

INDICE

ABSTRACT	I
1 INTRODUZIONE	1
1.1 Definizione e cause di prematurità	1
1.2 Diagnosi di minaccia di parto pretermine.....	5
1.3 Trasporto in utero (STAM)	8
1.4 Terapia	14
2 MATERIALI E METODI.....	19
2.1 Obiettivo dello studio	19
2.2 Descrizione dello studio	20
2.3 Raccolta e analisi dei dati	25
4 RISULTATI.....	26
5 DISCUSSIONE	43
5.1 Confronto con la letteratura.....	43
5.2 Limiti dello studio	50
6 CONCLUSIONI	51
7 BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	52
8 RINGRAZIAMENTI	56

ABSTRACT

Introduzione: Il parto pretermine (< 37 s.g.) si configura come una delle principali cause di morbilità e mortalità neonatale, essendo responsabile del 65% dei decessi neonatali e del 50% delle disabilità neurologiche infantili. Al fine di garantire un'adeguata gestione delle gravidanze a rischio, è fondamentale una corretta e tempestiva diagnosi di Minaccia di Parto Pretermine (MPP). Questa però, rappresenta una sfida non indifferente, data la difficoltà nell'individuazione di un'eziologia ben chiara e la varietà di sintomi sovrapponibili a quelli di una gravidanza a normale evoluzione. Questa difficoltà diagnostica si traduce, nella maggior parte dei casi, in una sovradiagnosi di travaglio pretermine, provocando interventi medici non necessari e rischi materno fetali, così come un aumento del carico emotivo e finanziario per le famiglie coinvolte. Pertanto, l'obiettivo del presente studio è quello di quantificare il fenomeno della MPP che non evolve in parto pretermine, presso l'ospedale pediatrico "G. Salesi" di Ancona.

Materiali e metodi: è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo sugli esiti dei trasferimenti per MPP provenienti dai centri "spoke" marchigiani e indirizzati al centro "hub" (U. O di ginecologia e ostetricia dell'ospedale "G. Salesi" di Ancona.) nel 2023. I dati sono stati rilevati a partire dal sistema applicativo "Galileo" e la consultazione di cartelle cliniche, tra febbraio e marzo del 2024. Sono state indagate variabili sociodemografiche e di esito, come l'età gestazionale al trasferimento e al momento del parto, nonché esiti neonatali come peso alla nascita, punteggio Apgar e mortalità. I principali fenomeni osservati riguardano il timing del parto dal trasferimento in utero (STAM) e il tasso di dimissione in gravidanza post trasferimento.

Risultati: Il campione è formato da 45 donne, corrispondenti alla totalità dei trasferimenti per MPP da altro nosocomio al centro "hub". Di questi, la maggior parte (58%) è stato dimesso in stato gravidico senza aver espletato un parto pretermine. Il tasso di dimissioni in gravidanza cresce ulteriormente fino al 79%, non considerando i casi di pPROM. Su una totalità di 19 parti, 10 (52,6%) si caratterizzano come moderatamente pretermine, 6 (31,5%) rientrano nella categoria di parto molto pretermine, e il restante 21%, corrispondente a 3 parti, rientra nella categoria di parto estremamente pretermine, a cui si associa una mortalità pari al 33,3%.

Conclusione: La maggior parte delle donne trasferite per MPP non ha poi conseguito un parto pretermine ed è stata dimessa in stato gravidico, confermando il problema della sovradiagnosi. Risulta cruciale, al fine di diminuire disagi psicologico finanziari a carico delle famiglie, la formulazione di una corretta diagnosi di MPP, tramite l'adozione di approcci diagnostici accurati e basati sull'evidenza, insieme a una corretta valutazione della sintomatologia, tenendo conto dei fattori di rischio specifici della donna.

1 INTRODUZIONE

1.1 Definizione e cause di prematurità

Si definisce "pretermine" un parto che si verifichi prima del completamento di 37 settimane di gestazione. Secondo le definizioni dello European Perinatal Health Report 2013, la prematurità viene suddivisa in:

- parto pretermine (tra 23 e 36+6 settimane di gestazione)
- parto estremamente pretermine ("very low" tra 23 e 27+6 settimane di gestazione)
- parto molto pretermine ("low" tra 28 e 31+6 settimane di gestazione)
- parto moderatamente pretermine ("late preterm" tra 32 e 36+6 settimane di gestazione) ^[1]

Il limite inferiore del parto estremamente pretermine che distingue il neonato pretermine dall'aborto è diverso nelle varie Nazioni in base alla legislazione vigente. Questo rappresenta dunque una osticità nell'individuare la soglia temporale a partire dalla quale rifiutare un eventuale tentativo di rianimazione.

Lo stadio di maturità fetale con una possibilità marginale di sopravvivenza extrauterina è definito come "periodo di periviabilità" e viene indicato, da un gruppo congiunto della Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), NICHD, ACOG e American Academy of Pediatricians (AAP), come l'epoca gestazionale compresa tra 22 e 25 settimane, durante la quale la percentuale di sopravvivenza si innalza tangibilmente all'aumentare delle settimane di gestazione, fino ad arrivare al 79%, in corrispondenza della 25 esima settimana. ^{[2][3]}

Nei paesi ad alto reddito il parto pretermine interessa il 6-11% dei casi; i due terzi o i tre quarti dei decessi neonatali si verifica in questa fascia di popolazione.

Il parto pretermine, infatti, si configura come una delle principali cause di morbidità e mortalità neonatale, essendo responsabile del 65% dei decessi neonatali e del 50% delle disabilità neurologiche infantili. ^{[1][4]}

I principali precursori ostetrici che portano ad una nascita precedente alle 37 settimane di gestazione includono la rottura prematura delle membrane prima del termine (pPROM) (25–30%), l'induzione del travaglio o un taglio cesareo eseguiti per ragioni materno-fetali (30–35%) e un travaglio che scaturisce in maniera spontanea, anche in presenza di membrane integre (40–45%).

Oggi si ritiene che il travaglio pretermine sia una manifestazione promossa da molteplici meccanismi, tra cui infezioni o infiammazioni, ischemia o emorragia uteroplacentare, sovradistensione uterina, stress ed altri processi immunologicamente mediati.

Nella maggior parte dei casi non è possibile stabilire un meccanismo preciso; pertanto, per spiegare il travaglio pretermine sono stati cercati fattori associati alla nascita pretermine. Si ritiene che un numero crescente di fattori di rischio interagisca per causare una transizione dalla quiescenza uterina al travaglio pretermine o alla pPROM. Dal momento che molti dei fattori di rischio determinano un aumento dell'infiammazione sistemica e una maggiore stimolazione della via metaboliche infettiva e infiammatoria, si potrebbero spiegare alcuni degli aumenti delle nascite pretermine associati a più fattori di rischio.

Esistono inoltre molte caratteristiche materne o fetali che sono state associate alla nascita pretermine, tra cui le caratteristiche demografiche materne, lo stato nutrizionale, l'anamnesi della gravidanza, le caratteristiche attuali della gravidanza, le caratteristiche psicologiche, i comportamenti avversi, le infezioni, le contrazioni uterine e la lunghezza del collo dell'utero, nonché i marcatori biologici e genetici. [5]

Tabella 1: Considerazioni sintetiche sui principali fattori di rischio nelle gravidanze singole. [1]

Età materna	<ul style="list-style-type: none"> - Le donne < 18 anni e > 40 anni hanno un rischio più elevato di PPT - L'associazione tra l'età materna e il rischio di PPT non è consistente tra gruppi etnici
Etnia	<ul style="list-style-type: none"> - La popolazione nera ha un rischio consistentemente più alto rispetto a quella bianca - La disparità nelle percentuali di incidenza tra la popolazione bianca e quella nera non è sostanzialmente variata nel tempo - Le cause di tali differenze genetiche non sono del tutto chiare; i fattori genetici si intrecciano con quelli ambientali
Immigrazione	<ul style="list-style-type: none"> - Esistono differenze di esiti della gravidanza (incluso il PPT) tra le donne immigrate e le donne autoctone, anche dopo l'aggiustamento di eventuali fattori confondenti (socioeconomici, biologici) - L'universalità di tale parametro è difficile da valutare a causa dei differenti contesti di immigrazione - L'outcome della gravidanza (incluso il PPT) nelle donne immigrate varia a seconda dei Paesi e delle popolazioni migranti
Povertà	<ul style="list-style-type: none"> - Le disparità socioeconomiche sono associate con molti altri fattori, inclusi l'educazione, lo stato di nutrizione materna, il fumo, il consumo di droghe, l'impiego, le infezioni, lo stress - All'interno dei Paesi industrializzati, il PPT è notevolmente più frequente tra le donne socialmente svantaggiate
Educazione	<ul style="list-style-type: none"> - Il disagio sociale, se definito dal tipo di impiego, dal reddito o dal livello di istruzione, è associato ad un aumentato rischio di PP; le ragioni di tale tendenza sono poco chiare - I fattori socioeconomici, da soli, non spiegano le differenze di percentuali di PPT tra le diverse etnie
Stato Civile	<ul style="list-style-type: none"> - La gravidanza nelle donne non sposate è associata con un aumentato rischio di PPT tra tutti i gruppi etnici e i diversi gruppi di età - Le ragioni di tale incidenza non sono conosciute, ma sono comunemente attribuite alla relativa perdita di supporto sociale o di risorse
Accesso alle cure prenatali	<ul style="list-style-type: none"> - L'accesso alle cure prenatali è un limite per donne che sono ad alto rischio di partorire pretermine (es. donne molto giovani, povere, immigrate) - I programmi volti a migliorare le cure prenatali sono giunti a conclusioni contraddittorie riguardo il loro impatto sulla percentuale di PPT; è difficile dimostrare un loro effetto benefico - La continuità assistenziale in gravidanza da parte di un'ostetrica riduce l'incidenza di PPT
Fumo	<ul style="list-style-type: none"> - Il fumo aumenta la probabilità di PPT attraverso meccanismi non chiari

	<ul style="list-style-type: none"> - Il fumo di sigarette sembra spiegare alcune tra le disparità socioeconomiche del PPT, data la sua più alta prevalenza tra i gruppi di donne socio-economicamente più svantaggiate - Smettere di fumare è direttamente correlato ad una significativa diminuzione del tasso di PPT
Utilizzo di droghe	<ul style="list-style-type: none"> - Non esistono chiare evidenze che il consumo di cocaina sia il principale elemento tossicologico coinvolto nella eziologia del PPT
Stress	<ul style="list-style-type: none"> - Esiste una consistente associazione tra stress cronico/eventi catastrofici, importante ansia materna e maggior rischio di PPT - I meccanismi che collegano lo stress/emozioni al PPT non sono chiari - Studi randomizzati controllati di interventi volti ad alleviare lo stress non si sono dimostrati efficaci nel prevenire il PPT
BMI/Obesità	<ul style="list-style-type: none"> - Un BMI < 18 è associato con un aumentato rischio di PPT - Non c'è concordanza sul fatto che l'obesità aumenti il PPT - Una ridotta assunzione di DHA è associata a un aumentato rischio di PPT
Anamnesi ostetrica pregressa	<ul style="list-style-type: none"> - Un precedente parto pretermine spontaneo tra 24 e 36 settimane è il fattore di rischio più importante in assoluto di PPT (OR 4.5-6.2) - Il rischio di ricorrenza varia da 14 a 22% per un parto pretermine pregresso, da 28 a 42% per 2 parti pretermine pregressi, 67% dopo 3 parti pretermine pregressi- Più precoce è l'età gestazionale del precedente PPT, maggiore è il rischio per un successivo parto pretermine spontaneo precoce - Aumenta la probabilità di PPT aver avuto aborti indotti del 2° trimestre, precedenti cerchiaggi per incontinenza cervicale, precedenti interventi sulla cervice (conizzazione, diatermocoagulazione profonda, LEEP estese) - Donne che hanno avuto un PPT con indicazione medica nella prima gravidanza hanno un maggior rischio di PPT spontaneo o per indicazione medica nella seconda gravidanza- Madri che sono nate esse stesse da parto pretermine o che hanno una sorella che ha partorito un neonato pretermine hanno un rischio aumentato di partorire pretermine. L'ereditarietà del parto pretermine segue solo la linea materna e non la linea paterna.
Anamnesi ostetrica attuale	<ul style="list-style-type: none"> - I disturbi ipertensivi della gravidanza sono i principali fattori associati a PPT (soprattutto per le complicanze accessorie come il distacco di placenta): ipertensione gestazionale (OR 1.7-2.1), pre-eclampsia (OR 2.8-5.7) - Il ritardo di crescita intrauterino è associato a un aumento di PPT, direttamente proporzionale alla precocità della diagnosi - La sovradistensione uterina da polioidramnios aumenta il PPT - La presenza di miomi > 5 cm, malformazioni uterine aumentano la probabilità di PPT- Metrorragie ricorrenti del 1°, 2° e 3° trimestre, in particolare se dipendenti da placenta previa, sono associate a PPT
Tecnologie di riproduzione medicalmente assistita	<ul style="list-style-type: none"> - Le gravidanze da riproduzione medicalmente assistita, specie ad alto livello di tecnologia utilizzata, hanno un rischio maggiore di PPT indipendentemente dalla gemellarità
Infezioni	<ul style="list-style-type: none"> - Vaginosi batterica precoce è associata a maggior rischio di PPT- Infezioni delle vie urinarie aumentano il rischio di pielonefrite che aumenta il PPT
Intervallo gravidanze	<ul style="list-style-type: none"> - Un intervallo < 6 mesi tra due gravidanze comporta un maggior rischio di PPT

1.2 Diagnosi di minaccia di parto pretermine

La diagnosi di travaglio pretermine si configura come uno dei compiti più difficili e importanti che interessano il mondo dell'ostetricia nel panorama attuale. I criteri per la diagnosi di travaglio pretermine mancano di precisione perché l'eziologia di fondo e la sequenza di eventi che precedono il parto pretermine non sono ad oggi completamente compresi. Contrazioni uterine dolorose, pressione al basso ventre, aumento delle perdite vaginali e dolore lombare sono associati al parto pretermine, ma questi sintomi sono comuni anche in gravidanze a normale evoluzione. Questa ambiguità comporta dunque una *overdiagnosis* di minaccia di parto pretermine nelle donne che presentano tali sintomi.

Controlli clinici come la visita vaginale e la valutazione dell'attività contrattile, insieme ad approcci biochimici come la misurazione di fibronectina, IGF-BP1 fosforilata e PAMG-1, e valutazioni biofisiche come la cervicometria, sono stati impiegati sia singolarmente che combinati per individuare i casi di travaglio pretermine. Tuttavia, l'efficacia predittiva positiva e negativa di questi strumenti diagnostici dipende dalle caratteristiche specifiche della donna sottoposta all'esame, inclusa l'età gestazionale e il livello di rischio (basso, medio o alto) per il travaglio pretermine. ^{[6][7][1]}

Clinicamente, il travaglio pretermine è stato definito seguendo i criteri di Creasy, che includono la presenza di attività contrattile con una frequenza di almeno 4 contrazioni in 20 minuti, o 8 in un'ora, accompagnate da significative modifiche alla cervice uterina, come un raccorciamento dell'80% della sua lunghezza (≤ 1 cm) o una dilatazione cervicale di almeno 2 cm e/o pPROM.

Per oggettivare il referto vaginale è stata valutata l'efficacia del punteggio di Bishop, ma questo è risultato predittivo di parto pretermine solo se >8 e quindi di scarsa utilità clinica.

[1]

Cervicometria

La cervicometria si è dimostrata efficace come strumento diagnostico dopo le 30 settimane di gravidanza in pazienti sintomatiche, ovvero coloro che segnalano attività contrattile uterina: una misurazione della lunghezza della cervice superiore a 15 mm è in grado di escludere un parto imminente, mentre una misurazione inferiore a 15 mm indica la necessità di avviare il trattamento profilattico e terapeutico. Tuttavia, per le gestanti con meno di 29 settimane di gestazione, non ci sono evidenze chiare su quale sia il limite cervicometrico da utilizzare come indicatore di parto prematuro imminente nelle donne sintomatiche. Si suggerisce di adattare questa soglia in base alla presenza di fattori di rischio: inferiore a 20 mm in assenza di fattori di rischio e inferiore a 25 mm in presenza di tali fattori.^[1]

Fibronectina

La fibronectina fetale (FFN) è una glicoproteina della matrice extracellulare localizzata all'interfaccia materno-fetale delle membrane amniotiche, tra corion e decidua. Normalmente, è presente nelle secrezioni cervico-vaginali fino alla sedicesima settimana di gravidanza, per poi scomparire nelle settimane successive. Riappare al termine della gravidanza, in concomitanza dei prodromi. La fibronectina fetale è presente in quantità molto basse nelle secrezioni cervico-vaginali. Livelli uguali o superiori a 50 ng/mL a partire dalla 22^a settimana di gravidanza sono stati correlati a un aumento del rischio di parto

pretermine spontaneo. Questo test è principalmente utilizzato per escludere il rischio di parto pretermine, piuttosto che per confermarlo, poiché il suo potere predittivo negativo (97%) è significativamente superiore a quello positivo (inferiore al 50%) nel predire un parto entro 7-14 giorni. [8]

PAMG- 1

L'alfa microglobulina- 1 placentare (PAMG-1) è una proteina presente nel liquido amniotico, che può essere utilizzata per diagnosticare la rottura prematura delle membrane e predire la nascita pretermine. La sensibilità e la specificità della positività della PAMG-1 nelle secrezioni cervicovaginali per predire la nascita pretermine spontanea entro sette giorni sono rispettivamente del 50-100% e del 92-100%. Il test PAMG-1 è raccomandato per la gestione delle pazienti con minaccia di parto pretermine con una cervicometria compresa tra 15 e 30 mm. [9]

phIGF-BP1

La Proteina legante il fattore di crescita insulino-simile fosforilato (phIGF-BP1) è un ulteriore test biochimico diagnostico per la minaccia di parto pretermine. Essa viene misurata a livello delle secrezioni cervico-vaginali in presenza di una cervicometria inferiore a 30 mm. Il suo valore diagnostico, così come quello della PAMG- 1, non sembra differire in modo sostanziale dalla fibronectina ed ha il vantaggio di essere più economico. [1]

1.3 Trasporto in utero (STAM)

La presenza di una varietà di punti nascita sul territorio nazionale, differenziati per le loro capacità di erogare diversi livelli di assistenza, sottolinea l'importanza di un sistema che garantisca la migliore assistenza possibile per le gestanti a rischio e per i neonati, indipendentemente dal punto nascita di riferimento. La rete di assistenza per madre e neonato deve essere in grado di individuare tempestivamente eventuali problematiche e gestirle in base al livello di assistenza richiesto, garantendo un'adeguata presa in carico e definendo il luogo e il setting organizzativo più idoneo per la cura, anche attraverso l'impiego dei diversi Punti Nascita disponibili a vari livelli di specializzazione.^[9]

A tal fine sono previsti tre livelli di assistenza:

1. *Centri di I livello*: assistono gravidanze e neonati caratterizzati da condizioni fisiologiche, a basso rischio ostetrico o affetti da patologie di entità minore o moderata. Queste strutture sono in grado di accogliere neonati nati dopo la 34^a settimana di gestazione che non necessitano di cure intensive neonatali e non richiedono un supporto integrativo da parte dello STEN (Servizio di Terapia Intensiva Neonatale).

2. *Centri di II livello*: forniscono assistenza a gravidanze e parti a rischio, includendo punti nascita con un'unità dedicata alla Patologia Neonatale. Queste strutture sono in grado di gestire neonati nati prematuramente, a partire dalle 32 settimane di gestazione e da un peso minimo di 1500 grammi, che non richiedono cure neonatali intensive.

3. *Centri di III livello*: assistono gravidanze e parti ad alto rischio e sono attrezzati con Terapia Intensiva Neonatale e Terapia Sub-Intensiva. Queste strutture forniscono cure avanzate a tutti i neonati prematuri con un'età gestazionale inferiore alle 32 settimane e/o con un peso inferiore ai 1500 grammi, garantendo loro il supporto medico intensivo necessario.

In questo ambito si colloca il Servizio di Trasporto in Emergenza del Neonato (STEN) e il Servizio di Trasporto Assistito Materno (STAM), che rivestono un ruolo cruciale nell'ottimizzazione dell'assistenza durante il parto. Questi servizi vengono attivati quando la gestante con una gravidanza a rischio o il neonato necessitano di un livello di assistenza superiore, non erogabile dal punto nascita di ricovero. ^[9] ^[10]

Il Servizio di Trasporto Assistito Materno (STAM) si configura come un protocollo specializzato che gestisce il trasferimento delle pazienti in stato di gravidanza verso strutture ospedaliere di livello appropriato, con l'obiettivo di assicurare un'assistenza clinica adeguata alla madre e al neonato, garantendo così una gestione sicura e tempestiva delle complicanze eventualmente riscontrate durante il percorso gestazionale.

Il trasferimento materno verso strutture ospedaliere che offrono livelli appropriati di cure specialistiche in presenza di grave prematurità in aggiunta alla somministrazione antenatale di steroidi sono gli unici due interventi di dimostrata efficacia nel ridurre significativamente la mortalità e la morbosità perinatale.

I neonati nati al di fuori di strutture ospedaliere prive di unità specializzate per le cure intensive neonatali presentano un rischio significativamente aumentato di manifestare complicanze maggiori, tra cui disfunzioni del neurosviluppo.

Questo è probabilmente dovuto a un'assistenza rianimatoria subottimale o a un accesso limitato ai servizi specialistici, che possono compromettere l'outcome clinico a lungo termine. ^[1]^[10]

Si possono definire due tipi di trasferimento della donna gravida:

- **Elettivo:** dopo identificazione di una patologia malformativa nell'accrescimento fetale o una condizione sistemica materna che richieda il trasferimento da un reparto di primo livello (Spoke) a uno di secondo livello (Hub). Questo tipo di trasferimento consente una gestione pianificata, garantendo comunque la disponibilità, anche se non immediata, di un posto nella Terapia Intensiva Neonatale (TIN).
- **Urgente:** In seguito all'instaurarsi di una condizione acuta materna e/o fetale che richiede un rapido ricovero in un centro di livello superiore, è essenziale garantire una disponibilità immediata ed effettiva di posti letto e personale qualificato, sia dal punto di vista ostetrico che neonatologico, per affrontare prontamente l'emergenza. Quando possibile, il trasporto "in utero" è da preferire al trasporto neonatale, poiché evidenze scientifiche dimostrano che la mortalità e la morbilità dei neonati nati prematuri sono inferiori quando vengono partoriti in strutture dotate di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) rispetto a quelli nati in strutture prive di tale servizio e successivamente trasferiti. ^[11]

I criteri che determinano l'attivazione del Servizio di Trasporto Assistito Materno (STAM) includono:

- Rischio di parto prematuro e/o rottura prematura delle membrane (pPROM) con età gestazionale compresa tra le 23 e le 32 settimane e/o per un peso fetale stimato inferiore a 1500 grammi;
- Insorgenza di pre-eclampsia tra le 23 e le 31+6 settimane, sindrome HELLP, emolisi (H), ipertransaminasemia (EL), e piastrinopenia (LP) se la paziente è trasferibile;
- Emorragia antepartum (dopo remissione del sanguinamento, in condizioni di benessere materno e fetale), placenta previa centrale o placenta accreta diagnosticata entro le 32 settimane con sintomi che richiedono il ricovero per il rischio elevato di parto;
- Patologie materne complesse che causano disfunzione d'organo e richiedono competenze multidisciplinari o che possono portare a un parto prima delle 32 settimane;
- Sepsi materna senza insufficienza multiorgano (MOF) e senza tracciato cardiotocografico (CTG) patologico;
- Gestanti affette da HIV destinate al parto presso i centri di secondo livello designati dalla conferenza Stato-Regioni del 2010. ^[11]

Le controindicazioni principali al trasferimento neonatale includono situazioni ad alto rischio di parto durante il trasferimento stesso. Inoltre, se vi è evidenza di condizioni fetali critiche che richiedono un parto immediato, il trasferimento potrebbe essere sconsigliato. Condizioni materne instabili, come emorragie in corso o ipertensione non controllata, possono richiedere interventi medici durante il trasferimento, rendendo tale procedura rischiosa. In generale, qualsiasi patologia che potrebbe compromettere la stabilità delle condizioni materne rappresenta una controindicazione al trasferimento neonatale.

In determinate situazioni mediche, il trasferimento neonatale potrebbe non essere indicato a causa della presenza di patologie congenite che sono incompatibili con la vita extrauterina. Queste includono la sindrome di Potter, caratterizzata da agenesia renale e ipoplasia polmonare, e le trisomie 13, 15 o 18, che sono gravi anomalie cromosomiche. L'anencefalia rientra in questa categoria, a meno che non siano presenti possibilità di utilizzo degli organi per la donazione.

Neonati con estremo basso peso alla nascita che non rispondono alle manovre di rianimazione entro un preciso intervallo temporale potrebbero non trarre beneficio da un trasferimento. Analogamente, in caso di nascita prematura con età gestazionale inferiore a 23 settimane, il trasferimento potrebbe non essere raccomandato a causa dell'imaturità dei sistemi vitali.

Le situazioni in cui il trasferimento può essere sconsigliato includono quelle in cui le condizioni fetali richiedono un parto immediato per motivi medici, come complicazioni durante la gravidanza o il rischio di danni irreversibili al feto.

Infine, le condizioni meteorologiche avverse possono rendere rischioso il trasferimento neonatale, preferendo il trattamento nel luogo di nascita per evitare pericoli associati al trasporto. In riassunto, in queste circostanze, il trasferimento neonatale può essere evitato in quanto non si attendono miglioramenti significativi nell'esito clinico e si potrebbero esporre i neonati a rischi aggiuntivi.

Nel caso in cui vi siano controindicazioni al trasferimento, è fondamentale discutere il piano assistenziale con i professionisti del Centro Hub e, se possibile, ritardare il momento del parto fino all'arrivo dell'équipe neonatologica per garantire le migliori condizioni di rianimazione.

Nella pianificazione di un trasferimento, è essenziale considerare il tempo stimato prima del parto prematuro e la durata del viaggio, compreso il tempo necessario per il trasferimento al centro Hub più vicino dotato delle risorse necessarie. ^[11]^[12]

1.4 Terapia

Nell'attuale pratica clinica, il management del travaglio pretermine spesso segue un approccio reattivo. Ciò significa che l'avvio dell'intervento terapeutico mirato a sopprimere le contrazioni uterine e a prolungare la gravidanza avviene solo in risposta all'inizio effettivo del travaglio. Tale decisione si basa sull'equilibrio tra i potenziali benefici del trattamento preventivo e i rischi correlati agli effetti collaterali, che potrebbero non essere giustificati fino all'evidente insorgenza del travaglio pretermine. Tuttavia, questo approccio può comportare un ritardo nell'avvio delle terapie, con conseguente possibile compromissione dell'efficacia delle terapie tocolitiche nel prevenire il parto pretermine e i suoi esiti avversi sia per la madre che per il neonato. Pertanto, è essenziale considerare attentamente le caratteristiche cliniche individuali della paziente e le evidenze scientifiche disponibili per una gestione personalizzata del travaglio pretermine. ^[4]

Tocolisi

I tocolitici rappresentano un trattamento volto a ritardare il parto pretermine e vengono pertanto somministrati per un periodo di 48 ore al fine di massimizzare l'effetto della terapia con steroidi parenterali materni e consentire il trasferimento della madre in un centro dotato di strutture per la terapia intensiva neonatale. Diverse classi di farmaci tocolitici sono comunemente impiegate nel trattamento del travaglio pretermine, tra cui gli agonisti dei recettori β -adrenergici (come la ritodrina), i calcio-antagonisti (nifedipina), gli antagonisti del recettore dell'ossitocina (atosiban), gli inibitori delle prostaglandine (indometacina) e il solfato di magnesio. L'agente tocolitico ideale dovrebbe dimostrare efficacia nel ritardare il

travaglio pretermine, presentare un profilo di sicurezza favorevole sia per la madre che per il feto e ridurre la morbilità e la mortalità neonatale. Tuttavia, non è stato dimostrato che il trattamento riduca il tasso di parto prematuro in modo clinicamente significativo. ^[13]

Progesterone

Il ruolo del progesterone nella prevenzione del parto pretermine nelle donne a rischio anamnestico o attuale è oggetto di controversia, specialmente in quelle con precedenti episodi di parto pretermine. Sono stati proposti diversi meccanismi attraverso i quali il progesterone agisce per prevenire il parto pretermine. Si ipotizza che il progesterone mantenga la gravidanza inibendo la maturazione cervicale e mantenendo la muscolatura uterina in uno stato di quiescenza attraverso l'inibizione dell'azione delle Prostaglandine F_{2α} e la stimolazione dei recettori α-adrenergici locali. Inoltre, il progesterone sembra influenzare l'organizzazione strutturale delle fibre muscolari uterine, inibendo le "gap junctions", sopprimendo la sintesi e la funzionalità dei recettori dell'ossitocina e agendo come modulatore dell'infiammazione. È essenziale osservare che i progestageni non devono essere impiegati come tocolitici nelle donne con contrazioni uterine attive né come terapia tocolitica di mantenimento, a causa dei potenziali rischi associati e della mancanza di indicazioni specifiche per tale utilizzo. ^[1]

Cerchiaggio Cervicale

Il cerchiaggio cervicale transvaginale è una procedura terapeutica ampiamente utilizzata per il trattamento dell'incompetenza cervicale. Può essere eseguito in fase preconcezionale o nel primo trimestre di gravidanza, oppure può essere posizionato in una fase successiva della gestazione dopo la rilevazione di anomalie cervicali.

Il posizionamento di un cerchiaggio detto “di emergenza” o clinicamente indicato può essere preso in considerazione in presenza di una dilatazione cervicale (>1-2 cm), con o senza protrusione delle membrane oltre l'ostio cervicale esterno, in assenza di attività contrattile uterina e corionamniosite clinica. [4]

Pessario

Il pessario rappresenta un dispositivo intravaginale in silicone che trova impiego nel secondo trimestre di gravidanza, in pazienti asintomatiche a rischio di parto pretermine. Il suo meccanismo d'azione primario consiste nella modifica dell'angolo cervico-uterino, che viene posteriorizzato al fine di redistribuire le linee di forza sul segmento uterino anteriore anziché sulla cervice. Inoltre, il pessario contribuisce all'aumento della continenza cervicale, offrendo un ulteriore meccanismo di protezione contro il rischio di parto pretermine. L'uso del pessario come profilassi del parto pretermine è promettente, ma le evidenze sono ancora insufficienti. [1]

Corticosteroidi

La terapia prenatale che ha la maggiore influenza sull'esito neonatale pretermine è la somministrazione di corticosteroidi. Una singola dose di corticosteroidi somministrata alle donne prima di un parto pretermine anticipato, fra le 24 e le 34 settimane, riduce l'incidenza di sindrome da distress respiratorio, emorragia intraventricolare, leucomalacia periventricolare e morte neonatale. ^[4]

Altresì non trascurabile è il significativo aumentato rischio di ipoglicemia neonatale associato all'uso dei corticosteroidi dopo la 34^o settimana di gestazione. La somministrazione di dosi aggiuntive non è generalmente raccomandata, tuttavia, è fondamentale valutare attentamente l'intervallo temporale dall'ultima somministrazione, l'epoca gestazionale e la probabilità di parto entro le successive 48 ore, analogamente a quanto si pratica in altri scenari di parto pretermine. ^{[1] [14]}

Solfato di magnesio

La somministrazione profilattica di Solfato di Magnesio alla madre nelle fasi immediate preparto, particolarmente entro la 33+6 settimana di gestazione, si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di paralisi cerebrale infantile. Tuttavia, nonostante i risultati positivi, rimane ancora indefinita la dose ottimale e il momento esatto per la somministrazione di tale farmaco. È stato osservato che la profilassi risulta maggiormente efficace nel ridurre il tasso di paralisi cerebrale quando viene avviata entro un intervallo di tempo di circa 12 ore prima dell'inizio del travaglio. ^[1]

Antibiotici

Yudin et al. hanno fornito linee guida sull'uso degli antibiotici per le donne con rottura prematura delle membrane (PPROM) in Canada attraverso la Società di Ostetrici e Ginecologi (Society of Obstetricians and Gynaecologists [SOGC]). Per le donne con PPRM fino alla 32esima settimana di gravidanza, gli antibiotici sono raccomandati se non sono in travaglio, al fine di prolungare la gravidanza e ridurre i rischi per la madre e il neonato. Lee et al. hanno scoperto che l'uso combinato di ceftriaxone, claritromicina e metronidazolo ha portato a un prolungamento del tempo prima del parto, una riduzione delle complicazioni infettive per la madre e il bambino, soprattutto nelle donne con segni di infezione o infiammazione all'interno del sacco amniotico. Questa combinazione di antibiotici è stata più efficace nel contrastare l'infezione o l'infiammazione all'interno del sacco amniotico rispetto ad altri trattamenti antibiotici comunemente utilizzati. Tuttavia, nonostante l'uso di antibiotici ad ampio spettro insieme alla gestione attiva dell'attesa e ai corticosteroidi prenatali, l'efficacia nel ridurre le complicazioni rimane limitata nel secondo trimestre di gravidanza per la prevenzione di batteremia, corionamniosi e FIRS. In luoghi a basso reddito, dove l'accesso a trattamenti come steroidi prenatali, terapia con surfattante, ventilazione e terapia antibiotica può essere limitato, ci sono prove di qualità moderata che suggeriscono che l'uso di antibiotici per la rottura prematura delle membrane (PPROM) potrebbe ridurre fino al 4% dei decessi neonatali causati da complicazioni della prematurità e fino all'8% di quelli causati da infezioni. ^[15]^[16]

2 MATERIALI E METODI

2.1 Obiettivo dello studio

Identificare il travaglio pretermine è una sfida cruciale in ostetricia, ma la mancanza di precisione nei criteri diagnostici riflette la complessità dell'eziologia e della sequenza di eventi che lo causano.

Sintomi come contrazioni uterine dolorose, pressione al basso ventre, aumento delle perdite vaginali e dolore lombare possono essere interpretati come segnali di un potenziale travaglio pretermine, ma sono di comune riscontro anche in gravidanze a normale evoluzione.

In aggiunta ai controlli clinici, come la visita vaginale e la valutazione delle contrazioni uterine, possiamo ricorrere ad ulteriori strumenti diagnostici che fungono da ausilio nell'individuazione del travaglio pretermine. Questi includono valutazioni biofisiche come la cervicometria e approcci biochimici come la misurazione di fibronectina, la proteina IGF-BP1 fosforilata e PAMG-1, utilizzati all'occorrenza anche in combinazione per migliorare l'accuratezza della diagnosi. Tuttavia, la loro efficacia predittiva viene influenzata da variabili specifiche che riguardano la donna sottoposta all'esame, come l'età gestazionale e il livello di rischio per il travaglio pretermine.^{[1][6][7]}

Complessivamente, possiamo affermare che le metodiche diagnostiche atte individuare l'instaurazione di un travaglio prima del termine, ci consentono di ottenere risultati esclusivamente probabilistici e che è dunque possibile formulare soltanto una diagnosi di presunzione e non di certezza.

Lo studio si prefigge quindi di quantificare il fenomeno della minaccia di parto pretermine che non evolve in una nascita pretermine, attraverso la valutazione degli esiti delle MPP inviate dai centri “spoke” marchigiani al centro “hub” (Unità operativa di Ostetricia e Ginecologia del presidio G. Salesi di Ancona) nel corso dell’anno 2023.

2.2 Descrizione dello studio

Disegno di studio

Studio osservazionale retrospettivo condotto presso l’unità operativa di ostetricia e Ginecologia dell’Ospedale Pediatrico G. Salesi di Ancona nel 2023.

Popolazione di riferimento

Pazienti ricoverate presso l’Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia per presidio ospedaliero G. Salesi per trasferimento da altro nosocomio con diagnosi di minaccia di parto pretermine nel 2023.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi di minaccia di parto pretermine.
- Epoca gestazionale compresa fra le 22 + 6 e le 36 + 6 settimane gestazionali.

Non sono presenti criteri di esclusione.

Procedure di studio

I dati sono stati ricavati dal sistema applicativo “Galileo” e dalla successiva consultazione di cartelle cliniche presso l’unità operativa di Ostetricia e Ginecologia del Presidio G. Salesi di Ancona, durante i mesi di febbraio e marzo 2024.

Sono state indagate le seguenti variabili sociodemografiche:

- Età
- Patologie materne e della gravidanza
- Parità

In relazione alla parità, verranno anche rilevati:

- Numero di tagli cesarei
- Numero di aborti spontanei
- Numero di interruzioni volontarie di gravidanza

Inoltre, sono state indagate le seguenti variabili di esito:

- Età gestazionale al trasferimento
- Cervicometria al trasferimento
- Età gestazionale al parto\dimissione
- Modalità del parto
- Sesso del neonato
- Peso del neonato
- Apgar a 1’, 5’ e 10’.
- -pPROM

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) identifica l'età materna come un fattore di rischio significativo per alcune complicazioni durante la gravidanza e il parto. Le donne di età inferiore ai 20 anni o superiori ai 35 anni sono considerate ad aumentato rischio. Questo è dovuto al fatto che queste fasce di età possono essere associate a una serie di complicazioni, tra cui un aumentato rischio di preeclampsia, diabete gestazionale, parto prematuro, anomalie cromosomiche nel feto e altri problemi ostetrici.

Ad esempio, l'età materna ≥ 35 anni rappresenta 1/3 delle partorienti in Italia ed è associata a un rischio doppio di taglio cesareo rispetto alla fascia di età compresa tra i 20 e i 24 anni.

Al contempo, l'età materna precoce è correlata ad un aumentato rischio di prematurità e basso peso alla nascita. ^[17]

Le patologie rilevate sono state suddivise in patologie materne e patologie della gravidanza.

Tra le patologie materne sono state rilevate patologie cardiovascolari, pneumologiche, neurologiche, epatologiche e nefrologiche, tra cui anemie, coagulopatie, fibromatosi uterine, tiroiditi, trombofilie, diabete ed ipertensione.

Sono stati segnalati inoltre fattori di rischio come l'abitudine tabagica e l'uso di sostanze stupefacenti, o l'età materna precoce o avanzata.

Per quanto riguarda le patologie della gravidanza, sono state indagate anomalie placentari, malformazioni fetali, ipertensione e diabete gestazionale, poliamnios e oligoamnios, colestasi gravidica e patologie della tiroide come ipotiroidismo e ipertiroidismo.

La parità è il parametro che indica il numero di gravidanze terminate con parti vaginali dopo le 20 settimane. La parità è spesso registrata sotto forma di 4 cifre:

- Numero di parti a termine (dopo la 37a settimana)
- Numero di parti pretermine
- Numero di aborti (spontanei o interruzioni volontarie di gravidanza)
- Numero di bambini in vita

In essa, non è considerato il numero di tagli cesarei, che vengono conteggiati a parte. ^[18]

L'età gestazionale, che si configura come il numero di settimane trascorse dalla data dell'ultima mestruazione fino al momento attuale, ^[19] è stata valutata al momento del trasferimento, alla dimissione (nel caso in cui non sia avvenuto il parto) e, nel caso contrario, al momento del parto, al fine di valutare il reale timing intercorso tra il trasferimento da altro nosocomio al parto.

La modalità del parto è divisa in naturale e cesareo e risulta influenzata dall'anamnesi ostetrica remota ed attuale.

L'indice di Apgar è un metodo utilizzato per valutare le condizioni cardiorespiratorie e neurologiche di un neonato al momento della nascita. Tuttavia, è importante comprendere che questo punteggio non guida direttamente la rianimazione o il trattamento successivo del neonato e non determina la prognosi individuale del paziente.

Il punteggio di Apgar viene assegnato valutando cinque parametri fondamentali della salute del neonato: aspetto, frequenza cardiaca, risposta alla stimolazione tattile e al cateterismo nasale, attività muscolare e respirazione. Ogni parametro può ricevere un punteggio compreso tra 0 e 2. Questi punteggi sono influenzati da vari fattori, tra cui la maturità fisica del neonato, il peso alla nascita, il trattamento perinatale della madre e le condizioni cardiorespiratorie e neurologiche fetali.

Un punteggio di Apgar compreso tra 7 e 10 a 5 minuti dalla nascita è considerato normale, mentre un punteggio tra 4 e 6 è intermedio e un punteggio tra 0 e 3 è considerato basso. Di solito, i punteggi vengono assegnati a 1 e 5 minuti di vita del neonato. Se il punteggio è inferiore o uguale a 5 a 5 minuti dalla nascita, vengono assegnati ulteriori punteggi ogni 5 minuti fino a quando il punteggio supera il valore di 5. ^[20]

Tabella 2. Assegnazione punteggio APGAR ^[20]

Parametro	0 punti	1 punto	2 punti
Frequenza Cardiaca	assente	< 100 bpm	> 100 bpm
Respirazione	assente	debole o irregolare	vigorosa con pianto
Tono muscolare	assente	flessione accennata	movimenti attivi
Riflessi	assenti	scarsi	starnuto, pianto vivace, tosse
Colorito	cianotico o pallido	estremità cianotiche	normale

Si definisce Pprom una rottura delle membrane amniocoriali che si verifichi precedentemente all'insorgenza spontanea del travaglio, ed avvenga prima delle 37 settimane di età gestazionale. Essa rappresenta una delle principali cause di parto pretermine. [21]

2.3 Raccolta e analisi dei dati

La raccolta dei dati è avvenuta mediante la consultazione dell'applicativo di gestione dei ricoveri "Galileo" e la consultazione della documentazione sanitaria.

I dati raccolti sono stati trattati in forma anonima, rielaborati e analizzati con l'ausilio di tabelle e grafici mediante database informatico (Excel) e tramite software di programmazione "R". I fenomeni osservati e gli esiti indagati riguardano il timing del parto dal trasferimento in utero (STAM) e il tasso di dimissione in gravidanza post trasferimento.

È stata applicata una analisi "timing transfer to delivery": mediante curva di sopravvivenza, statistica descrittiva e inferenziale e confronto intra-popolazione.

La raccolta dati è stata effettuata nel periodo compreso tra febbraio e marzo del 2024.

Il periodo di osservazione corrisponde all'anno 2023.

I dati raccolti sono stati utilizzati per finalità esclusivamente di ricerca e non commerciali, in forma aggregata ed anonima, nel rispetto del Codice in materia di protezione dei dati personali (D.lgs. 196/2003), aggiornato con il nuovo decreto legislativo (D.lgs. 101/2018) di adeguamento della disciplina italiana al regolamento europeo sulla privacy. (Reg UE. N. 679/2016; GDPR).

4 RISULTATI

Sono stati analizzati i dati di 45 donne. Il numero si riferisce al totale dei ricoveri per Minaccia di parto pretermine presso l'unità operativa di Ginecologia e Ostetricia "G. Salesi" per trasferimento da altro nosocomio, nel 2023.

L'obiettivo dello studio era quello di quantificare il fenomeno di minaccia di parto pretermine che non evolvesse in parto prematuro. A tal proposito è emerso che più della metà del campione (58%), è stato dimesso in stato di gravidanza, senza aver quindi espletato un parto pretermine. *(tabella 3)*

La restante percentuale (42%), ha invece conseguito un parto pretermine, con un'età gestazionale compresa tra le 23 e le 34 settimane. *(tabella 4)*

Tabella 3. Distribuzione di frequenza del parto pretermine post trasferimento

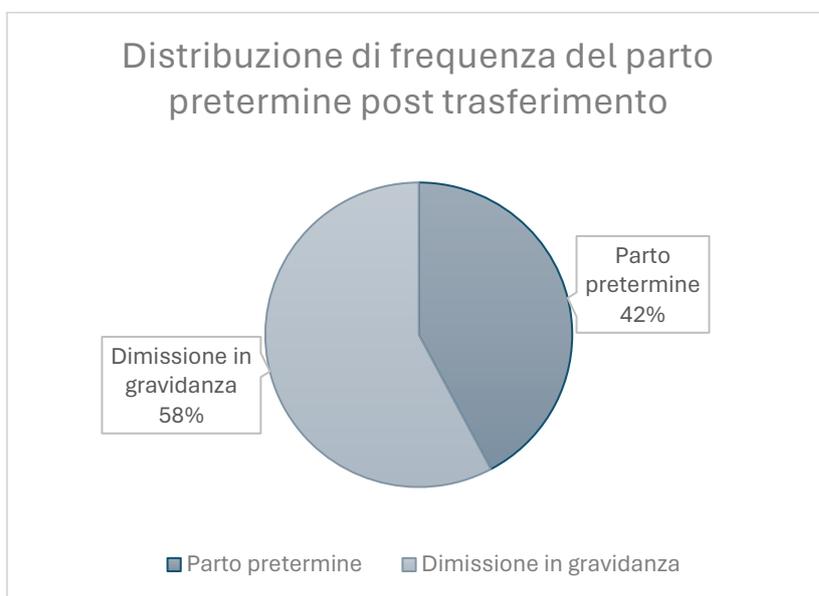
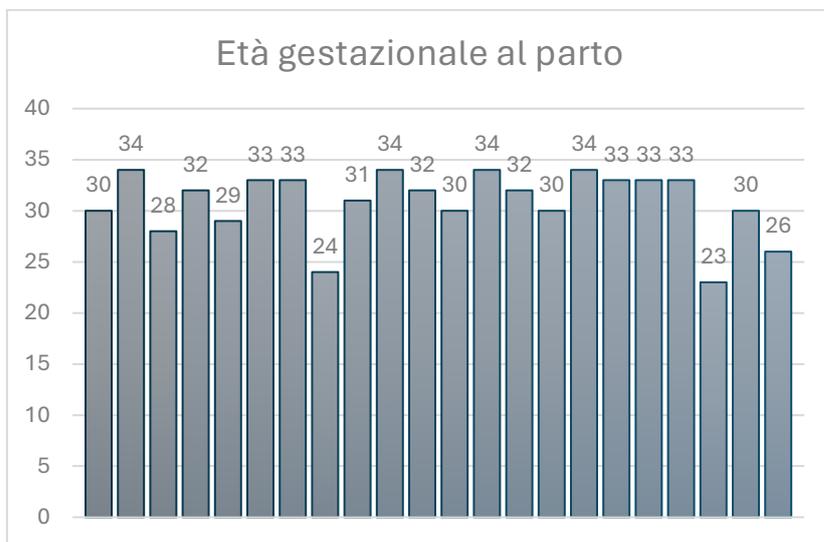
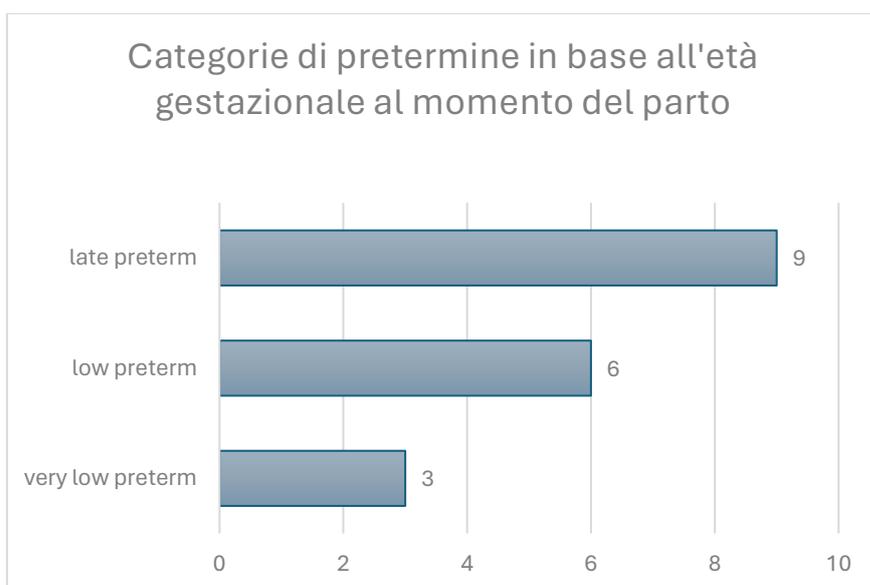


Tabella 4. Distribuzione dell'età gestazionale al parto



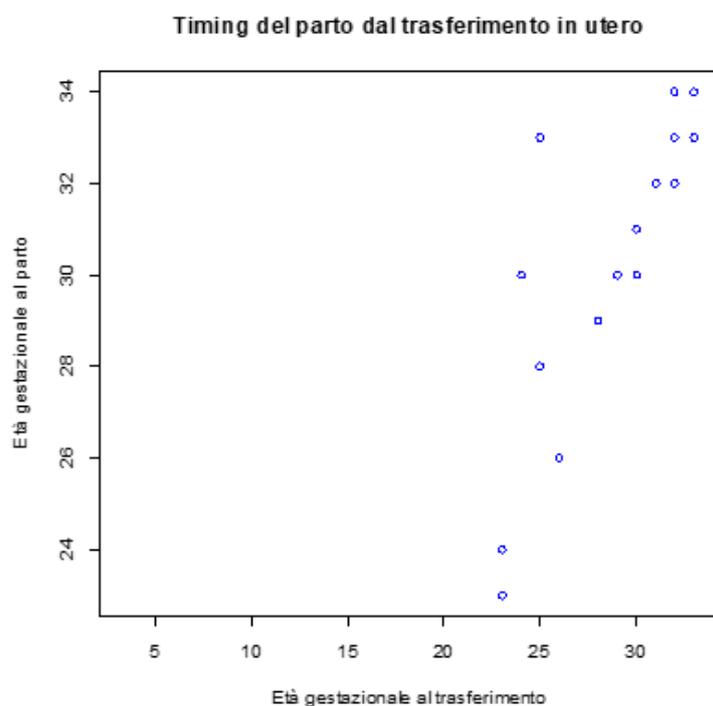
I parti sono stati successivamente divisi in categorie secondo le definizioni dello European Perinatal Health Report 2013. Su una totalità di 19 parti, 10 (52,6%) si caratterizzano come moderatamente pretermine (“late preterm”), 6 (31,5%) rientrano nella categoria di parto molto pretermine (“low”), e il restante 21%, corrispondente a 3 parti, rientra nella categoria di parto estremamente pretermine (“very low”).

Tabella 5. Categorie di neonati pretermine in base all'età gestazionale al momento del parto



L'età gestazionale al momento del parto è stata poi messa in relazione alla relativa età gestazionale al momento del trasferimento, al fine di individuare un timing tra STAM e parto pretermine. Dalla *tabella 6*, è visibile un andamento di crescita che approssima ad una curva esponenziale, in cui i valori aumentano significativamente in un intervallo relativamente breve: al crescere dell'età gestazionale al trasferimento aumenta anche l'età gestazionale al parto. In base a quanto emerso dall'analisi, ad un trasferimento per MPP ad epoche gestazionali precoci si associa l'espletamento di un parto in tempistiche più brevi rispetto ad epoche gestazionali più avanzate, che possono permettersi di preservare la gravidanza per tempistiche più lunghe.

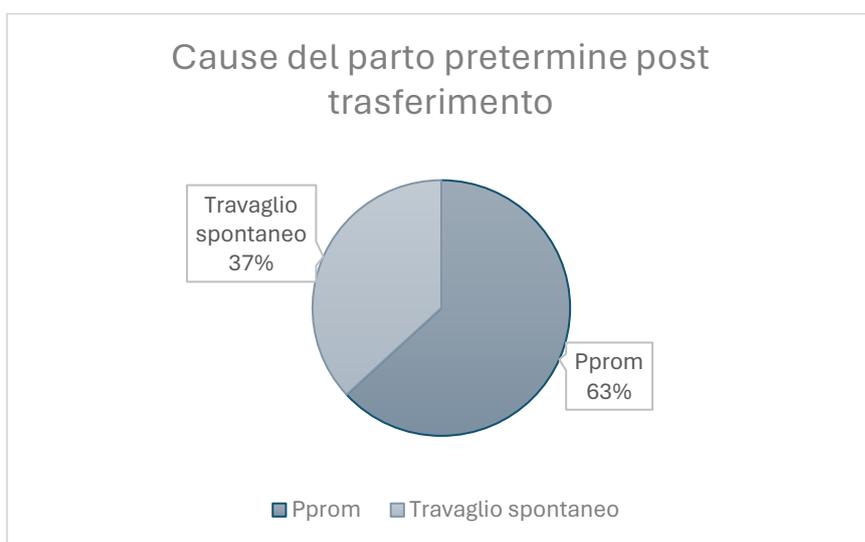
Tabella 6. Timing del parto a partire dal trasferimento in utero (STAM)



Delle 19 donne (42%) che hanno conseguito un parto pretermine, soltanto il 37% è stato ricoverato per l'insorgenza di un travaglio spontaneo, mentre il restante 63% ha riscontrato una rottura prematura delle membrane pretermine (Pprom).

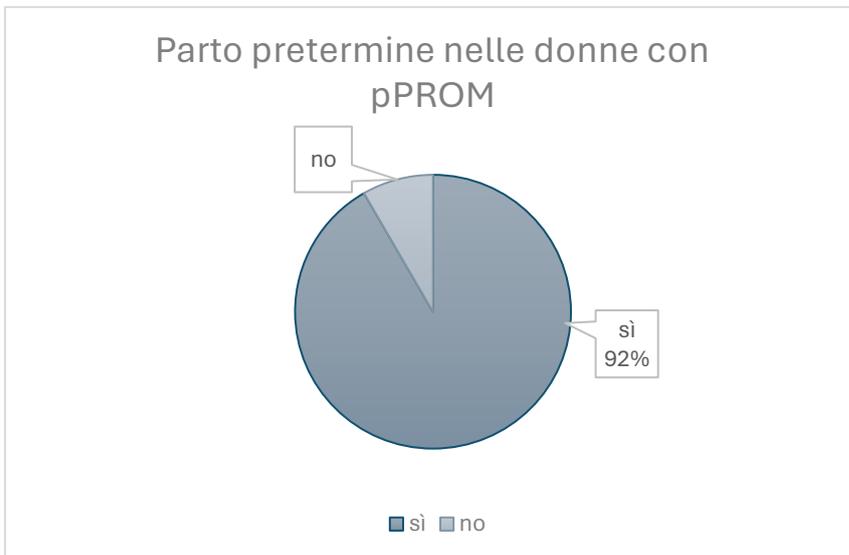
Non sono stati presi in considerazione i casi di induzione per patologie materne o fetali prima del termine.

Tabella 7. Cause del parto pretermine post trasferimento



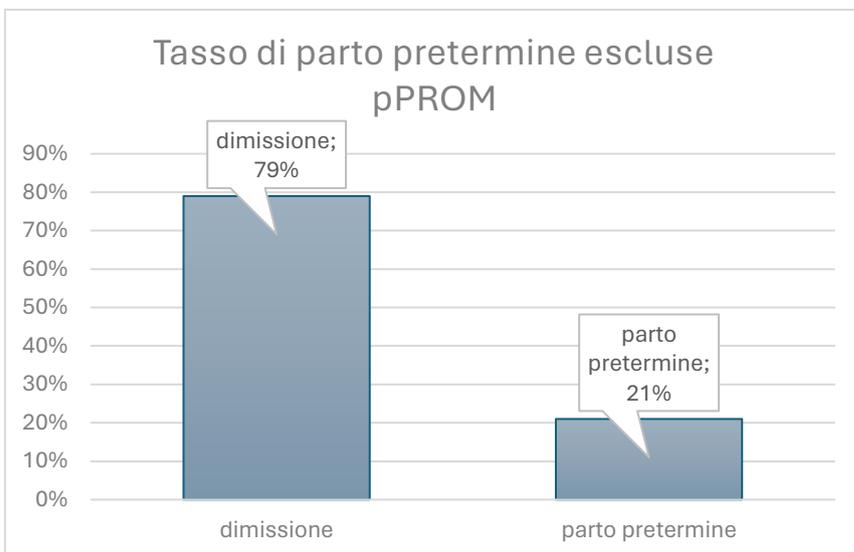
Nei casi di pPROM, si è proceduto con un management d'attesa, che ha previsto controlli clinici per il monitoraggio del benessere materno fetale al fine di espletare il parto in epoche gestazionali più avanzate e compatibili con un minor rischio di morbilità e mortalità neonatale. Pertanto, la totalità delle donne trasferita per pPROM ha successivamente espletato un parto in regime di ricovero presso l'U.O di ginecologia e ostetricia dell'Ospedale "G. Salesi", ad eccezione di una paziente che ha richiesto le dimissioni contro parere medico, col fine di essere presa in carico presso un altro istituto di cura.

Tabella 8. Percentuale di parto pretermine nelle donne con pPROM



Se dovessimo quindi escludere i casi di rottura prematura delle membrane pretermine dal campione, il tasso di dimissione post trasferimento salirebbe ulteriormente, fino al 79%.

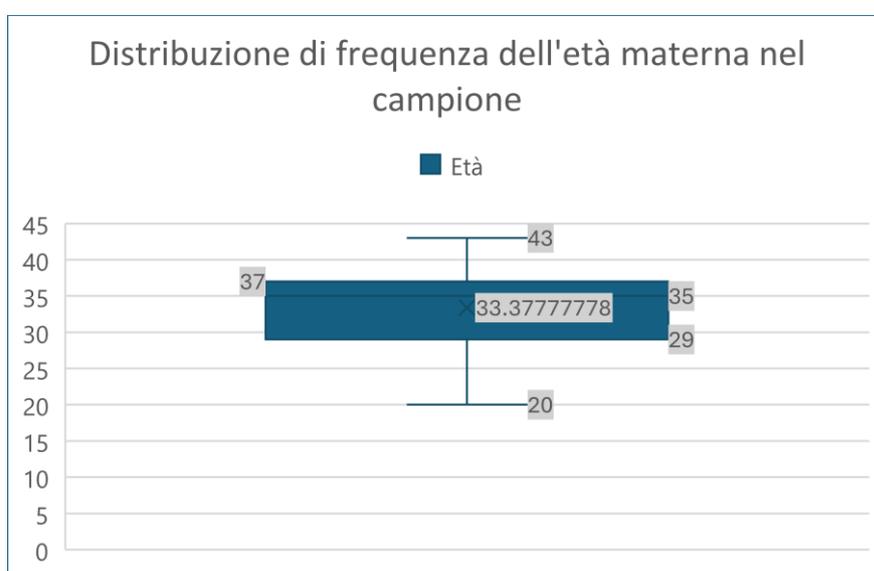
Tabella 9. Tasso di parto pretermine post trasferimento con esclusione dei casi di pPROM



Ai fini dello studio, sono state indagate anche variabili sociodemografiche.

L'età del campione varia da un minimo di 20 ad un massimo di 43 anni, con una media di 33.38 ed un valore mediano di 35 anni. 4 donne, paragonabili al 9% del totale, possiedono un'età superiore a 40 anni, rientrando, secondo le linee guida SIGO "Gestione del parto pretermine" tra i fattori di rischio principali per il parto prematuro.

Tabella 10. Distribuzione di frequenza dell'età materna nel campione



È stata successivamente confrontata la variabile "Età" in due gruppi differenti: nelle donne che hanno conseguito un parto pretermine (gruppo 1) e in coloro che sono state dimesse in stato gravidico (gruppo 2). Dall'analisi emerge che al gruppo 2 si associano valori minimi più bassi e valori massimi più elevati rispetto al gruppo 1, ma i valori mediani nei due gruppi risultano pressoché simili. (tabella 11)

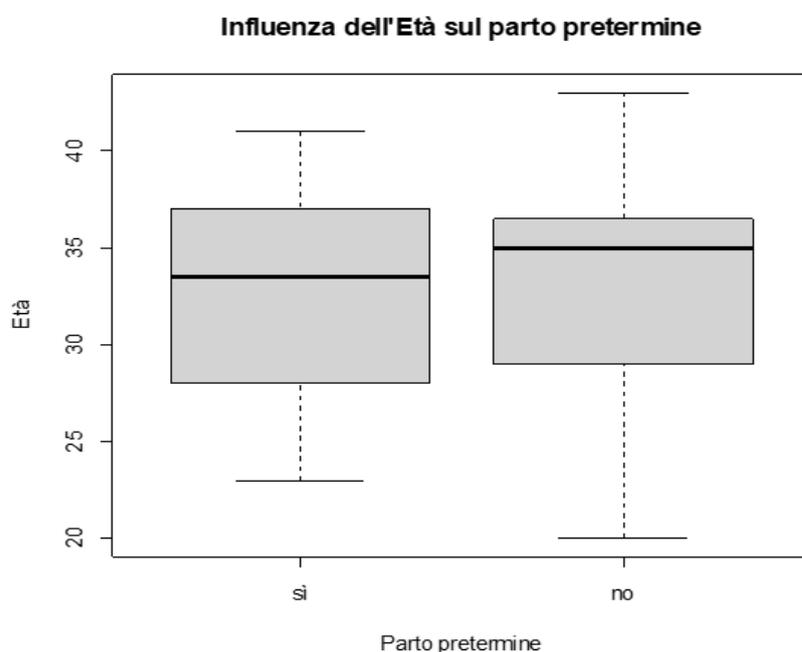
È stato dunque eseguito il test statistico "t test" a due code per la differenza fra medie di due campioni indipendenti con varianze uguali.

Dall'analisi statistica inferenziale è emerso che la probabilità che la differenza osservata tra le due medie appartenga alla distribuzione costruita sotto l'assunto che H_0 sia vera è superiore al livello di significatività.

P value $> \alpha$ ($0.7999 > 0.05$)

Pertanto, si può affermare che la differenza tra medie non sia statisticamente significativa.

Tabella 11. Influenza dell'Età sul parto pretermine.

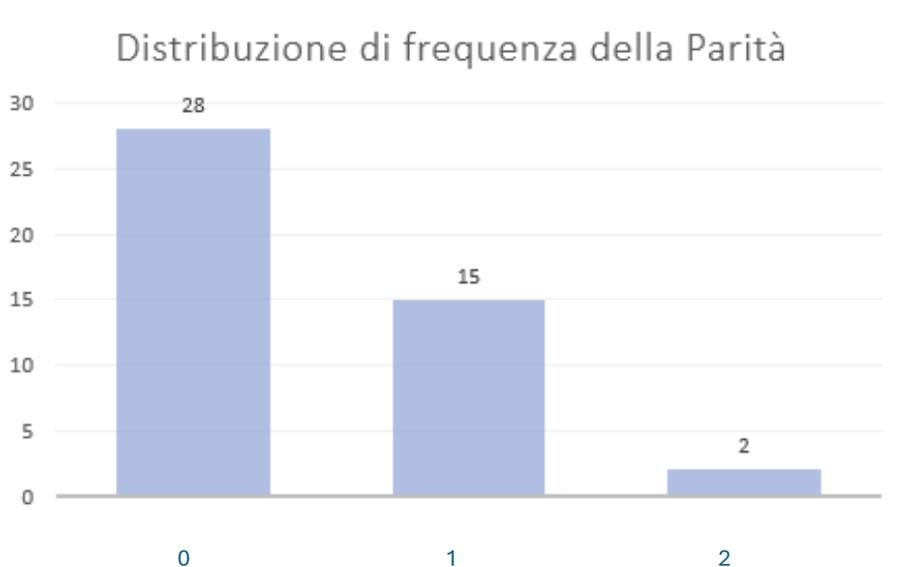


È stata inoltre indagata la variabile “Parità” sulla totalità del campione.

Dall'analisi è emerso che 28 donne (62%) sono nullipare, 15 (33,3%) primipare e soltanto 2 donne (4,44%) su 45 risultano secondipare.

Nella suddetta analisi non sono stati presi in considerazione il numero di tagli cesarei e di aborti spontanei o volontari.

Tabella 12. Distribuzione di frequenza della Parità



È stata successivamente confrontata la variabile “Parità” in due gruppi differenti: nelle donne che hanno conseguito un parto pretermine (gruppo 1) e in coloro che sono state dimesse in stato gravidico (gruppo 2).

Dall’analisi emerge che al gruppo 2 si associano valori mediani di parità inferiori rispetto al gruppo 1. (tabella 13)

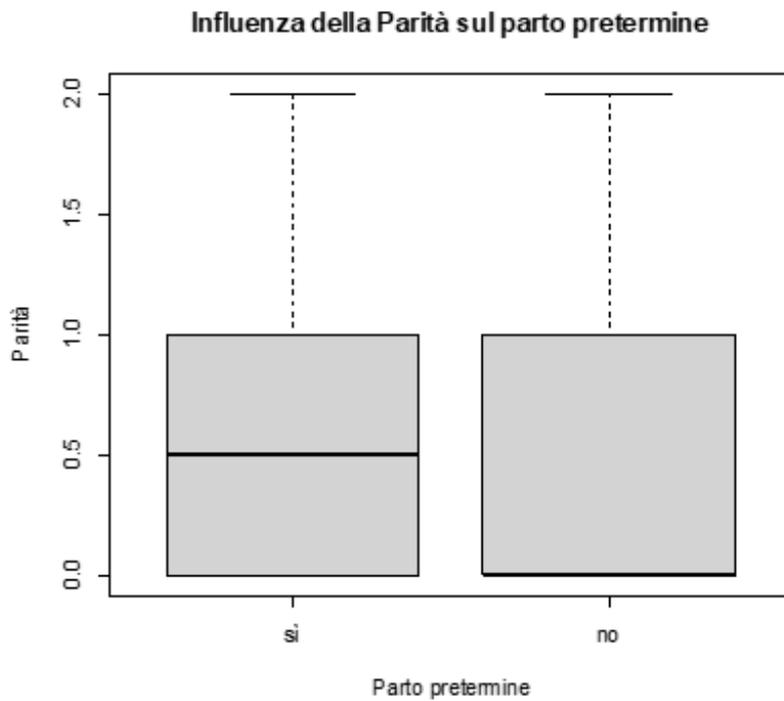
È stato dunque eseguito il test statistico “t test” a due code per la differenza fra medie di due campioni indipendenti con varianze uguali.

Dall’analisi statistica inferenziale è emerso che la probabilità che la differenza osservata tra le due medie appartenga alla distribuzione costruita sotto l’assunto che H_0 sia vera è superiore al livello di significatività.

$P \text{ value} > \alpha (0.2145 > 0.05)$

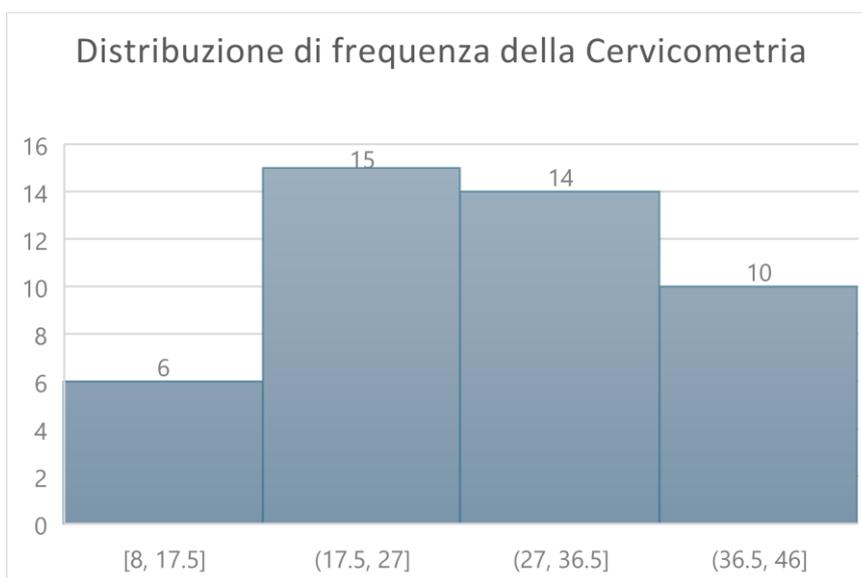
Pertanto, si può affermare che la differenza tra medie non sia statisticamente significativa.

Tabella 13. Influenza della parità sul parto pretermine



Per quanto riguarda la variabile “Cervicometria”, sono stati rilevati valori compresi tra gli 8 e i 46 mm, con un valore medio di 28 mm, che risulta combaciare con la mediana.

Tabella 14. Distribuzione di frequenza della cervicometria



È stata successivamente confrontata la variabile “Cervicometria” in due gruppi differenti: nelle donne che hanno conseguito un parto pretermine (gruppo 1) e in coloro che sono state dimesse in stato gravidico (gruppo 2).

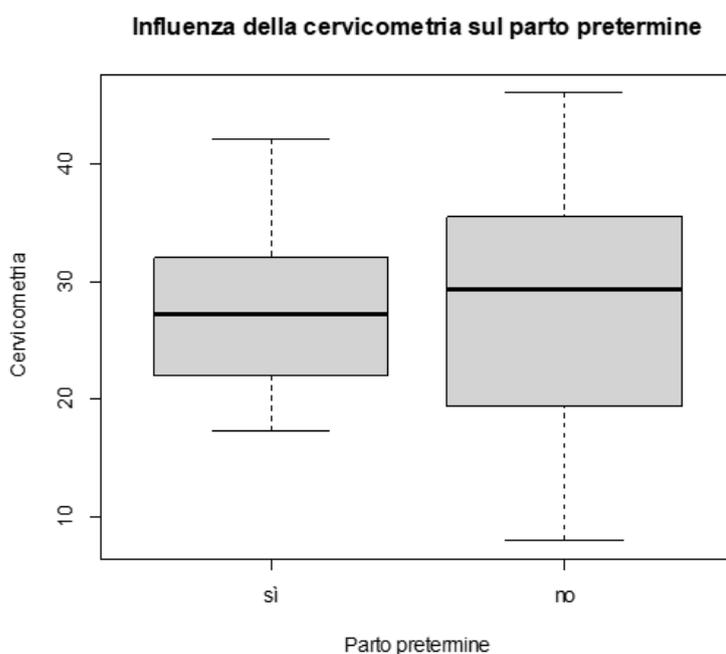
Dall’analisi emerge che al gruppo 2 si associano valori minimi più bassi e valori massimi più elevati rispetto al gruppo 1, ma i valori mediani nei due gruppi risultano pressoché simili (tabella 15). È stato dunque eseguito il test statistico “t test” a due code per la differenza fra medie di due campioni indipendenti con varianze uguali.

Dall’analisi statistica inferenziale è emerso che la probabilità che la differenza osservata tra le due medie appartenga alla distribuzione costruita sotto l’assunto che H_0 sia vera è superiore al livello di significatività.

P value > α ($0.9319 > 0.05$)

Pertanto, si può affermare che la differenza tra medie non sia statisticamente significativa.

Tabella 15. Influenza della cervicometria sul parto pretermine.



Sono state inoltre rilevate Patologie materne e gravidiche. Dal grafico si evince che, per la maggior parte delle donne non è stata rilevata alcuna patologia.

Tra le patologie materne, quelle maggiormente rilevate sono risultate obesità, patologie tiroidee come ipotiroidismo, distiroidismo o ipertiroidismo, e trombofilie.

Tra le patologie della gravidanza invece, quelle più rappresentate sono state la colestasi gravidica, la gravidanza gemellare e le malformazioni fetali. (Tabella 16)

Tabella 16. Distribuzione di frequenza percentuale delle Patologie materne

<i>Patologie materne</i>	<i>Distribuzione percentuale</i>
<i>Nessuna patologia</i>	62.2%
<i>Obesità</i>	15.5%
<i>Età avanzata</i>	2.2%
<i>Fumo</i>	2.2%
<i>Uso di sostanze</i>	2.2%
<i>Fibromatosi</i>	2.2%
<i>Diabete</i>	2.2%
<i>Ipertensione</i>	4.4%
<i>Patologie tiroidee</i>	8.8%
<i>Epilessia</i>	2.2%
<i>Patologie autoimmuni</i>	2.2%
<i>Trombofilie</i>	4.4%
<i>HCV</i>	2.2%
<i>Altro</i>	2.2%

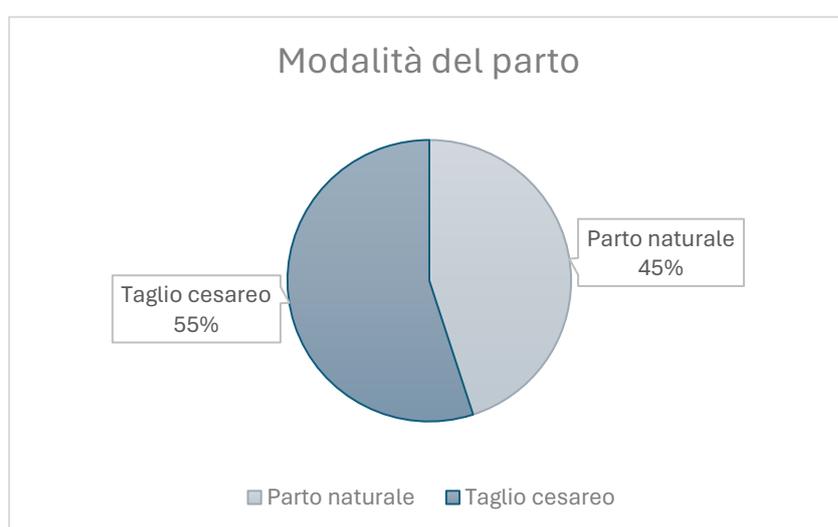
Tabella 17. Distribuzione di frequenza delle Patologie della gravidanza

<i>Patologie gravidiche</i>	<i>Distribuzione percentuale</i>
<i>Nessuna patologia</i>	60%
<i>Colestasi</i>	15.5%
<i>Malformazioni fetali</i>	2.2%
<i>Malformazioni fetali</i>	8.8%
<i>Patologie Placentari</i>	2.2%
<i>Gravidanza gemellare</i>	13.3%
<i>Anomalie di inserzione placentare</i>	2.2%
<i>Presentazione podalica</i>	8.8%
<i>Portatrice di pessario</i>	4.4%
<i>Protrusione di sacco amniotico</i>	2.2%
<i>Poliamnios</i>	4.4%
<i>Oligoamnios</i>	2.2%

Sono state inoltre indagate variabili di esito.

Nel 2023, sono stati espletati complessivamente 1539 parti, tra eutocici, operativi e cesarei. Dall'analisi risulta che le donne che hanno conseguito un parto prima delle 37 settimane post trasferimento da altro nosocomio sono 19, pari al 1,23% del totale. Di questi, la maggior parte (55%) ha svolto un taglio cesareo, mentre il restante 45% ha optato per un parto eutocico.

Tabella 18. Modalità del parto pretermine



Delle 19 donne che hanno partorito, 5 di esse si configuravano come gravidanze gemellari.

Pertanto, la totalità dei neonati equivale 24.

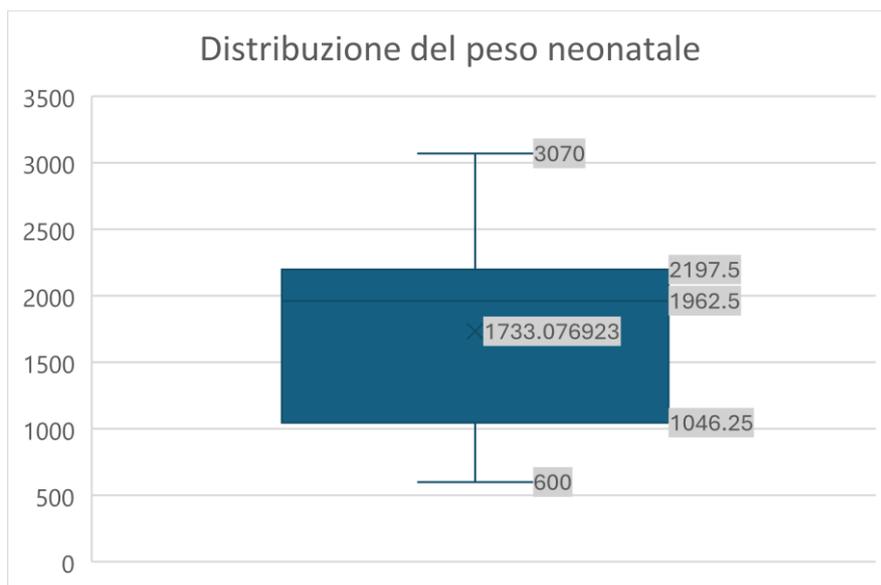
Di essi, il 62% è risultato essere di sesso maschile, mentre il 38% di sesso femminile.

Tabella 19. Distribuzione del sesso neonatale

Sesso neonatale	Maschile	Femminile
	62%	38%

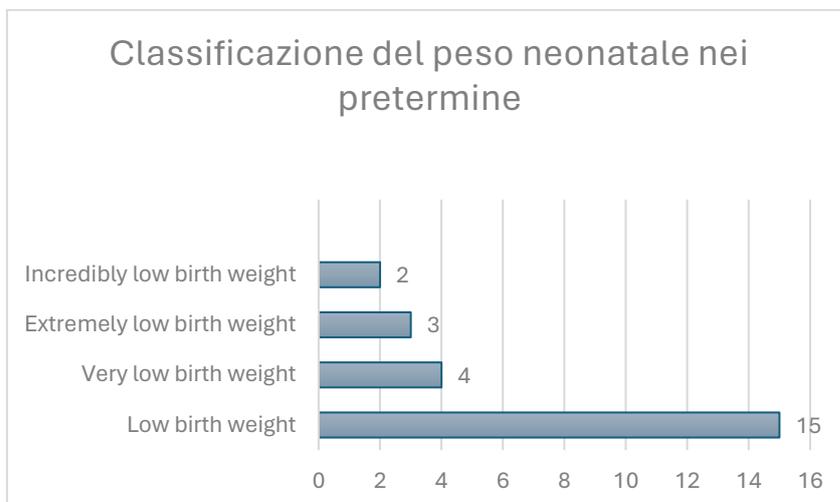
Per quanto riguarda il peso neonatale, sono stati rilevati valori compresi tra i 600 e i 3070 g, con valori medi e mediani corrispondenti rispettivamente a 1733e 1962 g.

Tabella 20. Distribuzione di frequenza del peso neonatale.



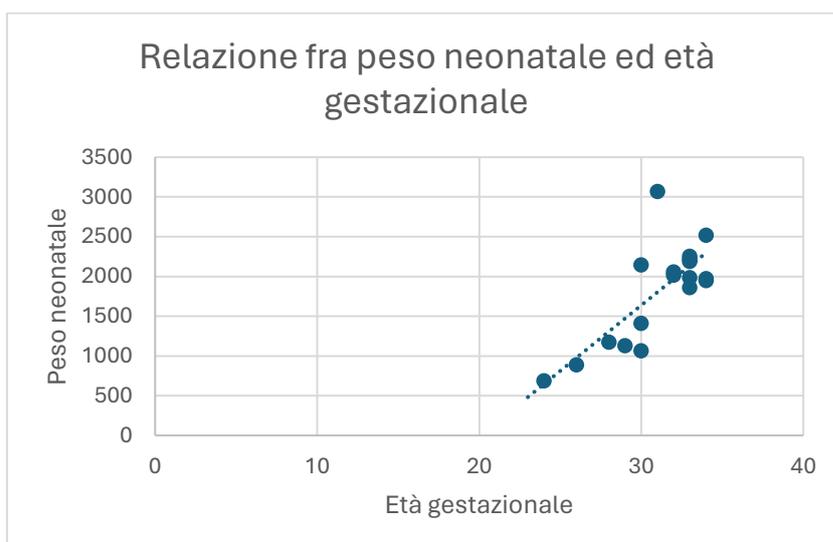
I neonati sono stati poi suddivisi in categorie a seconda del peso alla nascita. La maggior parte dei neonati (62,5%) rientra nella categoria “Low birth weight” con un peso neonatale < 2500g. Successivamente, troviamo la categoria “Very low birth weight” (16,6%) con un peso alla nascita <1500 g. Tre neonati (12,5%) appartengono alla categoria “extremely low birth weight”, caratterizzata da un peso inferiore ai 1000 g, e soltanto due (8,3%) si configurano come “Incredibly low birth weight” con un peso < 750 g, a cui corrisponde un’elevata mortalità. (tabella 21)

Tabella 21. Classificazione del peso neonatale nei neonati pretermine



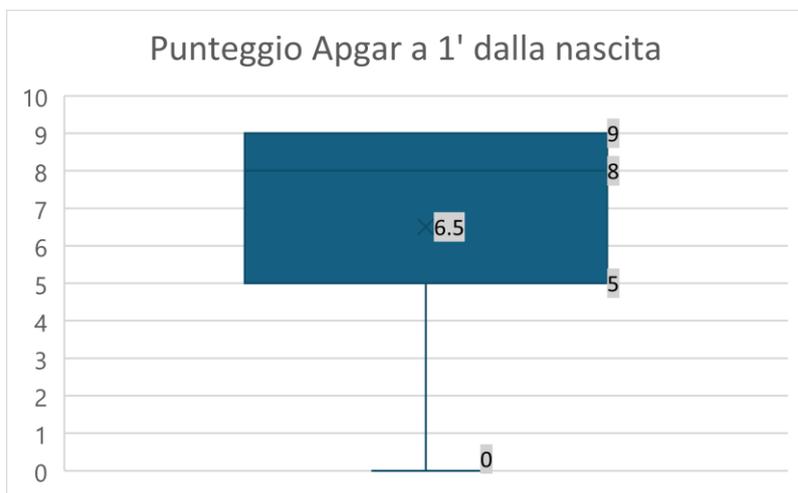
La variabile “Peso neonatale” è stata successivamente messa in relazione all’età gestazionale al momento del parto. Come è possibile notare, al crescere delle settimane gestazionali, cresce contestualmente anche il peso neonatale, fino ad un picco di 3070 g, corrispondente a 31 settimane gestazionali.

Tabella 22. Relazione tra peso neonatale ed età gestazionale



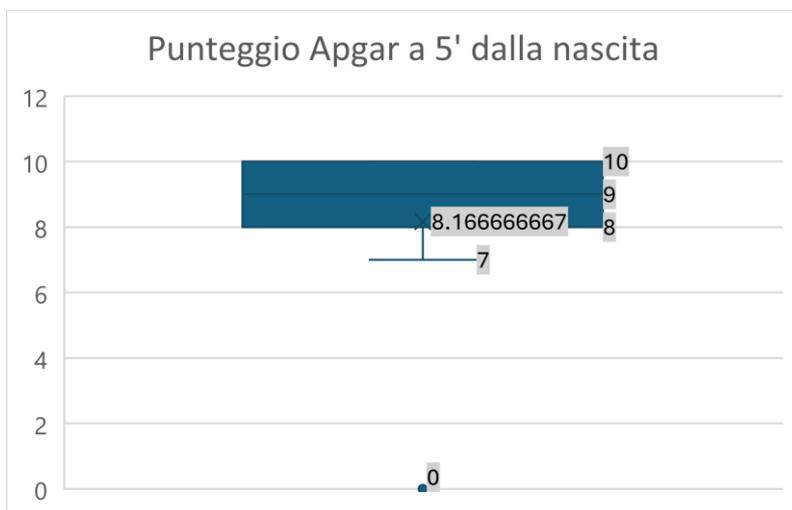
Per quanto riguarda il punteggio Apgar a 1' dalla nascita, sono stati registrati valori compresi tra gli 0 e i 9 punti, con valore medio di 6.3 e valore mediano di 8 punti.

Tabella 23. Punteggio Apgar a 1' dalla nascita.



Prendendo invece in considerazione il punteggio Apgar a 5' dalla nascita, i valori minimi e massimi corrispondono a 0 e 10 punti e si registrano valori medi e mediani equivalenti a 8.1 e 9 punti. È apprezzabile una variabilità minore dei valori raffigurati rispetto al grafico precedente.

Tabella 24. Punteggio Apgar a 5' dalla nascita.

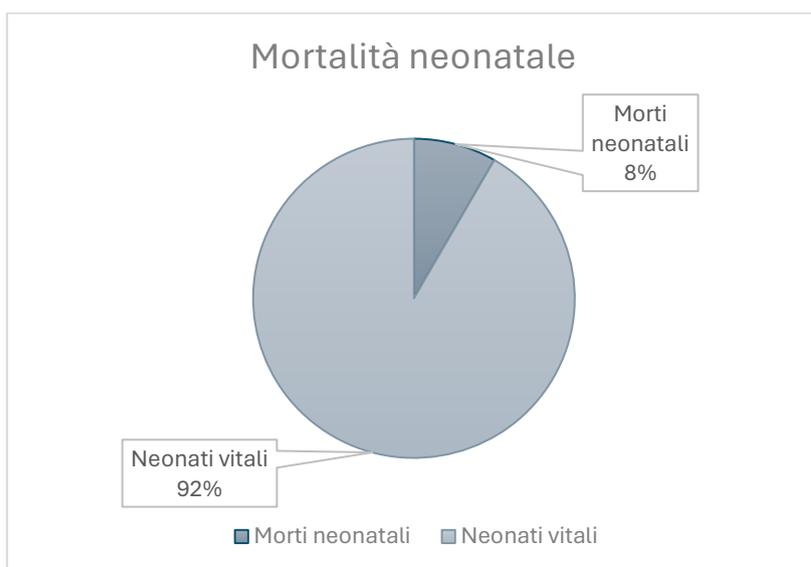


Infine, in relazione agli esiti neonatali, è stata valutata la mortalità neonatale.

Sulla totalità del campione, corrispondente a 24 neonati, è stata osservata una mortalità equivalente a 2 neonati (8 %).

In particolare, è stata registrata di una morte endouterina fetale (MEF), in epoca gravidica (31 s.g.) ed una morte fetale a 23 settimane gestazionali, nel periodo immediatamente successivo al parto.

Tabella 25. Mortalità neonatale nella popolazione pretermine.



5 DISCUSSIONE

5.1 Confronto con la letteratura

Il parto pretermine, definito come il parto che si verifica prima della 37^a settimana di gestazione, rappresenta una delle principali sfide cliniche nel campo dell'ostetricia e della neonatologia. La sua incidenza continua a essere significativa a livello globale, con conseguenze cliniche, sociali ed economiche rilevanti sia per la madre che per il neonato.

La diagnosi di un potenziale travaglio pretermine però, non è scontata: nonostante la presenza di test biochimici (fibronectina, IGF-BP1 fosforilata e PAMG-1), e valutazioni biofisiche come la misurazione della cervicometria, la sintomatologia di un travaglio pretermine risulta ambigua e ci permette dunque di formulare soltanto una diagnosi di presunzione e non di certezza, complice anche un'eziologia attualmente non del tutto chiara. Tutte queste difficoltà diagnostiche si traducono inevitabilmente in una sovra diagnosi di minaccia di parto pretermine. Dal presente studio, è stato infatti rilevato che il 58% delle donne trasferite per MPP sia stata dimessa in epoca gravidica e non abbia dunque conseguito un parto pretermine. Questo dato, benché rilevante, risulta comunque inferiore rispetto ad uno studio analogo riscontrato in letteratura, ad opera di Tamara T Chao, Steven L Bloom e Judith S Mitchell nella delivery triage unit del Parkland Hospital (Texas) ^[6]. Nel suddetto studio, la percentuale di donne dimesse dopo un periodo di osservazione di almeno due ore corrisponde all'82% (690 donne). È però importante sottolineare nella ricerca citata, non sono stati presi in considerazione i casi di rottura prematura delle membrane pretermine (pPROM), che si configuravano come criterio di esclusione.

Considerando che nel presente studio i casi di pPROM sono stati invece inclusi, e che rappresentano circa il 63% dei parti pretermine, si può affermare che le due percentuali possano considerarsi sommariamente analoghe (79% - 82%).

La sovradiagnosi della minaccia di parto pretermine può derivare da diverse cause. Una di esse è rappresentata dall'interpretazione errata dei segni e sintomi associati alla minaccia di parto pretermine, come contrazioni uterine non regolari o dolore pelvico, che potrebbero essere erroneamente considerati indicatori di un rischio imminente di parto pretermine. Inoltre, alcuni test di screening utilizzati per la minaccia di parto pretermine possono fornire risultati falsamente positivi, segnalando un rischio di parto pretermine anche quando non è presente. Allo stesso tempo, alcune valutazioni cliniche, come la misurazione della lunghezza cervicale mediante ecografia transvaginale, possono essere influenzate da variabili tecniche e operatorie, portando a risultati falsamente positivi o negativi. Inoltre, la pressione sociale o le aspettative dei pazienti possono influenzare la decisione degli operatori sanitari nel diagnosticare la minaccia di parto pretermine, portando a un'eccessiva sospettosità e aumentando il rischio di sovradiagnosi.

Questa sovradiagnosi di minaccia di parto pretermine può comportare una serie di implicazioni e conseguenze significative a livello materno e neonatale.

In primo luogo, può generare un impatto psicologico negativo sulla madre, con l'insorgenza di stress e ansia correlati alla percezione di un rischio di parto prematuro non fondato su evidenze cliniche incisive. Tale stress può influenzare negativamente il benessere emotivo della madre durante il periodo gestazionale. A tale proposito, è stato condotto uno studio qualitativo atto a valutare l'esperienza delle donne nel trasferimento ad un centro di terzo

livello per minaccia di parto pretermine, ad opera di Melanie Lewis, Lynette Passant ed Helen Cooke ^[22]. Dallo studio è emerso che tutte le donne e le relative famiglie intervistate sono state colpite negativamente dal trasferimento prenatale, riferendo cospicui livelli di ansia e stress. I fattori che hanno contribuito a creare un'esperienza negativa sono stati: informazioni inadeguate e contraddittorie, assenza di coinvolgimento o di scelta nel processo decisionale clinico di trasferimento in un'altra struttura.

Inoltre, la sovradiagnosi può portare a una eccessiva medicalizzazione della gestazione, con l'impiego di interventi farmacologici, come tocolitici e corticosteroidi, senza una chiara indicazione clinica. Questi trattamenti possono comportare rischi per la madre e il feto, nonché un aumento dei costi sanitari associati alla gestione della gravidanza. L'eccessiva medicalizzazione può anche esporre il neonato a rischi aggiuntivi, con la possibile necessità di cure intensive neonatali non necessarie, che possono portare implicazioni a lungo termine sulla salute e sullo sviluppo del neonato. Un gruppo di studiosi comprendente Roel de Heus, Ben Willem Mol, Jan-Jaap H M Erwich ed Herman P van Geijn ha analizzato le reazioni avverse che possono emergere dall'uso dei tocolitici nel trattamento della minaccia di parto pretermine ^[23]. Le reazioni avverse ai farmaci sono state classificate come gravi o lievi in 14 casi ciascuna. L'incidenza complessiva di reazioni avverse gravi al farmaco è stata dello 0,7%. Rispetto all'atosiban, il rischio relativo di una reazione avversa al farmaco per il singolo trattamento con un agonista beta-adrenergico è stato di 22,0 (intervallo di confidenza al 95% da 3,6 a 138,0) e per il singolo trattamento con un calcio antagonista è stato di 12 (da 1,9 a 69). La tocolisi con più farmaci ha portato a cinque reazioni avverse gravi (1,6%).

In conclusione, è stato affermato che l'uso di agonisti dei beta-adrenocettori o di tocolitici multipli per prevenire il parto pretermine è associato a un'elevata incidenza di reazioni avverse gravi.

Non da sottovalutare è anche l'aumento dei costi sanitari associati a interventi medici, test diagnostici e ricoveri ospedalieri non necessari. Si può dunque affermare che ridurre il tasso di sovradiagnosi per MPP potrebbe contribuire a limitare i suddetti costi e a ottimizzare l'efficienza delle risorse sanitarie.

Nel presente studio, sono state indagate variabili sociodemografiche come la cervicometria al momento del trasferimento. Sono stati rilevati valori compresi tra gli 8 e i 46 mm, con un valore medio e mediano di 28 mm. Dall'analisi statistica inferenziale, è risultato che l'influenza dei valori cervicometrici sul parto pretermine non appare statisticamente significativa, mostrando un grado di significatività nettamente superiore al livello di significatività predeterminato dal test di ipotesi. È bene sottolineare che il numero ridotto del campione potrebbe impattare la significatività dei risultati ottenuti. Tuttavia, in letteratura, è presente uno studio ripubblicato dal J Matern Fetal Neonatal Med nel 2021,^[24] che coinvolge 146 donne con minaccia di travaglio pretermine. Di queste, il 50,7% presentava dei valori di cervicometria alterata (<15mm), mentre il 49,3% aveva una cervice di lunghezza normale. Il gruppo primo gruppo ha mostrato una maggiore probabilità di partorire prematuramente prima della 37a settimana di gestazione, nonché un intervallo di tempo più breve tra la presentazione iniziale e il parto, e un parto entro 14 giorni dalla presentazione. La misurazione della lunghezza cervicale si è rivelata significativa per predire il tempo del parto prima o dopo le 37 settimane, così come per il parto prematuro prima delle 34 e 31 settimane e per il parto entro 14 giorni dalla presentazione.

Inoltre, la misurazione della lunghezza cervicale ha mostrato un alto valore predittivo negativo, indicando la sua utilità nel prevedere l'assenza di parto prematuro. In conclusione, la misurazione della lunghezza cervicale al momento della presentazione è stata significativamente associata al rischio di parto pretermine nelle donne con minaccia di travaglio pretermine e valori cervicometrici alterati, dimostrando un valore predittivo negativo significativo.

Per quanto riguarda la variabile età, il campione varia da un minimo di 20 ad un massimo di 43 anni, con una media di 33.38 ed un valore mediano di 35 anni. Della totalità del campione, 4 donne, pari al 9%, risultano avere un'età superiore a 40 anni. Secondo le linee guida SIGO "Gestione del parto pretermine" ^[1], le donne con un'età superiore ai 40 anni risultano associate ad un maggior rischio di parto pretermine. Nell'effettivo, 3 donne su 4 (75%) hanno espletato un parto prematuro, rispettivamente ad un'età gestazionale pari a 33, 32 e 27 s.g. Si può dunque affermare che anche nel presente studio corrisponda una correlazione tra l'età materna e il parto pretermine, confermandosi come fatto di rischio.

Circa la variabile "Peso neonatale", sono stati rilevati valori compresi tra i 600 e i 3070 g, con valori medi e mediani corrispondenti rispettivamente a 1733 e 1962 g.

Secondo il presente studio, il 12,5% dei neonati appartiene alla categoria "Extremely low birth weight" (ELBW), caratterizzata da un peso alla nascita inferiore ai 1000 g.

Nel 2005, l'American Academy of Pediatrics, ha pubblicato uno studio con l'obiettivo di valutare gli esiti di una coorte nazionale di neonati ELBW a 5 anni di distanza. ^[24]

Della totalità del campione, corrispondente a 351 bambini il 9% ha manifestato deterioramento cognitivo, mentre il 14% ha sviluppato paralisi cerebrale (aumentando al 19% per i nati prima delle 27 s.g). Il quoziente intellettivo (QI) medio è risultato pari a 96, ma inferiore (94) per quelli nati prima delle 27 settimane. Rispetto alla popolazione normale, si sono osservate valutazioni inferiori per attenzione, linguaggio, memoria sensomotoria, abilità visuospaziali e verbali. Circa il 4% ha necessitato di apparecchi acustici e il 30% ha presentato patologie oculari. Tra coloro trattati per retinopatia del prematuro, l'81% ha mostrato esiti oculari anomali. Complessivamente, il 20% ha riportato disabilità maggiori, il 19% disabilità minori e il 61% deviazioni sottili dallo sviluppo normale. Solo il 26% ha ottenuto un esito considerato normale escludendo problemi oculari, uditivi, neurologici o di sviluppo. Questo ci porta dunque a pensare che vi sia una significativa correlazione tra basso peso alla nascita (in particolare al di sotto dei 1000 g) e deficit cognitivi riscontrati durante l'infanzia.

Per quanto riguarda il punteggio Apgar a 5' dalla nascita, nello studio emerge che i valori minimi e massimi corrispondono a 0 e 10 punti e i valori medi e mediani risultano equivalenti a 8.1 e 9 punti, punteggio corrispondente ad un neonato considerato sano. Uno studio del 2021 condotto da Damjan Osredkar ha esaminato 11.924 neonati con l'intento di verificare l'esistenza di una correlazione tra il punteggio Apgar a 5' dalla nascita e il rischio di paralisi cerebrale (CP) ^[25]. Dall'analisi si evince che a un basso punteggio Apgar a 5 minuti dalla nascita si associa un aumento del rischio di morte neonatale o paralisi cerebrale in tutti i prematuri. Tuttavia, questo rischio appare significativamente più evidente nei neonati prematuri con una gestazione di almeno 32 settimane.

Infine, in relazione agli esiti neonatali, è stata valutata la mortalità neonatale. Sulla totalità del campione, corrispondente a 24 neonati, è stata osservata una mortalità equivalente a 2 neonati (8 %). Se invece esaminiamo soltanto la categoria “very low preterm” vediamo che di 3 bambini nati tra le 23 e le 27+6 settimane gestazionali la mortalità sale al 33,3% (1 bambino su 3).

Questo dato va in contrapposizione con uno studio presente in letteratura ^[26], secondo cui tra i neonati estremamente pretermine uno su 4 (25%) muore durante il periodo di ricovero ospedaliero dopo il parto. Recenti dati provenienti dalla Rete di Ricerca Neonatale (RRN) indicano che l’“immaturità” è la principale causa di morte tra i neonati estremamente prematuri. La seconda causa più comune di morte è legata ai problemi polmonari, come la sindrome da distress respiratorio (RDS) e la displasia broncopolmonare (BPD). Inoltre, un’altra importante causa di morte neonatale è l’enterocolite necrotizzante (NEC), la quale risulta più significativa man mano che l’età gestazionale diminuisce, soprattutto intorno alle 26-27 settimane di gestazione.

5.2 Limiti dello studio

Il presente studio è soggetto a diverse limitazioni e criticità che richiedono un'attenta riflessione. È fondamentale sottolineare che il numero limitato di partecipanti nel campione potrebbe non essere sufficiente per garantire la significatività statistica dei risultati ottenuti. Questa limitazione potrebbe compromettere la capacità di estendere i risultati a una popolazione più ampia e di formulare conclusioni definitive sull'argomento di studio. Inoltre, la ridotta dimensione del campione potrebbe influenzare la rappresentatività dei dati raccolti, aumentando il rischio di distorsioni o anomalie nei risultati. Pertanto, è cruciale considerare attentamente queste limitazioni durante l'interpretazione dei risultati e valutare la loro possibile influenza sulla validità e l'affidabilità dello studio.

È stata inoltre riscontrata una difficoltà circa la reperibilità e l'accessibilità ai dati che ha richiesto lunghe tempistiche, il che ha imposto un vincolo temporale alla vera e propria raccolta dei dati. Questo potrebbe aver influenzato la completezza e la rappresentatività dei dati raccolti, limitando la possibilità di analizzare completamente tutti gli aspetti del fenomeno in esame. Di conseguenza, è importante considerare che i risultati ottenuti potrebbero essere influenzati da questa restrizione temporale e che l'estensione di tale studio potrebbe richiedere una raccolta dati più lunga e approfondita.

6 CONCLUSIONI

Nel presente studio, sono stati valutati gli esiti delle minacce di parto pretermine inviate dai centri “spoke” marchigiani al centro “hub” (Unità operativa di Ostetricia e Ginecologia del presidio G. Salesi di Ancona) nel corso dell’anno 2023, al fine di quantificare il fenomeno della minaccia di parto pretermine che non evolve in una nascita pretermine.

Dall’analisi è emerso che il 58% della totalità delle donne trasferite da altro nosocomio per minaccia di parto pretermine non ha poi conseguito un parto pretermine ed è stata dimessa in stato gravidico. Il tasso cresce ulteriormente se ridimensioniamo il campione sottraendo i casi di rottura prematura delle membrane pretermine (Pprom), per arrivare ad un 79% di dimissioni in gravidanza. Si può dunque affermare, che a una vasta maggioranza delle donne prese in esame, sia stata formulata una errata diagnosi di travaglio pretermine, complice la grande complessità nell’identificazione dell’eziologia e della sintomatologia, sovrapponibile a quella di gravidanze a normale evoluzione.

Pertanto, al fine di ridurre al minimo la sovradiagnosi di MPP, è fondamentale adottare approcci diagnostici accurati e basati sull’evidenza. Una corretta valutazione dei sintomi, la revisione costante dei protocolli, insieme a una valutazione attenta dei fattori di rischio specifici della donna, possono contribuire a una diagnosi più precisa e a una gestione ottimale delle gravidanze a rischio di parto pretermine. Questo approccio mirato può migliorare a breve e lungo termine gli esiti materno neonatali, riducendo al contempo il carico psicologico e finanziario associato alla sovradiagnosi di MPP.

7 BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

[1] SIGO, AGOI, AGUI. Gestione del parto pretermine. 2020. https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/10/LG_Gestio

[2] Periviable Birth. Raju, Tonse N.K. MD; Mercer, Brian M. MD; Burchfield, David J. M.2014.

https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2014/05000/periviable_birth__executive_summary_of_a_joint.24.aspxautore, carica, anno di pubblicazione, URL ultima consultazione

[3] Periviable birth: A review of ethical considerations. E Gkiougki, I Chatziioannidis, A Pouliakis, and [N.Iacovidou](#).2021.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8877922/>

[4] Preterm labour. Vasso Terzidou and Phillip R. Bennett. Lippincott Williams & Wilkins.2002.PMID: 1191468DOI: [10.1097/00001703-200204000-00002](https://doi.org/10.1097/00001703-200204000-00002).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11914686/>

[5] Epidemiology and causes of preterm birth. Prof Robert L Goldenberg, Jennifer F Culhane, Prof Jay D Iams, Prof Roberto Romero. 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4-[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60074-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60074-4/fulltext)

[6] The diagnosis and natural history of false preterm labor. Tamara T Chao 1, Steven L Bloom, Judith Mitchell. 2011.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105259/>

[7] How to diagnose preterm labor: a clinical dilemma. R H Hayashi 1, E L Mozurkewich. 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11100294/>

[8] Diagnosis of early preterm labour. A Herbst, C Nilsson. 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17206967/>

- [9] Role of cervical length and placental alpha microglobulin-1 to predict preterm birth. Ali Gokce, Erkan Kalafat, Yavuz Emre Sukur. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33225786/>
- [10] . Neonatal Air Medical Transportation Practices in Italy: A Nationwide Survey. Bellini C, De Angelis LC, Gente M, Bellù R, Minghetti D, Massirio P, Andreato C, Mosca F, Ramenghi LA. *Air Med J*. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172230/>
- [11] Long distance perinatal transport. Yoder BA. *Am J Perinatol* 1992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1590871/>
- [12]. It is not the ride: inter-hospital transport is not an independent risk factor for intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. Watson A, Saville B, Lu Z, Walsh W J *Perinatol*. 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23047427/>
- [13] Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. Elvira O G van Vliet 1, Elisabeth M Boormans, Thomas S de Lange. 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24533566/>
- [14] Preterm labour and birth. NICE guideline. 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
- [15] Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. Michael Tchirikov*, Natalia Schlabritz-Loutsevitch, James Maher, Jörg Buchmann. 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28710882/>
- [16] Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661654/>

[17] Pregnancy at age 35 years or older. The American college of Obstetricians and Gynecologists. 2022. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/obstetric-care-consensus/articles/2022/08/pregnancy-at-age-35-years-or-older>

[18] Valutazione della paziente ostetrica. Manuale MSD. Raul Artal-Mittelmark , MD, Saint Louis University School of Medicine. 2021. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/ginecologia-e-ostetricia/approccio-alla-donna-in-gravidanza-e-assistenza-prenatale/valutazione-della-paziente-ostetrica>

[19] Età gestazionale. Manuale MSD. Arcangela Lattari Balest , MD, University of Pittsburgh, School of Medicine. 2023. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/problemi-perinatali/et%C3%A0-gestazionale>

[20] Rianimazione Neonatale. Manuale MSD. Arcangela Lattari Balest , MD, University of Pittsburgh, School of Medicine. 2023. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/problemi-perinatali/rianimazione-neonatale>

[21] Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM). Wen-Ling Lee, Wen-Hsun Chang, Peng-Hui Wang. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34507652/>

[22] Women's experiences of antenatal transfer for threatened premature labour in NSW: A qualitative study. Melanie Lewis, Lynette Passant, Helen Cooke. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899149/>

[23] Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. Roel de Heus, Ben Willem Mol, Jan-Jaap H M Erwich. 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264820/>

[24] Neurodevelopmental Outcome at 5 Years of Age of a National Cohort of Extremely Low Birth Weight Infants Who Were Born in 1996 –1997. Kaija Mikkola, Niina Ritari; Viena Tommiska. 2005. https://www.researchgate.net/publication/7447223_Neurodevelopmental_Outcome_at_5_Years_of_Age_of_a_National_Cohort_of_Extremely_Low_Birth_Weight_Infants

[25] Apgar Score and Risk of Cerebral Palsy in Preterm Infants: A Population-Based Cohort Study. Damjan Osredkar. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162009/#full-view-affiliation-1>

[26] Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. Ravi Mangal Patel. 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26799967/>

8 RINGRAZIAMENTI