
529. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104:372-5.
530. Clark SL, Phelan JP, Yeh SY, Bruce SR, Paul RH. Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. *Obstetrics and Gynecology* 1985;66(3):353-6.
531. Hayman RG, Arulkumaran S, Steer PJ. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstetrics and Gynecology* 2002 99(3):502-6.
532. Baskett TF. A flux of the reds: evolution of active management of the third stage of labour. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2000;93:489-93.
533. Gulmezoglu AM. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2000. Oxford: Update Software. CD000494.
534. WHO Report of technical working group. The prevention and management of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organisation 1999:WHO/MCH/90.7.
Rottura d'utero
535. Sumac D, Diaz, MD, Jacob E, Jones, MD, MPH, Michael Seryakov, MD, William J. Mann, MD Uterine Rupture and Dehiscence: Ten-Year Review and Case-Control Study *South Med J* 95(4):431-435, 2002
536. Lynch JC, Pardy JP: Uterine rupture and scar dehiscence. a five-year survey. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24:699,702
537. Eden RD, Parker RT, Gall SA: Rupture of the pregnant uterus: a 53-year review. *Obstet Gynecol* 1986; 68:671
538. Yussman MA, Haynes DM: Rupture of the gravid uterus. a 12-year study. *Obstet Gynecol* 1970; 36:116
539. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologists. Compendium of Selected Publications. July 1999, No. 5, p 1110
540. Suner S, Jagminas L, Peipert F, et al: Fatal spontaneous rupture of a gravid uterus: case report and literature review of uterine rupture. *J Emerg Med* 1996; 14:181-185
541. Rosen MG, Dickinson JC, Westhoff CL: Vaginal birth after cesarean: a meta-analysis of morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1991; 77:465-470
542. Durwald C, Mercer B. Uterine rupture, perioperative and perinatal mortality after single layer closure at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:S65.
543. Bujold E, Bujold C, Hamilton EF, Harel F, Gauthier RJ. The impact of a single-layer or double-layer closure on uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:1326-1330.

544. Bujold E, Mehta SH, Bujold C, Gauthier RJ. Interdelivery interval and uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1199-1202.
545. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001;345:3-8.
546. Leung AS, Leung EK, Paul RH. Uterine rupture after previous cesarean delivery: Maternal and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:945-50.
547. Bujold E, Gauthier RJ. Neonatal morbidity associated with uterine rupture: What are the risk factors? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:311-4.
548. Lieberman E. Risk factors for uterine rupture during a trial of labor after cesarean. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:609 -21.
549. Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, Cohen A, Lieberman E. Effect of previous vaginal delivery on the risk of uterine rupture during subsequent trial of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1184 -6.

Induzione del travaglio nella gravidanza post termine

550. Yudkin PL, Wood L, Redman CW. "Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages". *Lancet*, 1987; 1: 1192-4
551. Feldman GB. "Prospective risk of stillbirth". *Obstet Gynecol*, 1992; 79: 547-53
552. Ingemarsson I, Kallen K. "Stillbirths and rate of neonatal deaths in 76761 post-term pregnancies in Sweden, 1982-1991. A register study". *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997; 76: 658-62
553. Hilder L, Costeloe K, Thilaganathan B. "Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality". *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 105: 169-73
554. Crowley P. "Post-term pregnancy: induction or surveillance?"; in: *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, Vol 1, 776-91; Chalmers J eds. Oxford University Press, 1989
555. ACOG Practice Pattern n°6. "Management of postterm pregnancy". *Int J Gynecol Obstet*, 1997; 60: 86-91
556. ACOG Technical Bulletin n°187. "Ultrasonography in pregnancy". *Int J Gynecol Obstet*, 1994; 44: 173-83
557. Linee Guida SIEOG – Editeam S.A.S. Gruppo Editoriale, 2002
558. Crowley P. "Interventions for preventing or improving the outcome of deliveries at or beyond term". *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002
559. Minakami H, Kimura H, Honma Y, Tamada T, Sato I. "When is the optimal time for delivery purely from the fetuses perspective". *Gynecol Obstet Invest*, 1995; 40: 174-8
560. Cnattingius S, Taube A. "Stillbirths and rate of neonatal deaths in 76761 post-term pregnancies in Sweden, 1982-1991. A register study". *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998; 77: 582-4
561. Menticoglou SM, Hall PF. "Routine induction of labour at 41 weeks gestation: non-sensus-consensus". *Br J Obstet Gynaecol*, 2002; 109: 485-91
562. Smith GCS. "Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post-term in singleton pregnancies". *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184: 489-96
563. Campbell MK, Østbye T, Irgens L. "Post-term birth: risk factors and outcomes in a 10-years cohort of Norwegian birth". *Obstet Gynecol*, 1997; 89: 543-48

564. SOGC – Clinical Practice Guidelines - Committee Opinion – Post-term Pregnancy, n° 15, 1997
565. ACOG Practice Bulletin n° 9. “Antepartum fetal surveillance”. *Int J Gynecol Obstet*, 2000; 68: 175-86
566. Hannah ME. “Post-term pregnancy: should all women have labour induced? A review of literature”. *Fetal Maternal Med Rev*, 1993; 5: 3-
567. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. “Induction of labour”. Evidence-based Clinical Guideline n°9, 2001
568. Physicians Insurance Annual Report. “Minimizing obstetrical risk: postdates”. 2002
569. Howarth GR, Botha DJ. “Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour”. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002
570. Ross EL e coll. “High dose vs. standard dose oxytocin in parturients with uterine risk factors: a randomised double blind trial”. *Am J Obstet Gynecol*, 1998;178:595
571. Hourvitz A, Alcalay M, Korach J, Lusky A, Barkai G, Seidman DS. “A prospective study of high- versus low-dose oxytocin for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1996; 75: 636–41
572. Goni S, Sawhney H, Gopalan S. “Oxytocin induction of labor: a comparison of 20- and 60-min dose increment levels”. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995; 48: 31–6
573. Crane J, Reardon E. “A prospective randomized study of high dose vs. low dose oxytocin infusion for labour induction”. *Proceedings of 49th annual clinical meeting of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*, Ottawa, Ontario, 1993, 109
574. Lazor LZ, Philipson EH, Ingardia CJ, Kobetitsch ES, Curry SL. “A randomized comparison of 15- and 40-minute dosing protocols for labor augmentation and induction”. *Obstet Gynecol*, 1993; 82: 1009–12
575. Orhue AAE. “Incremental increases in oxytocin infusion regimens for induction of labor at term in primigravidas: A randomized controlled trial”. *Obstet Gynecol*, 1994; 83:229–33
576. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. “Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term”. *The Cochrane Library*, Issue 4,
577. Zanini A, Norchi S, Beretta E, Cortinovis I, Fenaroli G, Scian A. “Maturazione cervicale e induzione del travaglio di parto in gravidanze a termine con prostaglandine E2. Studio clinico controllato tra via intracervicale e intravaginale”. *Ann Ost Gin Med Perinat*, 1989; CX: 209–16
578. Hales KA, Rayburn WF, Turnbull GL, Christensen HD, Patatanian E. “Double-blind comparison of intracervical and intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and induction of labor”. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171: 1087–91
579. Seeras RC. “Induction of labor utilizing vaginal vs intracervical prostaglandin E2”. *Int J Gynecol Obstet*, 1995; 48: 163–7
580. Kemp B, Winkler M, Rath W. “Induction of labor by prostaglandin E2 in relation to the Bishop score”. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000; 71: 13–17
581. Hughes EG, Kelly AJ, Kavanagh J. “Dinoprostone vaginal insert for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis”. *Obstet Gynecol*, 2001; 97: 847-55
582. Tan BP, Hannah ME. “Prostaglandins versus oxytocin for prelabour rupture of membranes at term”. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000

583. Boulvain M, Stan C, Iron O. "Membrane sweeping for induction of labour". The Cochrane Library, Issue 4, 2002
584. Bricker L, Luckas M. "Amniotomy alone for induction of labour". The Cochrane Library, Issue 1, 2003
585. Boulvain M, Kelly AJ, Lohse C, Stan C, Iron O. "Mechanical methods for induction of labour". The Cochrane Library, Issue 4, 2002
586. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. "Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour". The Cochrane Library, Issue 1, 2003
587. Smith C, Crowther C. "Acupuncture for induction of labour". The Cochrane Library, Issue 1, 2004
588. Hodnett ED. "Caregiver support for women during childbirth". The Cochrane Library, Issue 3, 2000
589. World Health Organization (WHO). "Care in normal birth: a Practical Guide". Report of a technical working group, 1996
590. AAAA Progetto n. 3 Regione Emilia Romagna – Agenzia Sanitaria Regionale – CeVEAS La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto. Linee guida basate su prove di efficacia. Febbraio 2004

Il controllo del dolore nel travaglio di parto

591. Hodnett ED. Continuity of caregivers for care during pregnancy and childbirth. Cochrane Database Systematic reviews, 2001(3).
592. Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr G J, Sakala C. Continuous support for women during childbirth. Cochrane Database Systematic reviews, 2003(4).
593. Hodnett ED. Caregiver support for women during childbirth. Cochrane Database Systematic reviews, 2003(2).
594. Page L Clinical interventions and outcomes of One-to-One midwifery practice. J Public Health Med, 1999; 21: 243-8.
595. McGrath S, Kennel J, Suresh M et al. Doula support vs epidural analgesia: impact on cesarean rates. *Pediatr Res*, 1999; 45: 16A.
596. Hodnett ED et al. Effectiveness of Nurses as Providers of Birth Labor Support in North American Hospitals. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2002; 288: 1373-81.
597. Scott KD, Berkowitz G, Klaus M. A comparison of intermittent and continuous support during labor: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 1054-9.
598. Kennell JH, Klaus MH. Continuous Nursing Support During Labor (letter). *JAMA*, 2003; 289: 175-6.
599. Gupta JK , Nikodem VC. Woman's position during second stage of labour. Cochrane Database Systematic reviews, 2001(1).
600. de Jong P, Johanson R, Baxen P, Adrians V, Van Der Westhuisen S, Jones P Randomised trial comparing the upright and supine positions for the second stage o labour. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104: 567-71.
601. de Jong P. Randomised trial comparing the upright and supine positions for the second stage o labour [reply]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106: 291-2.
602. Hodnett ED. Home-like versus conventional institutional settings for birth. Cochrane Database Systematic reviews, 2001(1).

603. Field T, Hernandez – Reif- M, Taylor S et al. Labour pain is reduced by massage therapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 1997; 18: 286-91.
604. Nikodem VC. Immersion in water in pregnancy, labour and birth; *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 (3).
605. Eriksson M, Mattison L, Ladfors L. Early or late bath during the first stage of labour: a randomized study of 200 women. *Midwifery*, 1997; 13: 146-8.
606. Eckert K, Tumbull R, MacLennon A. Immersion in water in the first stage of labor: a randomized controlled trial. *Birth*, 2001; 28: 84-93.
607. Smith CA, Collins CT, Cyna CA. Complementary and alternative therapies for pain management in labour. *Cochrane Database Systematic reviews*, 2003(2).
608. Simkin PP. Nonpharmacologic methods of pain relief during labor. *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, Vol 2, 883-912; Chalmers J eds. Oxford University Press, 1989
609. Carrol D, Moore RD, Tramer MR, McQuay HJ. Transcutaneous electrical nerve stimulation does not relieve labor pain: Update Systematic Review. *Contemporary Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 1997; 195-205.
610. Ramnero A, Hanson U, Kihlgren M. Acupuncture treatment during labour - a randomised controlled trial. *BJOG*, 2002; 109: 637-44.
611. Schneider SM, Levinson G, Ralstone DH. *Anesthesia nella pratica ostetrica*. Levinson G, Edizioni Internazionali, 1996.
612. Halpern SH, Leighton BL, Ohlsson A, Barrett JF, Rice A. Effect of epidural vs parenteral opioid analgesia on the progress of labor: a meta-analysis. *JAMA*, 1998; 280: 2105-10.
613. Howell CJ. Epidural versus non-epidural analgesia for pain relief in labour. *The Cochrane Library*, 2003; 1: 1-18.
614. Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, Hjelm A, Irestedt L. Lack of analgesic effect systemically administered morphine or pethidine on labour pain. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996; 103:968-73.
615. Campbell D. Parenteral Opioids for labor analgesia. *Clin Obstet Gynecol*, 2003; 46: 616-22.
616. Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for labor pain relief: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002; 186: S94-S109.
617. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists n.36. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 177-91.
618. O'Sullivan G. Analgesia and anaesthesia in labour. *Current obstetrics Gynaecology*, 2002; 12: 8-14.
619. Rayburn WF, Smith CV, Parriot JE, Wood RE. Randomized comparison of miperidine and fentanyl during labor. *Obstet Gynecol*, 1989; 74: 604-6.
620. Thurlow JA, Laxton CH, Dick A, Waterhouse P, Sherman L, Goodman NW. Remifentanyl by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidene for pain relief in labour. *Br J Anesth*, 2002; 88: 347-8.
621. Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186 S: 110-26.
622. Rosen MA. Paracervical block for labor analgesia: a brief historic review; *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186 S: 127-30.
623. ACOG Technical Bulletin. Obstetric analgesia and anaesthesia. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 1996; 225.

624. Norris M. Handbook of Obstetric Anesthesia. Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
625. ASRA Regional Anesthesia in the anticoagulated patient- Defining the risk; American Soc. of Regional Anesthesia, 2002.
626. ESRA; Clinical Practice Guidelines for the Practice of Regional Anesthesia.
627. Vincent RD Jr, Chestnut DH. Epidural analgesia during labor. *Am Fam Physician*, 1998; 58: 1785-92.
628. Polley L, Columb MQ, Naughton NN, Wagner DS, Van der Ven CJM. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology*, 1999; 90: 944-50.
629. Vercauteren MP, Hans G, De Decker K, Adriaensen HA. Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia: a comparison with racemic bupivacaine. *Anesth Analg*, 2001; 93: 996-1000.
630. Halpern SH, Breen TW, Campbell DC, Muir NA, Kronberg J, Nunn R, Frek G. A multicenter, randomized, controlled trial comparing bupivacaine with ropivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology*, 2003; 98: 1431-5.
631. Halpern SH, Walsh V. Epidural ropivacaine versus bupivacaine for labor: a meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia*, 2003; 96: 1473-9.
632. Task force on Obstetrical Anesthesia- A report by the American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Obstetrical Anesthesia. 1999
633. Gautier P.- Lafaye. *Anestesia Loco-Regionale e trattamento del dolore*. Masson 1998.
634. Wlody D. Complications of regional anesthesia in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol*, 2003; 46: 667-78.
635. Van der Vyver M, Halpern S, Joseph G. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous infusion for labour analgesia: a meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2002; 89: 459-65.
636. Rogers R. Epidural analgesia and active management of labor: effects length of labor and mode of delivery. *Obstet Gynecol*, 1999; 93: 995-8.
637. Lieberman E, Lang JM, Cohen A, D'Agostino RJ, Datta S, Frigoletto FD Jr. Association of epidural analgesia with cesarean delivery in nulliparas. *Obstet Gynecol*, 1996; 88: 993-1000.
638. Luxman D, Wolman I, Groutz A, Cohen JR, Lottan M, Pauzen D, David MP. The effect of early epidural block administration on the progression and outcome of labor. *Int J Obstet Anesthesia*, 1998; 7: 161-5.
639. Chestnut DH, McGrath JM, Vincent RD Jr, Penning DH, Choi WW, Bates JN, McFarlane C. Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are in spontaneous labor? *Anesthesiology*, 1994; 80: 1201-8.
640. ACOG. Task force on cesarean delivery rate. Evaluation on cesarean delivery – Washington, DC: ACOG, 2000.
641. Lieberman E, O'Donoghue C. Unintended effects of epidural analgesia during labour: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: 531-68.
642. Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: 569-77.
643. Collins ER, Davies DWL, Aveling W. Randomized comparison of combined spinal-epidural and standard epidural analgesia in labour. *Lancet*, 1995; 345: 1413-6.
644. Wilson MJ, Cooper G, MacArthur C, Shennan A; Comparative Obstetric Mobile

- Epidural Trial (COMET) Study Group UK. Randomized controlled trial comparing traditional with two "mobile" epidural techniques: anesthetic and analgesic efficacy. *Anesthesiology*, 2002; 97: 1567-75.
645. Nageotte MP, Larson D, Rumney PJ, Sidhu M, Hollenmach K. Epidural analgesia compared with combined spinal-epidural analgesia during labor in nulliparous women. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1715-9.
646. Roux M, Watrisse G, Tai RB, Dufosse F, Krivosic-Horber R. Obstetric analgesia: peridural analgesia versus combined spinal and peridural analgesia. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1999; 487-98.
647. COMET Study Group UK. Effect of low dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2001; 358: 19-23.
648. Palmer CM, Maciulla JE, Cork RC, Nogami WM, Gossler K, Alves D. The incidence of fetal heart rate changes after intrathecal fentanyl labor analgesia. *Anesth Anal*, 1999; 88: 577-81.
649. Rawal N, Holmstrom B. The combined spinal-epidural technique. *Best Practice & Research in Clinical Anaesthesiology*, 2003; 17: 347-64.
650. AAAA Progetto n. 3 Regione Emilia Romagna – Agenzia Sanitaria Regionale – CeVEAS La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto. Linee guida basate su prove di efficacia. Febbraio 2004

STAMPA: TIP. F. MARCHESINI - ROMA - Tel. 06.6880.2206

Giugno 2004