



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

CORSO DI LAUREA IN OSTETRICIA

Presidente Prof.ssa Alessandra Andrisani

TESI DI LAUREA:

Ritardo di crescita intrauterino: esperienza di induzione con dispositivo Cervical
Ripening Balloon in un Ospedale di riferimento

Relatore: Gent.ma Prof.ssa VISENTIN SILVIA

LAUREANDO: Matricola: 2008475, CONSOLARO VERONICA

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

*A mia sorella Marta,
la persona più importante che io abbia nella mia vita
a cui auguro tutto il meglio che le possa accadere*

INDICE

1.ABSTRACT	1
2. INDUZIONE AL TRAVAGLIO DI PARTO.....	5
2.1. Definizione ed epidemiologia	5
2.2. Indicazioni	5
2.3. Controindicazioni.....	6
2.4. Bishop pelvic score system.....	6
2.5. Metodi utilizzati.....	7
2.5.1. Metodi farmacologici.....	7
2.5.2. Metodi meccanici.....	8
2.5.3. Metodi chirurgici.....	10
2.6. Rischi associati all'induzione del travaglio.....	11
2.7 Fallita induzione.....	13
3. FETI CON RESTRIZIONE DI CRESCITA.....	14
3.1. Definizione ed epidemiologia.....	14
3.2. Early FGR e Late FGR.....	15
3.3. Esiti nel breve e lungo termine.....	16
3.4. Eziologia.....	16
3.5. Meccanismo di compenso	17
3.6. Diagnosi e trattamento.....	18
4. STUDIO.....	20
4.1. Scopo dello studio.....	20
4.2. Materiale e metodi.....	20
4.2.1.Tipologia di studio.....	20
4.2.2.Criteri di inclusione e di esclusione	22
4.2.3.Analisi statistica.....	23
4.3. Analisi dati.....	24
4.3.1. Dati materni	24
4.3.2. Dati neonatali.....	24

4.3.3. Dati relativi al parto	25
4.5. Risultati.....	43
4.5.1 Discussione.....	44
5. CONCLUSIONI	47
6. BIBLIOGRAFIA	50

ABSTRACT

Introduzione: La restrizione della crescita fetale è una complicanza della gravidanza associata ad un aumento della morbilità e mortalità perinatale, esiti avversi nel breve e lungo periodo.

Non essendo disponibile alcuna terapia intrauterina, l'unico sistema di intervento è un corretto timing del parto in un giusto equilibrio tra prematurità e scompenso emodinamico.

La modalità del parto raccomandata nei feti con ritardo di crescita a termine gravidanza è l'induzione al travaglio di parto. Rispetto al metodo di induzione non vi sono dati conclusivi; nessuna società nazionale ed internazionale riporta nelle proprie linee guida quale metodo di induzione del travaglio in gravidanze complicate da un ritardo della crescita fetale sia superiore ad un altro, con certezza.

Scopo: confrontare gli esiti perinatali dei feti FGR e SGA sottoposti a induzione del travaglio tramite l'utilizzo del Dinoprostone e del Cervical Ripening Ballon.

Materiali e metodi: è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su 152 neonati suddivisi in tre gruppi: 37 neonati FGR e SGA con travaglio indotto farmacologicamente tramite utilizzo di Dinoprostone, 34 neonati FGR e SGA con travaglio indotto meccanicamente tramite utilizzo del Cervical Ripening Ballon, 81 neonati FGR e SGA con travaglio insorto spontaneamente. Di ciascun feto sono stati raccolti i dati materni, i dati neonatali, e i dati relativi agli esiti perinatali: pH arterioso alla nascita, rilevazione eccesso basi (BE), Apgar score a 1°- 5°- 10° minuto di vita, trasferimento al nido o in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) entro 2 ore dalla nascita, modalità del parto (eutocico, taglio cesareo urgente o parto operativo), utilizzo di manovre rianimatorie.

Risultati: Nella popolazione studiata non si è verificato alcun caso di valore pH <7,00; la condizione di asfissia i cui valori di BE >-12 mEq/L si è presentata in un singolo caso nell'induzione tramite l'utilizzo del Dinoprostone, e in un singolo caso nel travaglio insorto spontaneamente (2,70% vs 1,20% v p 0,263).

Al 5° minuto di vita è stato assegnato un punteggio Apgar ≤ 7 ad un unico caso nei travagli insorti spontaneamente (1,20% p 0,564).

È stato registrato un trasferimento al nido o in TIN entro 2 ore dal parto nella maggioranza nelle gravidanze indotte con Dinoprostone, e in minoranza nel travaglio insorto spontaneamente ed nel travaglio indotto con CRB (35,1% vs 24,6% vs 23,5%, p 0,085).

Il parto operativo è stato eseguito in percentuale superiore nelle gravidanze indotte con Dinoprostone a confronto con i travagli insorti spontaneamente e i travagli indotti con il CRB (16,20% vs 9,80% vs 8,80% p 0,268).

La percentuale di parti avvenuti tramite taglio cesareo urgente risulta essere simile nei travagli indotti con Dinoprostone e CRB mentre risulta essere lievemente inferiore nei travagli insorti spontaneamente (13,50% vs 14,70% vs 13,50% vs 9,90% p 0,077).

Alla nascita sono state eseguite manovre rianimatorie in percentuale superiore nelle gravidanze indotte con Dinoprostone, rispetto i travagli insorti spontaneamente e le gravidanze indotte con il CRB (59,50% vs 43,30% vs 36,4% p < 0,005).

È stata riscontrata una significatività nella variabile di richiesta di manovre rianimatorie; si avvicinano invece ad un valore significativo il trasferimento al nido o in TIN, e il ricorso al taglio cesareo. Non è stata invece individuata alcuna significatività statistica per le altre variabili. La causa si può attribuire agli insufficienti dati utili per calcolare la distribuzione del fenomeno.

Nella realizzazione di questo studio per via della scarsa numerosità campionaria reperita, si è dovuto includere casistiche che possono essersi rivelate confondenti, quali la mancata differenziazione dei feti FGR dai feti SGA, l'assenza di distinzione dei early-FGR dai late-FGR, e l'inclusione di gravidanze indotte per motivazioni non strettamente legate alla restrizione di crescita (ipertensione gestazionale, preeclampsia, oligoidramnios e prevenzione della gravidanza oltre termine).

Conclusioni: È necessario aumentare la disponibilità campionaria, affinché si possano diminuire le casistiche confondenti, e si riesca a raggiungere un valore di dati utili per una più precisa distribuzione dei fenomeni.

ABSTRACT

Introduction: Fetal growth restriction is a pregnancy complication associated with increased perinatal morbidity and mortality, and with a number of short-term and long-term complications that can severely impact the quality of life.

There is no intrauterine therapy available. The only system of intervention is a correct timing of birth in the right balance between prematurity and hemodynamic compensation.

The recommended delivery method for fetuses with growth retardation at the end of pregnancy is induction of labor. Regarding the induction method there are no conclusive data; no national or international society reports in its guidelines which method of labor induction should be offered to pregnancies complicated by fetal growth restriction.

Purpose: to compare the perinatal outcomes of FGR and SGA fetuses subjected to induction of labor using Dinoprostone and the Cervical Ripening Balloon.

Materials and methods: a retrospective observational study was conducted on 152 newborns divided into three groups: 37 FGR and SGA newborns with pharmacologically induced labor using Dinoprostone, 34 FGR and SGA newborns with mechanically induced labor using the Cervical Ripening Balloon, 81 FGR and SGA newborns with spontaneously onset labor. For each fetus, maternal data, neonatal data, and data relating to perinatal outcomes were collected: arterial pH at birth, base excess (BE) detection, Apgar score at 1st - 5th - 10th minute of life, transfer to the nursery or to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) within 2 hours of birth, method of delivery (spontaneous , urgent caesarean section or operative birth), use of resuscitation manoeuvres.

Results: In the population studied, no case of pH value <7.00 occurred; the condition of asphyxia whose BE values >-12 mEq/L occurred in a single case in induction via Dinoprostone, and in a single case in spontaneously onset labor (2.70% vs 1.20% v p 0.263).

At the fifth minute of life, an Apgar score ≤ 7 was assigned to a single case in spontaneously occurring labor (1.20% p 0.564).

A transfer to the nursery or NICU within 2 hours of delivery was recorded in the majority of pregnancies induced with Dinoprostone, and in the minority in spontaneous labor and in labor induced with CRB (35.1% vs 24.6% vs 23.5%, p 0.085). Operative birth was performed in a higher percentage of pregnancies induced with Dinoprostone compared to labors that occurred spontaneously and labors induced with CRB (16.20% vs 9.80% vs 8.80% p 0.268).

The percentage of births occurring via urgent cesarean section appears to be similar in labors induced with Dinoprostone and CRB while it appears to be slightly lower in labors that occurred spontaneously (13.50% vs 14.70% vs 13.50% vs 9.90% p 0.077).

At birth, resuscitation maneuvers were performed in a higher percentage of pregnancies induced by Dinoprostone compared to spontaneously occurring labors and pregnancies induced by CRB (59.50% vs 43.30% vs 36.4% p < 0.005).

Significance was therefore found in the variable requiring resuscitation maneuvers; on the other hand, transfer to the nursery or NICU and the use of caesarean section approaches a significant value. However, no statistical significance was identified for the other variables. The cause can be attributed to insufficient data useful for calculating phenomenon distribution.

Carrying out this study, due to the small sample size found, it was necessary to include cases that may have proved confusing, such as the lack of differentiation of FGR fetuses from SGA fetuses, and of early-FGR from late-FGR, and the inclusion of pregnancies induced for reasons not strictly linked to growth restriction (gestational hypertension, preeclampsia, oligohydramnios and prevention of late pregnancy).

Conclusions: It is necessary to increase the sample availability, so that the confounding cases can be reduced, and a value of data useful for a more precise distribution of the phenomena can be reached.

2. INDUZIONE AL TRAVAGLIO DI PARTO

2.1. DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'induzione del travaglio di parto è un intervento medico messo in atto al fine di interrompere l'evoluzione della gravidanza.

L'obiettivo primario è quello di riuscire ad ottenere un travaglio attivo in condizioni di benessere fetale e materno.

Tale intervento si deve prendere in considerazione solo qualora si ritenga che i benefici materni e fetali siano maggiori rispetto l'attesa dell'insorgenza spontanea del travaglio di parto¹.

Negli ultimi decenni si è verificato un incremento importante del ricorso all'induzione di travaglio; secondo i dati CEDAP nel 2011 in Italia la frequenza delle induzioni era del 20,5% mentre nel 2021 è arrivata al 31,5%^{2,3}.

2.2. INDICAZIONI

Secondo le Linee guida di Induzione al travaglio di parto 2022, le indicazioni all'induzione del travaglio di parto sono:

- Gravidanza post termine;
- Rottura prematura delle membrane (PROM ≥ 37 settimane di amenorrea);
- Rottura prematura delle membrane pretermine (pPROM < 37 settimane di gestazione);
- Morte intrauterina Fetale (MEF);
- Disordini ipertensivi;
- Restrizione della Crescita Fetale (FGR/SGA);
- Colestasi gravidica;

- Oligoamnios/polidramnios;
- Diabete;
- Eccessiva crescita fetale;
- Gravidanza gemellare.

2.3. CONTROINDICAZIONI

Le controindicazioni all'induzione coincidono con quelle del parto vaginale.

Sono:

- Pregresso cesareo con incisione longitudinale o altra isterotomia ad alto rischio;
- Precedente rottura uterina;
- Infezione da herpes genitale attiva;
- Placenta previa o vasa previa;
- Carcinoma invasivo della cervice;
- Situazione trasversa del feto;
- Grave compromissione delle condizioni fetali.

2.4. BISHOP PELVIC SCORE SYSTEM

La valutazione della modalità di induzione deve essere fatta considerando il Bishop pelvic score system.

Tale metodica prende in considerazione le caratteristiche della cervice uterina (lunghezza, posizione, appianamento e consistenza) e il livello della parte presentata nello scavo pelvico (Tab.I).

Tabella I: Indice di Bishop modificato da “INDUZIONE AL TRAVAGLIO DI PARTO LINEE GUIDA 2022”

Tabella 1. Bishop Scoring System-modificato

Punteggio	Dilatazione (cm)	Posizione	Appianamento % Lunghezza (cm)	Consistenza	Stazione livello P.P.
0	Chiuso	posteriore	0-30 (3 cm)	rigida	-3
1	1-2	intermedia	40-50 (2 cm)	media	-2
2	3-4	anteriore	60-70 (1 cm)	soffice	-1/0
3	5-6	-	≥80 (0 cm)	-	+1/+2

L’Indice di Bishop (IB) ha permesso una standardizzazione della valutazione del grado di maturazione cervicale: più alto è il punteggio, maggiore è la probabilità di successo dell’induzione del travaglio di parto.

Le pazienti in base al punteggio ottenuto vengono classificate:

- IB>9: alta probabilità di parto vaginale sia in donne indotte che in travaglio insorto spontaneamente;
- IB 6-9: buona probabilità di successo all’induzione del travaglio e di parto insorto spontaneamente;
- IB 4-6: associato ad un aumento significativo del rischio di TC nel travaglio indotto comparato al travaglio insorto spontaneamente;
- IB≤3 è associato con un’elevata probabilità di TC.

2.5. METODI UTILIZZATI

I metodi utilizzati per l’induzione al travaglio di parto possono essere distinti in metodi farmacologici (prostaglandine e ossitocina), meccanici (dilatatori igroscopici e cateteri trans-cervicali) e chirurgici (amniorexi e lo scollamento delle membrane).

La scelta di una metodologia non preclude l'utilizzo di un'altra che anzi è utilizzabile secondo una sequenza prestabilita e rispettando adeguati tempi di attesa.

2.5.1. Metodi farmacologici

Si basano sull'utilizzo di farmaci a livello topico o sistemico, atti a portare alla maturazione cervicale e ad un'attività contrattile regolare.

Prostaglandine

Il derivato naturale delle prostaglandine utilizzato in Italia è il Dinoprostone (PGE₂); può essere somministrato mediante dispositivo vaginale a rilascio controllato da 10mg(0,3mg/h), gel intravaginale da 1,2 mg e gel intracervicale da 0,5mg.

Dal 2014 l'AIFA ha autorizzato anche l'utilizzo del Misoprostolo, analogo sintetico della PGE₁; può essere somministrato sottoforma di compresse assunte per via orale o vaginale.

Le prostaglandine rappresentano il metodo di induzione più utilizzato e in letteratura ed è indicato il loro utilizzo in caso di indice di Bishop sfavorevole ≤ 4 .

Ossitocina

L'utilizzo di ossitocina (OT) deve essere fatto in maniera appropriata, in quanto nel 2008 è stata inserita dal The Institute for Safe Medication Practices (ISMP) negli 11 farmaci a più alto rischio di danno in caso di utilizzo inappropriato.

Può essere somministrata a infusione continua o pulsatile, in associazione o meno con l'amniorexi e anche dopo maturazione cervicale con prostaglandine o metodi meccanici.

La combinazione di OT e amniorexi non è efficace per la pre-induzione, ma solo in caso di IB favorevole >4 .

Non sono ad oggi disponibili evidenze per quanto riguarda la migliore posologia e il dosaggio massimo; tuttavia si è visto che l'impiego di protocolli a basse dosi è correlato a dei migliori outcome materno-neonatali. (Clark, et al,2007;).

2.5.2. Metodi meccanici

I metodi meccanici sono utilizzati, così come le prostaglandine, per la pre-induzione ovvero nei casi in cui l'indice di Bishop sia sfavorevole ($IB \leq 4$).

Essi vanno a stimolare la produzione endogena di prostaglandine attraverso lo stiramento delle membrane amniocoriali e delle cellule miometrali, favorendo la produzione di ossitocina endogena mediante il riflesso di Ferguson.

I metodi meccanici presentano il vantaggio di: avere un basso costo, poter essere utilizzati in pazienti con pregresso TC, diminuire il rischio di iperstimolazione uterina e di conseguenza del rischio di alterazione del battito fetale. L'analisi della Letteratura^{11,12} inoltre ha messo in evidenza:

- Percentuali sovrapponibili di TC rispetto all'utilizzo delle PGE2;
- Efficacia sovrapponibile alle PGE2 e PGE1;
- Riduzione del rischio di iperstimolazione uterina con alterazioni del battito cardiaco fetale rispetto alle PG;
- Riduzione del rischio di TC in confronto all'utilizzo di Ossitocina;
- Maggior necessità di infusione di OT nel corso del travaglio;
- Sicurezza nelle pazienti con pregresso TC;
- Basso costo.

Esistono tuttavia dati contrastanti riguardo l'aumentato rischio di infezioni materno-neonatali^{13,14}.

I metodi utilizzabili sono:

- Dilatatori igroscopici come Laminaria e il suo derivato sintetico;
- Cateteri trans-cervicali come Foley e doppio palloncino di Cook.

Dilatatori igroscopici

In letteratura non emergono differenze statisticamente significative per quanto riguarda il rischio di TC a confronto con le prostaglandine; mentre risulta avere una

frequenza inferiore per quanto riguarda l'iperstimolazione uterina¹⁵. Oltre a ciò non emergono risultati superiori rispetto al catetere a palloncino¹⁶.

Nella pratica clinica tale metodo non ha raggiunto grande diffusione in quanto diversi studi hanno evidenziato un incremento delle infezioni materne e neonatali (Chua et al., 1997; Krammer et al., 1995).

Catetere a palloncino

Possono essere di due tipi:

- A singolo palloncino: catetere di Foley con dimensioni variabili;
- A doppio palloncino: catetere di Cook.

L'efficacia dei due risulta sovrapponibile.

Il catetere viene inserito attraverso il canale cervicale e il palloncino, posizionato sopra l'orifizio uterino interno, va gonfiato con 30-80 mL di soluzione fisiologica. Può essere mantenuto in sede dalle 6 alle 24 ore a cui può seguire prosecuzione dell'induzione con altri metodi.

Il catetere va rimosso dopo 12h in caso di doppio palloncino o dopo 24h in caso di Foley. In caso di PROM, espulsione spontanea del catetere, insorgenza di travaglio e alterazioni del tracciato CTG vanno rimossi prima.

2.5.3. Metodi chirurgici

Amniorexi

La fuoriuscita di liquido amniotico attraverso la rottura artificiale delle membrane comporta un addossamento delle pareti uterine al soma fetale, ad una discesa della parte presentata nella pelvi, ed inoltre determina una liberazione locale di prostaglandine.

Dall'altro lato può causare una compressione sul cordone ombelicale e conseguenze sul benessere fetale.

Per prevenire un prollasso di funicolo è controindicato eseguire la procedura a parte presentata non impegnata.

Non ci sono studi che confrontano l'amniorexi da sola vs. placebo, mancano pertanto evidenze sull'utilizzo della sola amniorexi per l'induzione del travaglio di parto ^{12,17}.

Scollamento delle membrane

In realtà lo scollamento delle membrane amniotiche, più che un metodo d'induzione è un "adiuvante" che può essere offerto prima dell'induzione, tra la 40° e la 41° settimana gestazionale per agevolare l'insorgenza spontanea del travaglio di parto. Non esistono sufficienti evidenze per fare un bilancio effetti indesiderati-discomfort della donna/benefici clinici sullo scollamento delle membrane di routine a partire dalle 38 settimane¹⁹; tuttavia la si si può prendere in considerazione prima di iniziare un 'ITP, o per la prevenzione della gravidanza protratta.

2.6. RISCHI ASSOCIATI ALL'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO

I rischi legati all'induzione sono prevalentemente legati ai metodi utilizzati per l'induzione.

Effetti collaterali legati prevalentemente all'utilizzo di metodi di induzione farmacologica:

- Tachisistolia: l'attività contrattile interrompe l'afflusso ematico allo spazio intervilloso provocando ipossiemia fetale; se perdura si possono verificare alterazioni del tracciato CTG e acidosi fetale.

Tra i metodi farmacologici non ci sono differenze statisticamente significative per quanto ne riguarda il rischio di tachisistolia; è solo noto che il protocollo di ossitocina a basse dosi è più sicuro rispetto alle alte dosi ²⁰, e che l'associazione tra prostaglandine e ossitocina ne incrementa il rischio rispetto all'utilizzo dei due metodi separati.

- Rottura uterina: Il rischio è incrementato in corso di travaglio indotto, ma rimane comunque basso (2/10.000); risulta prevalente soprattutto in donne con pregressa isterotomia.

- Embolia da liquido amniotico: il rischio di tale complicanza è legato soprattutto alla durata del travaglio; rimane basso e risulta essere 10/100.000 nei travagli indotti contro 5/100.000 nei travagli spontanei.

- Iponatriemia: l'ossitocina avendo una struttura molecolare simile alla vasopressina, se somministrata in alte dosi può reagire con i recettori renali per la vasopressina comportando un'eccessiva ritenzione di liquidi che risultano in una severa e sintomatica iponatriemia.

I sintomi si identificano come cefalea, nausea, vomito, algie addominali, letargia, astenia, convulsioni tipo a grande male e danni neurologici potenzialmente irreversibili.

- Ipotensione: può comparire in seguito a rapida infusione endovenosa di ossitocina.

- Iperbilirubinemia neonatale: si è vista essere associato all'uso di ossitocina solo in alcuni studi; secondo altri autori invece tale condizione sembra più strettamente correlata alle condizioni che richiedono l'induzione (es. complicanze ostetriche in epoca pretermine) più che al diretto effetto dell'ossitocina (*Ofir K. et al.*).

- Emorragia post partum: risulta essere più frequente nel caso in cui l'induzione del travaglio venga condotta con infusione ossitocica ed amniorexi piuttosto che con le altre metodiche.

- Liquido tinto di meconio: pare manifestarsi più frequentemente in caso di utilizzo di misoprostolo indipendentemente dalla via di somministrazione rispetto agli altri metodi farmacologici di induzione, e ancor di più rispetto ai metodi meccanici.

Effetti collaterali legati prevalentemente all'utilizzo di metodi di induzione meccanica:

- Rischio infettivo materno e neonatale: l'inserimento di un corpo estraneo incrementa il rischio di infezione intrauterina; nonostante ciò dai dati derivanti di una meta analisi che ha analizzato i vari metodi di induzione meccanica non si sono mostrate evidenze di un aumentato rischio di morbilità infettiva in madri o in

neonati esposti a metodi meccanici per la maturazione cervicale rispetto alle prostaglandine^{13,14}; tali trials però escludono donne con membrane rotte.

- Perdite ematiche vaginali: complicanza secondaria prevalentemente dovuta a procedure meccaniche di induzione del travaglio nel caso in cui la placenta sia ad impianto basso.

2.7 FALLITA INDUZIONE

Si ritiene ragionevole definire l'induzione fallita qualora non si riesca a raggiungere una fase attiva del travaglio, intesa come attività contrattile efficace e regolare (2-4 contrazioni/10 min) con collo raccorciato di almeno l'80% e con progressiva dilatazione dai 5 cm, dopo almeno 15 ore di infusione ossitocica e membrane rotte (spontaneamente o amniorexi).

Qualora la donna rifiuti un ulteriore ciclo di maturazione cervicale o la prosecuzione dell'induzione con ossitocina, l'eventuale ricorso al taglio cesareo non è per "fallita induzione" ma per "rifiuto di proseguire o completare la procedura di induzione".

3.FETI CON RESTRIZIONE DI CRESCITA

3.1. DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La restrizione della crescita fetale (Fetal Growth Restriction-FGR) viene definita come una condizione in cui il feto non riesce a raggiungere il proprio potenziale di crescita.

La definizione di FGR si basa sul consenso di Gordijn²⁵ ottenuto attraverso il metodo Delphi; tale consenso ha stabilito che per la diagnosi di FGR è necessario che sia presente il peso fetale stimato (Estimated Fetal Weight-EFW) o la circonferenza addominale (CA) inferiore al 3° percentile considerata l'epoca gestazionale. In alternativa è possibile ottenere la diagnosi attraverso la combinazione di percentili di misure fetali e alterazioni dei parametri Doppler (v. Tab II).

Oltre alla definizione di FGR è necessario anche considerare il termine SGA (Small for Gestational Age), utilizzato per definire i feti costituzionalmente piccoli.

Questi feti presentano un peso alla nascita inferiore al 10° rispetto l'epoca gestazionale, seppur abbiano una curva di crescita stabile.

Il 70 % di essi mostra degli outcome neonatali normali, e la crescita ridotta è da spiegare in fattori biologici materni (etnia, parità, peso, altezza).

Il problema di essi è riuscire a distinguerli dai feti con restrizione di crescita, che invece possiedono un maggior rischio di sviluppare complicanze.

Il ritardo di crescita si identifica circa nel 3%-7% delle gravidanze³⁰ a seconda della popolazione studiata (età gestazionale del feto, inclusione o meno di feti SGA, definizione FGR). L'incidenza è sei volte superiore nei paesi sottosviluppati rispetto a quelli sviluppati^{26,30}.

3.2.EARLY FGR E LATE FGR

Il consensus Delphi del 2016 ²⁵ li differenzia ulteriormente in base all'epoca gestazionale di comparsa:

- Early FGR (E-FGR): insorgenza prima delle 32esima settimana di gestazione.
- Late FGR (L-FGR): insorgenza ad epoca maggiore o uguale alla 32esima settimana gestazionale.

I E-FGR presentano un maggior rischio di sviluppare complicanze nel breve e nel lungo termine poiché sono stati esposti a un prolungato periodo ipossia, insorto nel primo o nel secondo trimestre per via di disfunzioni placentari²⁷.

I L-FGR invece presentano un minor rischio di esiti sfavorevoli in quanto nella maggioranza dei casi si tratta di disfunzioni placentari di minore entità, che non comportano significative alterazioni della velocimetria Doppler.

Seppur i L-FGR siano più frequenti rispetto gli E-FGR, la diagnosi risulta più difficile per via della grande variabilità dei parametri di crescita; il sospetto si pone quando la curva di crescita rallenta o si appiattisce.

(Tabella II: definitions for early- and late-onset fetal growth restriction (FGR) in absence of congenital anomalies, based on international Delphi consensus)

Early FGR: GA <32weeks, in absence of congenital anomalies	Late FGR:GA ≥32weeks, in absence of congenital anomalies
AC/EFW < 3 rd centile or UA-AEDF	AC/EFW < 3 rd centile
Or	Or at least two out of three of the following
1. AC/EFW < 10 th centile combined with	1. AC/EFW < 10 th centile
2. UtA-PI > 95 th centile and/or	2. AC/EFW crossing centiles >2 quartiles on growth centiles*
3. UA-PI >95 th centile	3. CPR < 5 th centile or UA-PI > 95 th centile

3.3. ESITI NEL BREVE E LUNGO TERMINE

Il ritardo di crescita è gravato da importanti complicanze sia a breve che a lungo termine.

Le complicanze a breve termine si verificano subito dopo la nascita e comprendono distress respiratorio, asfissia perinatale, sindrome da aspirazione di meconio, ipoglicemia, policitemia, iperviscosità, iperbilirubinemia non fisiologica, sepsi, ipocalcemia, scarsa termoregolazione e incompetenza immunologica.

Sono feti inclini a nascere prematuri e, in tal caso, possono soffrire di morbilità correlate alla prematurità, come la sindrome da distress respiratorio, l'enterocolite necrotizzante, il dotto arterioso pervio, l'emorragia intracranica e la retinopatia del prematuro ²⁹.

La mortalità perinatale è aumentata nei neonati con FGR: è stato riportato che il rischio a termine gravidanza è da 5 a 10 volte superiore rispetto a quello dei neonati adeguatamente cresciuti ⁴¹.

A lungo termine i neonati FGR hanno un maggior rischio di esiti avversi sullo sviluppo neurologico. Alcuni dei problemi comuni sono: scarso rendimento scolastico, diminuzione delle prestazioni cognitive, problemi comportamentali e iperattività²⁶.

Inoltre è stato anche segnalato che i neonati con restrizione di crescita corrono un maggior rischio in età adulta di obesità, malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, ipercolesterolemia, dislipidemia, diabete mellito e malattie renali²⁹.

3.4. EZIOLOGIA

Le motivazioni principali che comportano il ritardo di crescita possono essere distinte in cause fetali, placentari o materne.

Tra le cause fetali si presentano: anomalie genetiche, infezioni fetali (toxoplasmosi, Citomegalovirus, Herpes virus ecc..), anomalie congenite non cromosomiche o sindromi specifiche.

Le morbilità materne possono interferire negativamente con il flusso sanguigno uteroplacentare-fetale e causare una restrizione di crescita.

Queste condizioni includono ipertensione cronica, diabete mellito gestazionale o pregestazionale, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, gravi malattie cardiopolmonari o renali, grave anemia e malnutrizione, anemia falciforme, abuso di sostanze, farmaci antineoplastici o esposizione a radiazioni, emorragia cronica antepartum, basso peso pre-gravidanza o scarso aumento di peso gestazionale, elevata età materna, breve intervallo tra una gravidanza e l'altra, residenza ad alta quota, gestazioni multiple, malformazioni uterine e concepimento assistito.

Le cause placentari sono dovute principalmente a anomalie della placenta, o a anomalie del cordone ombelicale (arteria singola, inserzione velamentosa o marginale del cordone, ecc...).

3.5. MECCANISMO DI COMPENSO

Nella situazione di ipossiemia fetale cronica o di deprivazione di nutrienti, il feto modifica la propria circolazione fetale, come meccanismo di compenso emodinamico.

Si crea una vasodilatazione cerebrale e cardiaca per garantire la vascolarizzazione agli organi nobili; nel mentre si instaura una vasocostrizione agli organi splancnici.

Il fenomeno di aumento del flusso ematico cerebrale prende il nome di brain-sparing; è un meccanismo protettivo in caso di ipossiemia cronica per salvaguardare la funzionalità dell'encefalo; tuttavia, un prolungato risparmio può portare ad un'alterata struttura e funzione del sistema vascolare cerebrale³⁸.

Le alterazioni della vascolarizzazione feto-placentare sono identificabile tramite la rilevazione della velocimetria Doppler, e l'indice di pulsatilità (PI).

I vasi campionabili sono:

- Arterie uterine (AtU): la persistenza di un indice medio di pulsatilità sopra il 95° percentile è associato a insufficienza placentare e malperfusion vascolare materna;
- Arterie ombelicali (UA): il PI progressivamente crescente nell'UA corrisponde a una progressiva riduzione della superficie placentare disponibile per lo scambio di gas e nutrienti ³³;
- Arteria cerebrale media (MCA): La riduzione del PI è una conseguenza del fenomeno di “brain-sparing”;
- Dotto venoso: la dilatazione avviene per aumentare il flusso sanguigno verso il cuore, nel tentativo estremo di compensare la privazione di ossigeno.

3.6. DIAGNOSI E TRATTAMENTO

La diagnosi è principalmente ecografica, attraverso la valutazione dei parametri di crescita: diametro biparietale (DBP), circonferenza cranica (CC), circonferenza addominale (CA), lunghezza del femore (LF), stima del peso fetale (EFW).

Tra i vari parametri, il più significativo è la circonferenza addominale.

Il riscontro di un EFW o di una CA inferiori al 3° percentile pone il sospetto per un FGR e indica la necessità di ulteriori approfondimenti.

Ad oggi non esiste una terapia in utero per il ritardo di crescita fetale; l'unica strategia applicabile è la prevenzione primaria, un'adeguata sorveglianza e l'identificazione di un corretto timing del parto.

Per la valutazione del benessere fetale oltre che alla valutazione della velocimetria doppler si possono andare a eseguire:

- Profilo biofisico fetale (BPP): un punteggio ≤ 4 è associato ad un pH fetale $\leq 7,20$, mentre un punteggio < 2 ha una sensibilità del 100% per l'acidemia³⁴;
- Cardiocografia computerizzata (cCTG) e Variabilità a breve Termine (SVT): riflette l'attività simpatica e parasimpatica fetale; utile per individuare condizioni di grave ipossiemia o ipossia;

- Biomarcatori: le proteine placentari come il plasma associato alla gravidanza (PAPP-A), la proteina A, la tirosina chinasi-1 fms-like solubile (sFlt-1), il rapporto del fattore di crescita placentare (PlGF) hanno un ruolo predittore a breve termine per escludere la preeclampsia nelle donne in cui si sospetta clinicamente questa condizione ³⁵.

Nel caso si sospetti un parto prematuro inoltre è necessario somministrare:

- Corticosteroidi fino alla 34a settimana di gestazione per migliorare la maturazione polmonare del feto;
- Solfato di Magnesio: raccomandato per la neuroprotezione se si prevede un parto molto pretermine (<32 settimane).

Non esiste un consenso internazionale sulla tempistica migliore per l'espletamento del parto.

Secondo le linee guida dell'ISUOG "Diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction" per la gestione dei early FGR si devono considerare la: SVT, il DV, la presenza di decelerazioni spontanee non provocate ripetute, e l'indice di Bishop (v. Tab. III)

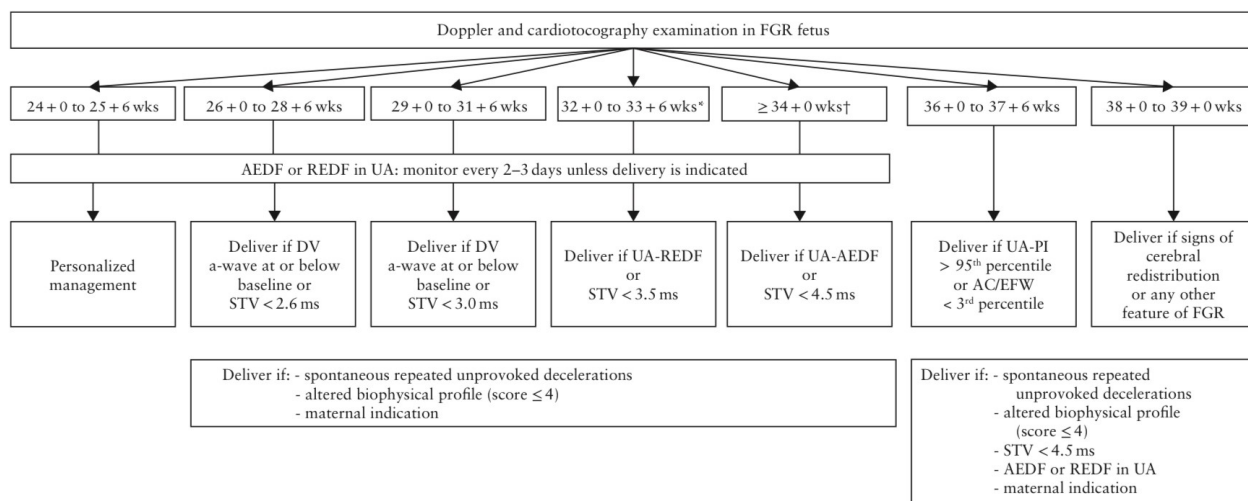
Per la gestione dei late FGR si considera la: SVT e UA, la presenza di decelerazioni spontanee non provocate ripetute, e l'indice di Bishop (v. Tab. III)

Successivamente dalle 36+0 settimane alle 37+6 settimane l'espletamento del parto avviene se UA-PI > 95° percentile o AC/EFW < 3° percentile; oltre lo si deve effettuare se ci sono prove della redistribuzione del flusso sanguigno cerebrale o qualsiasi altro caratteristica della FGR.

In assenza di controindicazioni, l'induzione del travaglio di parto è raccomandata.

Tabella III: Recommended management of pregnancies with fetal growth restriction (FGR), based on computerized cardiotocography and Doppler findings.

*Permitted after 30 + 0 weeks. †Permitted after 32 + 0 weeks. AC, fetal abdominal circumference; AEDF, absent end-diastolic flow; DV, ductus venosus; EFW, estimated fetal weight; PI, pulsatility index; REDF, reversed end-diastolic flow; STV, short-term variation; UA, umbilical artery; wks, weeks gestational weeks from “ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction”



4.STUDIO

4.1. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è di confrontare gli esiti perinatali dei feti FGR e SGA sottoposti a induzione del travaglio, a seconda del metodo per la maturazione cervicale: Dinoprostone vs Cervical Ripening Balloon.

4.2. MATERIALI E METODI

Per la realizzazione di questo elaborato, inizialmente è stata eseguita una revisione della letteratura centrata sui temi principali dello studio, ossia l'induzione al travaglio di parto e la restrizione di crescita fetale.

La revisione della letteratura è eseguita mediante ricerche e consultazione della banca dati PubMed e Cochrane Library; lo standard di ricerca includeva termini MeSH, termini di ingresso e parole chiave.

Inoltre sono state considerate le linee guida di diverse società (SIGO, ACOG, ISUOG, AOGOI, RCOG, FIGO, SIN), la consultazione dell'analisi ministeriale dell'evento nascita e le raccomandazioni dell'AIFA.

La raccolta dati è avvenuta tramite una revisione delle cartelle cartacee negli archivi della Azienda ULSS 8 Berica, e tramite l'utilizzo del software "Dati Sala Parto" presente nel computer nell'UO di Ostetricia-Ginecologia.

I dati raccolti per lo studio sono stati organizzati in fogli di calcolo Excel, mentre le analisi statistiche sono state calcolate mediante il programma R.

L'induzione tramite l'utilizzo del Dinoprostone e del Cervical Ripening Balloon sono stati utilizzati come gruppi sperimentali, mentre l'insorgenza del travaglio spontaneo è stato utilizzato come gruppo di confronto.

4.2.1. TIPOLOGIA DI STUDIO

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo condotto tra Gennaio 2022 e Dicembre 2022 presso l'Azienda ULSS 8 Berica "Ospedale San Bortolo di Vicenza". Sono state incluse 152 partorienti di epoca gestazionale compresa tra la 37esima e la 42esima settimana di gravidanza recatesi all'Ospedale San Bortolo di Vicenza per l'induzione del travaglio parto, o assistenza al travaglio di parto insorto spontaneamente.

Di ciascuna paziente, sono stati raccolti: età, parità, settimana gestazionale al momento del parto, peso fetale alla nascita, sesso neonatale, tipologia di travaglio, tipologia di induzione e motivazione d' induzione.

Al parto invece è stato raccolto: pH arterioso alla nascita, rilevazione eccesso basi (BE), Apgar score a 1°- 5°- 10° minuto di vita, trasferimento al nido o in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) entro 2 ore dalla nascita, modalità del parto (eutocico, taglio cesareo urgente o parto operativo), utilizzo di manovre rianimatorie.

Ai fini dello studio i feti considerati come idonei presentavano un peso alla nascita <10°percentile, comprendendo in questo modo sia i feti considerati FGR che SGA. I percentili sono stati individuati tramite le INeS chart, che valutano i parametri auxologici del neonato prendendo come variabili l'età gestazionale, il sesso e considerando anche il fatto che il neonato sia primogenito o meno.

I neonati sono poi stati suddivisi a seconda della tipologia di travaglio:

1. FGR e SGA con travaglio indotto farmacologicamente: utilizzo di Dinoprostone sottoforma di gel Prepidil 1/2mg, o Propess 10 mg
2. FGR e SGA con travaglio indotto meccanicamente: utilizzo del Cervical Ripening Balloon
3. FGR e SGA con travaglio insorto spontaneamente

4.2.2. CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

I criteri di esclusione applicati sono stati: feti AGA (Adequate for Gestational Age) e LGA (Large for Gestational Age), nascita < 37°esima e > 42 ° esima settimana di gestazione, malformazioni fetali, anomalie cromosomiche, gravidanze gemellari,

infezioni materne e fetali, patologie materne legate alla gravidanza (diabete gestazionale, colestasi gravidica, ecc.), gravidanza insorta mediante PMA, TC programmato, TC urgente in assenza di insorgenza di travaglio di parto, travaglio di parto pilotato o indotto esclusivamente con ossitocina

Per via del limitato campionamento reperito ai fini della realizzazione dello studio sono state incluse le gravidanze indotte per ipertensione gestazionale, preeclampsia, oligoamnios, prevenzione della gravidanza oltre termine.

Nella casistica di travagli indotti farmacologicamente con Dinoprostone è stato compreso l'utilizzo del Prepidil 1-2 mg, o del Propess 10 mg, o l'utilizzo di entrambi i metodi in successione. Nella casistica di travaglio indotto meccanicamente invece si è considerato idoneo l'utilizzo dell'ossitocina in successione all'utilizzo del Cervical Ripening Balloon.

Il gruppo controllo di travagli insorti spontaneamente comprendeva i neonati che presentavano un peso alla nascita <10° percentile, la cui gravidanza non era stata complicata da patologie ostetriche.

4.2.3 ANALISI STATISTICA

La raccolta dati delle diverse variabili è stata eseguita mediante il programma Excel, mentre l'analisi statistica è stata svolta mediante il programma R.

I dati raccolti sono stati categorizzati da valori compresi tra 0 e 5; quando è stato possibile le variabili sono state rese dicotomiche.

Nel caso di variabili parametriche è stato calcolato il valore medio, la mediana, e la deviazione standard; per l'analisi della significatività è stato utilizzato il t test di Student e il test ANOVA.

Per le variabili non parametriche invece è stato utilizzato il test del chi-quadrato.

È stato considerato come significativo un valore di p-value <0,05.

Le caratteristiche delle variabili sono state confrontate sottoforma di percentuale; per ogni percentuale è stato calcolato l'Indice di Confidenza (IC).

4.3. ANALISI DATI

4.3.1 DATI MATERNI

Per la realizzazione dello studio sono state considerate 152 donne che hanno partorito presso l'Azienda ospedaliera San Bortolo di Vicenza nel periodo di tempo compreso tra Gennaio 2022 e Dicembre 2022.

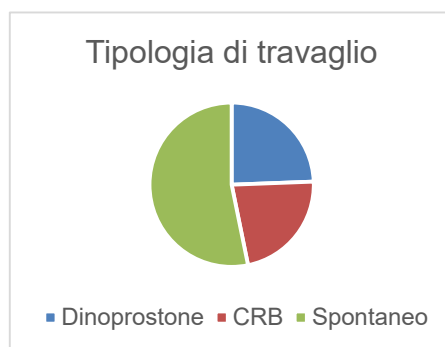
L'età era compresa tra 19 e 44 anni, con un valore medio di 33 anni; il 60,52% delle partorienti era primipara, con una media di 0,56 figli ciascuna (valori estremi di 0 e 5 figli).

Le settimane gestazionali al momento del parto sono risultate mediamente di 39,2.

In base alla modalità di travaglio le gravidanze sono state suddivise in:

- 24,4% travagli indotti con Dinoprostone (n=37)
- 22,4% travagli indotti con il Cervical Ripening Ballon (n=34)
- 53,2% travaglio di parto insorti spontaneamente (n=81)

Grafico 1: distribuzione delle diverse tipologie di travaglio



4.3.2 DATI NEONATALI

I neonati erano per il 59,21% maschi e per il 40,79% femmine.

Il peso medio alla nascita è stato di 2694g (1970g-3090g).

Il valore del pH medio è risultato essere di 7.260 (7.066-7.421); l'eccesso basi medio invece è risultato di -5,57mEq/L (-0,2mEq/L/-13,4mEq/L).

Tabella IV: distribuzione delle caratteristiche neonatali rilevate alla nascita

DATI NEONATALI	Numero-sità	Minimo	Massimo	Media	Dev.stan-dard
Peso	152	1970	3090	2694	205,124
pH	152	7,001	7,421	7,260	0,081
BE	152	-13,4	-0,2	-5,57	2,725

Distinguendo le medesime caratteristiche a seconda della tipologia di travaglio si riscontra che nel travaglio indotto farmacologicamente il peso medio è di 2659g (2315g-2925g) il pH medio di 7.249 (7.115-7.343), e l'eccesso basi medio di -6,610 mEq/L (-13,0 mEq/L/-1,9 mEq/L).

Nel travaglio indotto meccanicamente il peso medio è di 2630g (1970g-2993g) il pH medio di 7.253 (7.121-7.364), e l'eccesso basi medio di -5,705 mEq/L (-10,6 mEq/L/-1,8 mEq/L).

Ed infine nel travaglio insorto spontaneamente il peso medio è di 2705g (2190g-3090g) il pH medio di 7.268 (7.001-7.421), e l'eccesso basi medio di -5,04 mEq/L (-13,4mEq/L/-0,2mEq/L).

4.3.3.DATI RELATIVI AL PARTO

Per la valutazione degli esiti perinatali ci si è basata su

1. Valori di emogas analisi arteriosi prelevati alla nascita: pH e BE
2. Assegnazione punteggio Apgar al 1°,5°,10° minuto di vita
3. Trasferimento al nido o in TIN entro 2 ore dalla nascita
4. Modalità del parto: eutocico, Taglio Cesareo Urgente (TC urg) o Parto Operativo (PO)
5. Utilizzo di manovre rianimatorie

Le variabili vengono ora analizzate singolarmente.

1) *Valori di emogas analisi arteriosi prelevati alla nascita: pH e BE*

I valori di pH alla nascita sono stati categorizzati da valori compresi tra 0 e 5, assegnando:

- Valore 0: pH >7,40
- Valore 1: pH compreso tra 7,10 e 7,19
- Valore 2: pH compreso tra 7,20-7,29
- Valore 3: pH compreso tra 7,10-7,19
- Valore 4: pH compreso tra 7,00-7,09
- Valore 5: pH <7,00

Tabella V: distribuzione dei valori di pH arterioso alla nascita a seconda della tipologia di travaglio

pH	Dinoprostone	CRB	Spontaneo	p
0	0%(0/37)	0%(0/34)	6,20%(5/81)	0,423
1	32,40%(12/37)	29,40%(10/34)	27,20%(22/81)	0,106
2	40,50%(15/37)	44,10%(15/34)	48,10%(39/81)	0,042
3	27,00%(10/37)	26,50%(9/34)	14,80%(12/81)	0,102
4	0%(0/37)	0%(0/34)	3,70%(3/81)	0,584
5	0%(0/37)	0%(0/34)	0%(0/37)	NC

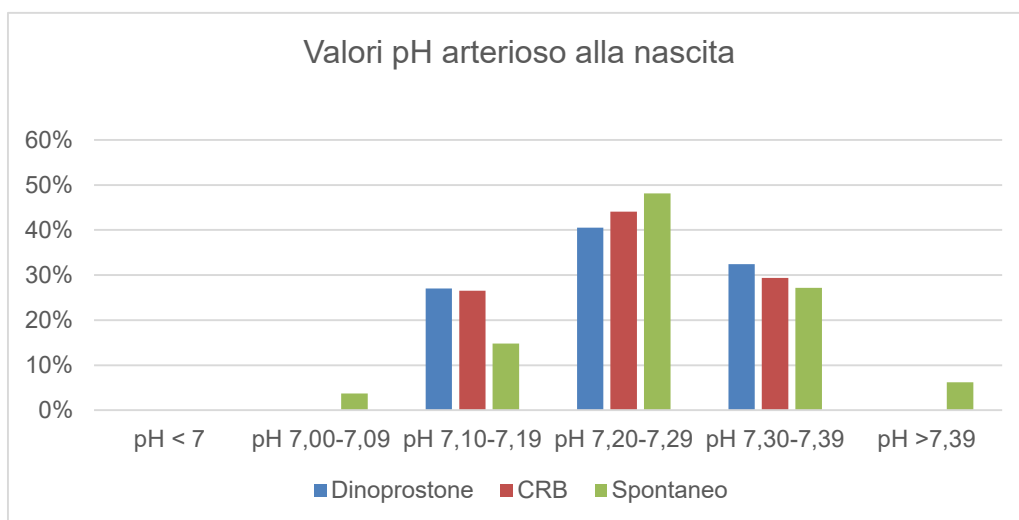
Considerando un pH < 7,2 come limite per indicare una condizione di acidemia, dai dati ottenuti si evidenzia che il travaglio indotto con Dinoprostone, così come il

travaglio indotto con il CRB hanno condotto alla stessa percentuale di casi di feti con acidemia, mentre il travaglio insorto spontaneamente ha registrato una percentuale inferiore (27,00% vs 26,50% vs 18,50%, p 0,102).

Il test di t Student ha potuto evidenziare una significatività statistica nei valori di pH compresi tra 7,20-7,29 (p 0,042). Non è stata invece individuata nei valori di pH compresi tra 7,30 e 7,39, (p 0,106) e, 7,10 e 7,19 (0,102), e neanche nei valori compresi di pH 7,00 e 7,09 (p 0,584) e pH >7,40 (0,423).

Non è stato possibile calcolare i valori di significatività nei valori di pH <7,00 per l'assenza di dati disponibili.

Grafico 2: correlazione tra pH alla nascita e tipologia di travaglio



Successivamente dato che la condizione di asfissia viene considerata come un valore di pH arterioso alla nascita <7,00 la variabile pH è stata resa dicotomica assegnando:

- Valore 0: pH <7,00
- Valore 1: pH \geq 7,00

Tabella VI: distribuzione dei valori di pH arterioso <7,00 a seconda della tipologia di travaglio

	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
0	0%(0/37)	0%(0/34)	0%(0/81)	NC
1	0%(0/37)	0%(0/34)	0%(0/81)	NC

Dai dati ottenuto nessun neonato ha presentato un pH <7,00 per cui nessun neonato ha presentato caratteristiche di asfissia.

I valori di BE del prelievo arterioso sono stati categorizzati assegnando:

Valore 0: BE compreso tra 0 mEq/L e -4 mEq/L

Valore 1: BE compreso tra -4,1 mEq/L e -8 mEq/L

Valore 2: BE compreso tra -8,1 mEq/L e -12 mEq/L

Valore 3: BE > -12 mEq/L

Tabella VII: distribuzione dei valori di eccesso basi alla nascita a seconda della tipologia di travaglio

	Dinoprostone	CRB	Spontaneo	p
0	10,80%(4/37)	29,40%(10/34)	44,40%(36/81)	0,187
1	59,50%(22/37)	50,00%(17/34)	38,30%(31/81)	0,213
2	27,00%(10/37)	20,60%(7/34)	16,10%(13/81)	0,238
3	2,70%(1/37)	0%(0/34)	1,20%(1/81)	0,263

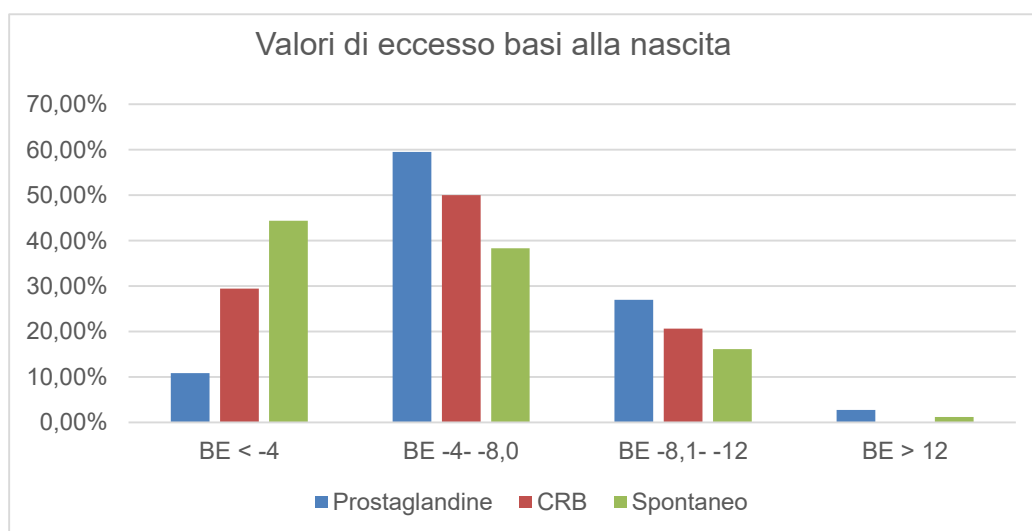
Considerando un valore BE >-12 mEq/L come limite per considerazione la condizione di acidosi metabolica (Danti L. et al 2010), l'induzione tramite l'utilizzo del Dinoprostone a paragone con l'induzione tramite l'utilizzo del CRB e il travaglio insorto spontaneamente è risultata essere la metodica che ne ha comportato una maggiore percentuale (2,70% vs 0% vs 1,20%, p 0,263).

La condizione di modesta acidosi respiratoria considerata come valore di eccesso basi compresa tra -8,1 mEq/L e -12 mEq/L è stata rilevata in percentuale superiore nel travaglio indotto con Dinoprostone rispetto il travaglio indotto meccanicamente e il travaglio insorto spontaneamente (27,00% vs 20,60% vs 16,10% 0,238, p 0,238).

Anche la condizione di lievi acidosi respiratoria considerata come valori di BE compresi tra -4,1 mEq/L e -8 mEq/L è stata rilevata in percentuale maggiore nel travaglio indotto con Dinoprostone rispetto il travaglio indotto con CRB e il travaglio insorto spontaneamente (59,50% vs 50,00% vs 38,30%, p 0,213).

L'eccesso basi compreso tra 0 mEq/L e -4 mEq/L, considerati come valori normali a seguito di un travaglio di parto invece si sono presentati in percentuale superiore nel travaglio insorto spontaneamente rispetto il travaglio indotto farmacologicamente e meccanicamente (44,40% vs 29,40% vs 10,80%, p 0,187).

Grafico 3: correlazione tra valore eccesso basi alla nascita e tipologia di travaglio



Il test t di Student non ha individuato nessuna significatività nello studio di confronto delle diverse variabili (p 0,187, p 0,213, p 0,238, p 0,263).

Successivamente dato che la condizione di asfissia viene considerata come un valore di eccesso basi >-12 mEq/L, la variabile BE è stata resa dicotomica assegnando:

- Valore 0: BE $<-12,0$
- Valore 1: BE $\geq-12,0$

Tabella VIII: distribuzione dei valori di BE >-12 mEq/L a seconda della tipologia di travaglio

	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
0	97,30%(36/37)	100%(34/34)	98,80%(80/81)	0,168
1	2,70%(1/37)	0%(0/34)	1,20%(1/81)	0,263

L'asfissia si è presentata in un singolo caso nell'induzione tramite Dinoprostone e in un unico caso nel travaglio insorto spontaneamente (2,70% vs 1,20%, p 0,263).

2) Assegnazione punteggio Apgar al 1°,5°,10° minuto di vita

Il punteggio Apgar assegnato al 1°,5°,10° minuto è stato categorizzato da valori compresi tra 0 e 5, assegnando:

- Valore 0: Apgar 10
- Valore 1: Apgar 9
- Valore 2: Apgar 8
- Valore 3: Apgar 7
- Valore 4: Apgar 6
- Valore 5: Apgar ≤ 5

Tabella IX: distribuzione del Punteggio di Apgar assegnato al 1° minuto di vita a seconda della tipologia di travaglio

Apgar 1° minuto	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
0	5,40%(2/37)	14,70%(5/34)	14,80%(12/81)	0,052
1	73%(27/37)	76,50%(26/34)	65,40%(53/81)	0,068
2	16,20%(6/37)	8,80%(3/34)	14,80%(12/81)	0,104
3	2,70%(1/37)	0%(0/34)	3,70%(3/81)	0,281
4	2,70%(1/37)	0%(0/34)	0%(0/81)	0,389
5	0%(0/37)	0%(0/34)	1,20%(1/81)	0,564

Al 1° minuto di vita l'induzione con il Dinoprostone ha mostrato ottenere una maggiore percentuale di casistica a cui è stato assegnato un valore di Apgar ≤ 7 , rispetto il gruppo studio di travagli insorti spontaneamente e il gruppo di travagli indotti con CRB (5,40% vs 4,90% vs 0%, p 0,281).

È stato assegnato un punteggio Apgar pari a 8 in maggior percentuale nei casi di travaglio indotto con Dinoprostone a confronto dei travagli insorti spontaneamente e dei travagli indotti con CRB (16,20% vs 14,80% vs 8,80%, p 0,104).

È stato assegnato un punteggio Apgar pari a 9 in maggior percentuale nei casi di travaglio indotto con CRB a confronto dei travagli indotti con Dinoprostone e dei travagli insorti spontaneamente (76,50% vs 73,00% vs 65,40%, p 0,068).

È stato assegnato un punteggio Apgar pari a 10 in percentuale simile al travaglio indotto con CRB e al travaglio insorto spontaneamente, mentre in percentuale inferiore al travaglio indotto con Dinoprostone (14,80% vs 14,70% vs 5,40%, p 0,052).

I dati ottenuti che confrontano l’Apgar pari a 8 e l’Apgar ≤ 7 non mostrano nessuna significatività (p 0,104, p 0,281), mentre i dati che confrontano l’Apgar pari a 9 e pari a 10 si avvicinano a una significatività (p 0,068 e p 0,052).

Grafico 4: correlazione tra Apgar al 1° minuto di e tipologia di travaglio

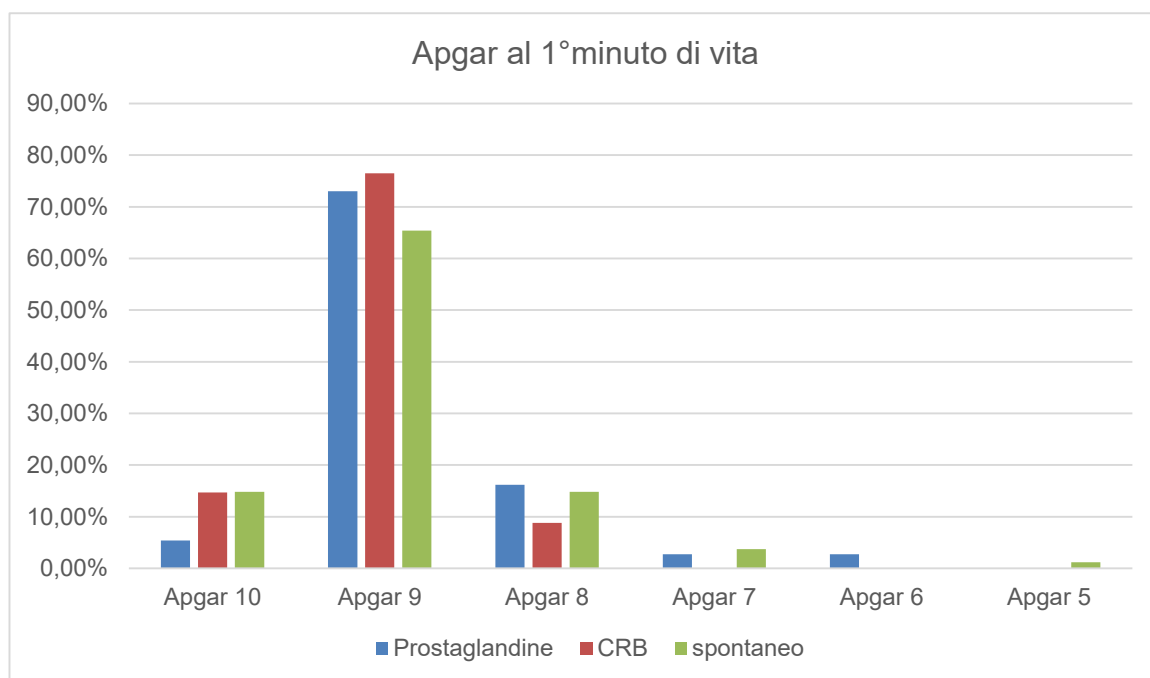


Tabella X: distribuzione del Punteggio di Apgar assegnato al 5° minuto di vita a seconda della tipologia di travaglio

Apgar 5° minuto	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
0	67,60%(25/37)	82,40%(28/34)	86,40%(70/81)	0,215
1	24,30%(9/37)	17,60%(6/34)	11,10%(9/81)	0,098
2	8,10%(3/37)	0%(0/34)	1,20%(1/81)	0,334
3	0%(0/37)	0%(0/34)	1,20%(1/81)	0,564
4	0%(0/37)	0%(0/34)	0%(0/81)	NC
5	0%(0/37)	0%(0/34)	0%(0/81)	NC

Al 5° minuto di vita è stato assegnato un punteggio ≤ 7 ad un singolo caso registrato nei travagli insorti spontaneamente (p 0,564).

È stato assegnato un punteggio Apgar pari a 8 in maggior percentuale nei casi di travaglio indotto con Dinoprostone a confronto dei travagli insorti spontaneamente e dei travagli indotti con CRB (8,10% vs 1,20% vs 0%, p 0,334).

È stato assegnato un punteggio Apgar pari a 9 in percentuale superiore nei casi di travaglio indotto con Dinoprostone a confronto dei travagli indotti con CRB e dei travagli insorti spontaneamente (24,30% vs 17,60% vs 11,10%, p 0,098).

Ed infine è stato assegnato un punteggio Apgar pari a 10 in percentuale superiore nel travaglio insorto spontaneamente rispetto al travaglio indotto con CRB e al travaglio indotto con Dinoprostone (86,40% vs 82,40% vs 67,60%, p 0,215).

Il confronto dei dati ottenuti non mostra nessuna significatività statistica (p 0,334, p 0,098, p 0,215).

Grafico 5: correlazione tra Apgar al 5° minuto di e tipologia di travaglio

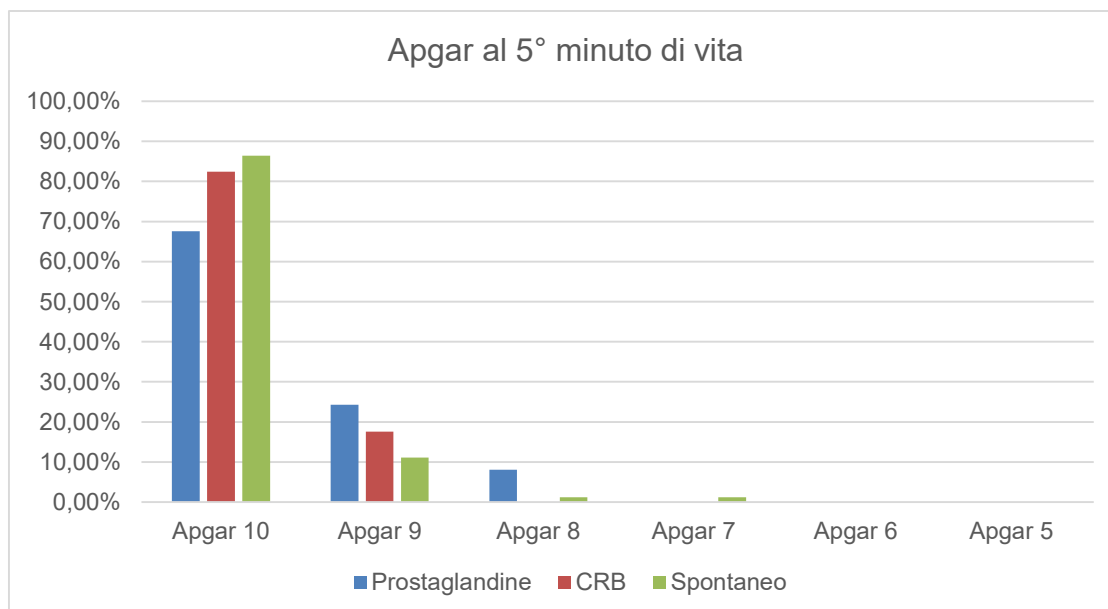


Tabella XI: distribuzione del Punteggio di Apgar assegnato al 10° minuto di vita a seconda della tipologia di travaglio

Apgar10° minuto	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
0	83,80%(31/37)	100%(34/34)	98,80%(80/81)	0,298
1	13,50%(5/37)	0%(0/34)	1,20%(1/81)	0,165
2	2,70%(1/37)	0%(0/34)	0%(0/81)	0,389
3	0%(0/37)	0%(0/34)	0%(0/81)	NC
4	0%(0/37)	0%(0/34)	0%(0/81)	NC
5	0%(0/37)	0%(0/34)	0%(0/81)	NC

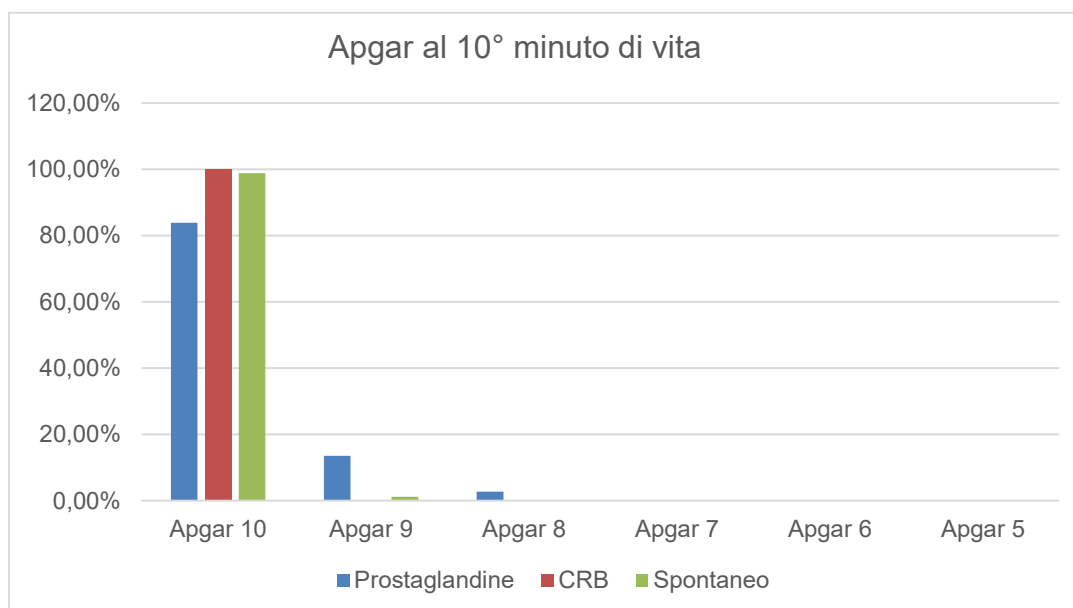
Al 10° minuto di vita è stato registrato un singolo caso di assegnazione punteggio Apgar pari a 8 nel travaglio indotto con Dinoprostone.

È stato assegnato un punteggio Apgar pari a 9 in percentuale superiore nei casi di travaglio indotto con Dinoprostone a confronto dei travagli indotti insorti spontaneamente e dei travagli indotti con CRB (13,50% vs 1,20% vs 0%, p 0,165).

È stato assegnato un punteggio Apgar pari a 10 in percentuale simile nel travaglio indotto con CRB e nel travaglio insorto spontaneamente rispetto al travaglio indotto con Dinoprostone (100% vs 98,80% vs 83,80%, p 0,298).

Non è stata riscontrata una significatività statistica dal confronto dei dati raccolti (p 0,165, p 0,298, p 0,389).

Grafico 6: correlazione tra Apgar al 10° minuto di e tipologia di travaglio



Successivamente dato che la letteratura considera come valore di riferimento un Apgar ≤ 7 al 5° minuto per identificare gli esiti perinatali sfavorevoli, sono stati presi in considerazione come valore di confronto i relativi esiti.

È stato rilevato un singolo caso nei nati da travaglio insorto spontaneamente, mentre nei travagli indotto con le prostaglandine e nei travagli indotto con in CRB non è stato rilevato alcun caso (p 0,564).

3) *Trasferimento al nido o in TIN entro 2 ore dalla nascita*

Il trasferimento del neonato al nido o in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) entro 2 ore dalla nascita è stato categorizzato da valori compresi tra 0 e 5, assegnando:

- Valore 0: permanenza in Sala Parto
- Valore 1: trasferimento al nido alla nascita
- Valore 2: trasferimento al nido a 30 minuti dalla nascita

- Valore 3: trasferimento al nido a 60 minuti dalla nascita
- Valore 4: trasferimento al nido a 90 minuti dalla nascita
- Valore 5: trasferimento in TIN alla nascita

Tabella XII: distribuzione dei neonati trasferiti al nido/TIN entro due ore dalla nascita a seconda della tipologia di travaglio. Scomposizione temporale

Nido/TIN	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
0	64,90%(24/37)	76,50%(26/34)	75,30%(61/81)	0,154
1	5,40%(2/37)	0%(0/34)	7,40%(6/81)	0,267
2	10,80%(4/37)	5,90%(2/34)	3,70%(3/81)	0,073
3	16,20%(6/37)	8,80%(3/34)	4,90%(4/81)	0,094
4	2,70%(1/37)	8,80%(3/34)	7,40%(6/81)	0,063
5	0%(0/37)	0%(0/34)	1,20%(1/81)	0,564

L'induzione con il CRB e il travaglio spontaneo hanno mostrato la stessa percentuale di neonati che non hanno avuto la necessità di essere trasferiti al nido o in patologia neonatale entro 2 ore dalla nascita, mentre il Dinoprostone ha presentato una percentuale inferiore (76,50% vs 75,30% vs 64,90%, p 0,154).

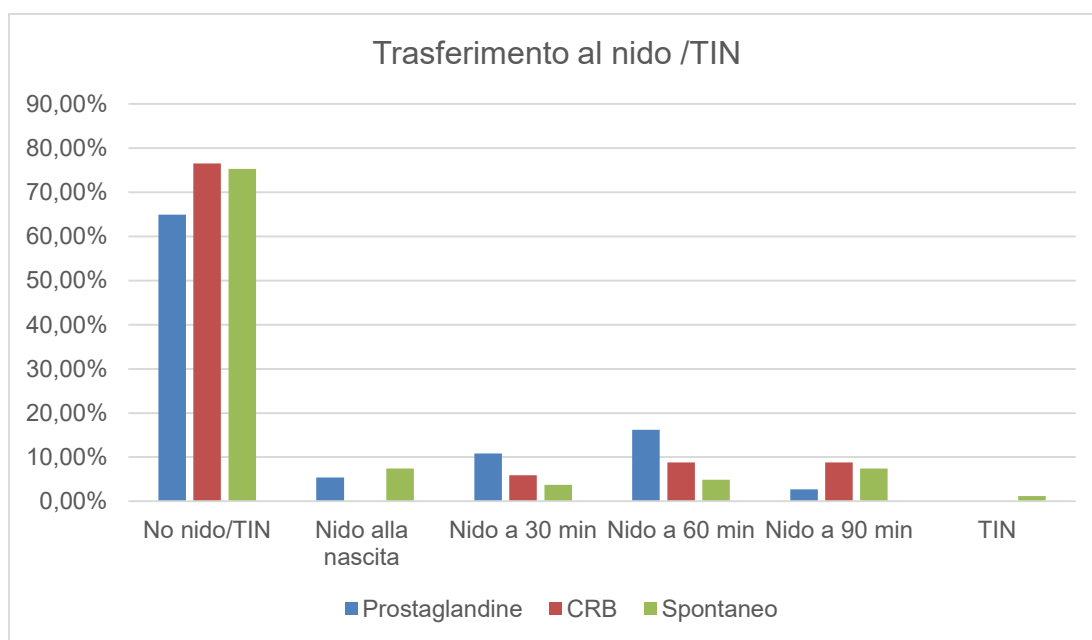
È stata registrata una percentuale di poco superiore di neonati trasferiti al nido alla nascita nel gruppo di travaglio insorto spontaneamente, a confronto del gruppo di induzione tramite Dinoprostone; mentre non è stato individuato alcun caso nei travagli indotti con CRB (7,40% vs 5,40% vs 0%, p 0,267).

A 30 e 60 minuti dalla nascita il trasferimento al nido è stato individuato superiore nel travaglio indotto con Dinoprostone rispetto quello indotto con CRB e quello insorto spontaneamente (10,80% vs 5,90% vs 3,70%, p 0,073), (16,20% vs 8,80% vs 4,90%, p 0,094).

A 90 minuti dalla nascita invece il trasferimento è stato registrato superiore nel travaglio indotto con CRB, rispetto il travaglio insorto spontaneamente e il travaglio indotto con Dinoprostone e (8,80% vs 7,40% vs 2,70%, p 0,063).

È stato registrato un solo caso di trasferimento in TIN alla nascita nel gruppo di travagli insorti spontaneamente (p 0,564).

Grafico 7: correlazione temporale tra trasferimento al nido/TIN e tipologia di travaglio



La variabile della necessità di trasferimento dei neonati al nido o in TIN entro 2 ore è stata resa dicotomica assegnando:

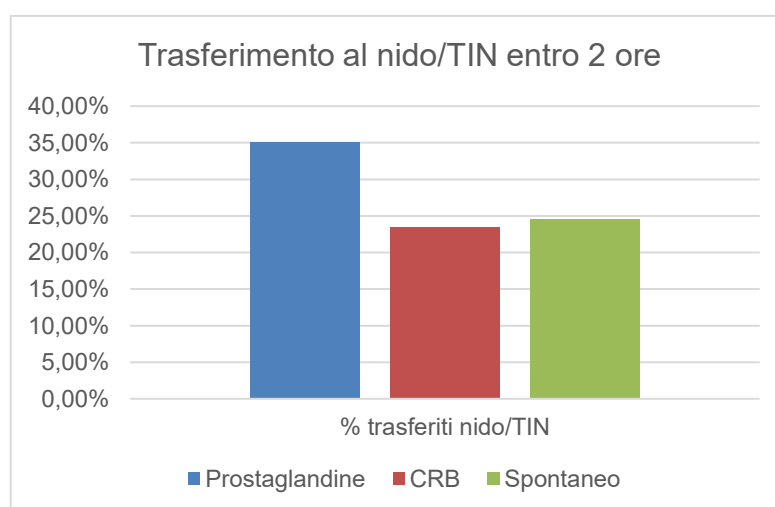
- Valore 0: neonati non trasferiti
- Valore 1: neonati trasferiti

Tabella XIII: distribuzione dei neonati trasferiti al nido o in TIN entro due ore dalla nascita a seconda della tipologia di travaglio.

	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
Valore 0	64,90%(24/37)	76,50%(26/34)	75,30%(61/81)	0,154
Valore 1	35,1% (13/37)	23,5%(8/34)	24,6%(20%81)	0,085

L'induzione tramite l'utilizzo del Dinoprostone ha registrato una maggior percentuale di neonati che hanno avuto la necessità di essere trasferiti rispetto il travaglio insorto spontaneamente e il travaglio indotto con CRB (35,1% vs 24,6% vs 23,5%, p 0,085).

Grafico 8: percentuali dei neonati trasferiti al nido/TIN a seconda della tipologia di travaglio



4) Modalità del parto: eutocico, Taglio Cesareo Urgente o Parto Operativo

La modalità del parto è stata distinta in 3 variabili, e analizzata singolarmente

- Parto eutocico
- Parto Operativo: si intende un parto espletato mediante utilizzo di Ventosa di tipo Kiwi, o esecuzione episiotomia, o di entrambe

- Taglio cesareo Urgente: eseguito in corso di induzione o in corso di travaglio per alterazioni del tracciato Cardiotocografico, distocia dinamica, distocia meccanica, o per fallito parto operativo.

La variabile parto operativo è stratta resa dicotomica, assegnando:

- Valore 0: non eseguito Parto Operativo
- Valore 1: parto espletato in modo operativo

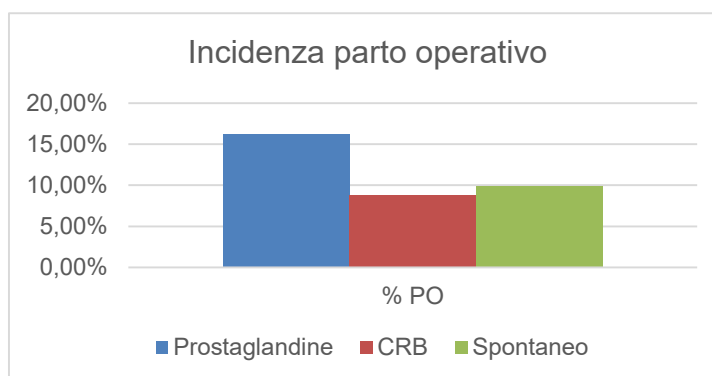
Tabella XIV: distribuzione dei parti operativi eseguiti a seconda della tipologia di travaglio.

PO	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
0	83,20%(31/37)	91,20%(31/34)	90,10%(73/81)	0,288
1	16,20%(6/37)	8,80%(3/34)	9,90%(8/81)	0,268

L'utilizzo del Dinoprostone come metodo di induzione a confronto con il CRB e il travaglio spontaneo ha mostrato condurre a una maggiore percentuale di parto operativo (16,20% vs 9,90% vs 8,80% p 0,268).

Il test del chi-quadrato non ha mostrato una significatività (p 0,288, p 0,268).

Grafico 9: confronto delle percentuali del parto operativo a seconda della tipologia di travaglio



La variabile taglio cesareo urgente è stratta resa dicotomica, assegnando:

- Valore 0: non eseguito TC urgente
- Valore 1: parto espletato attraverso TC urgente

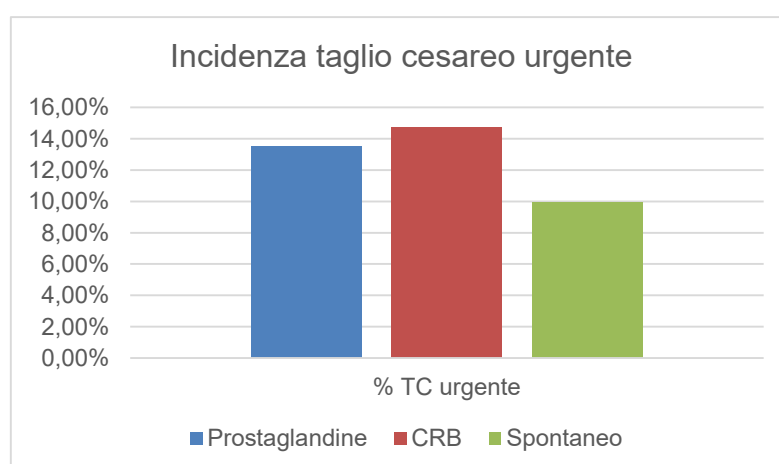
Tabella XV: distribuzione dei tagli cesarei urgenti a seconda della tipologia di travaglio.

TC urg	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
0	86,50%(32/37)	85,30%(29/34)	90,10%(73/81)	0,047
1	13,50%(5/37)	14,70%(5/34)	9,90%(8/81)	0,077

La percentuale di parti avvenuti tramite taglio cesareo urgente risulta essere simile nei travagli indotti con Dinoprostone e CRB mentre risulta essere lievemente inferiore nei travagli insorti spontaneamente (14,70% vs 13,50% vs 9,90% p 0,077).

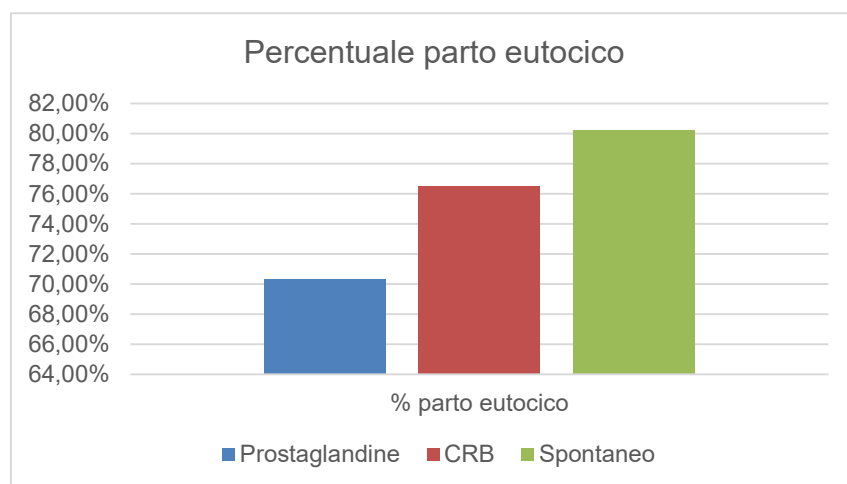
Il test del chi-quadrato ha mostrato una significatività nei dati che confrontano la non richiesta di taglio Cesareo (p 0,047); si avvicina a un valore significativo i dati confrontati nella richiesta d'intervento (p 0,077)

Grafico 10: confronto percentuali del taglio cesareo urgente a seconda della tipologia di travaglio



Il parto eutocico si è verificato nel 70,30% dei travagli indotto con le prostaglandine, nel 76,50% dei travagli indotti con il CRB, e nel 80,20% dei travagli insorti spontaneamente (p 0,045).

Grafico 11: confronto di percentuali di parti eutocici a seconda della tipologia di travaglio



5) Utilizzo di manovre rianimatorie

Nell'utilizzo delle manovre rianimatorie neonatali alla nascita sono state considerate: il posizionamento nell'isola neonatale che possa fornire calore alla nascita o entro il 1° minuto di vita, l'asciugatura, la stimolazione dorsale, l'aspirazione delle vie aeree, ed eventuale intubazione, somministrazione di farmaci, compressioni toraciche o incanalamento di una vena. È stato sufficiente che fosse eseguito una sola di queste manovre affinché potessero essere prese in considerazione.

La variabile di utilizzo di manovre rianimatorie è stata anch'essa resa dicotomica assegnando:

- Valore 0: non eseguite manovre rianimatorie
- Valore 1: eseguite manovre rianimatorie

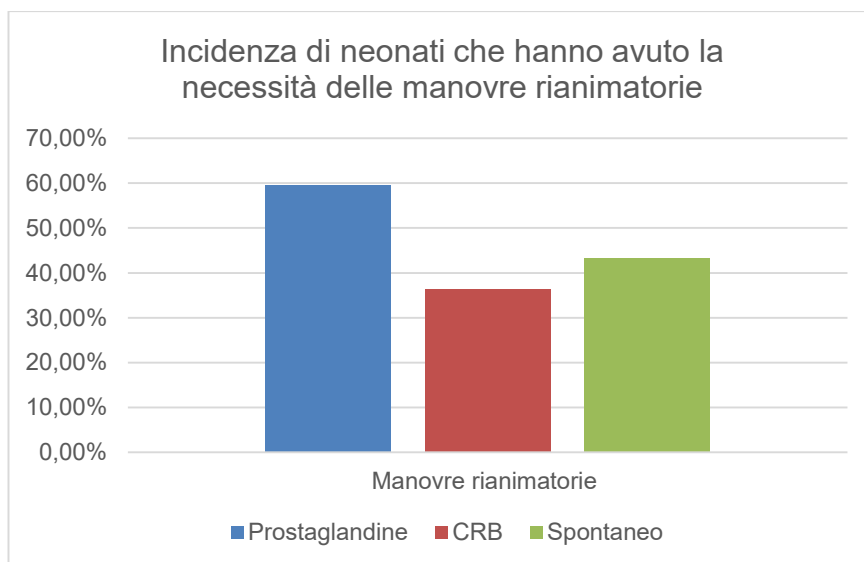
Tabella XVI: distribuzione dei neonati che hanno avuto la necessità di manovre rianimatorie a seconda della tipologia di travaglio.

Manovre rianimatorie	Prostaglandine	CRB	Spontaneo	p
0	40,50%(15/37)	64,70%(22/34)	56,80%(46/81)	<0,005
1	59,50%(22/37)	35,30%(12/34)	43,20%(35/81)	<0,005

La percentuale di neonati che hanno avuto la necessità di manovre rianimatorie è risultata essere superiore nei travagli indotti con Dinoprostone, rispetto i travagli indotti con il CRB e il travaglio insorto spontaneamente (59,50% vs 35,30% vs 43,20% $p < 0,005$).

Il test del chi-quadrato inoltre ha mostrato una forte significatività nei valori ottenuti ($p < 0,005$).

Grafico 12: confronto percentuale di neonati che hanno avuto la necessità di manovre rianimatorie a seconda della tipologia di travaglio



4.5. RISULTATI

Le gravidanze comprese erano composte da 37 casi di travagli indotti tramite Dinoprostone, 34 casi di travagli indotti tramite Cervical Ripening Balloon, e 81 casi di travagli insorti spontaneamente.

Nella popolazione studiata non si è verificato alcun caso di valore di pH <7.

L'eccesso basi >-12 mEq/L si è verificato nel 2,70 % (IC 95% 0,5-13,8) delle gravidanze indotte con Dinoprostone, nel 0% di quelle con CRB e nell' 1.20% (IC 95% 0,2-6,6) di quelle insorte spontaneamente (p 0,263).

È stato assegnato un punteggio Apgar ≤ 7 al 5° minuto di vita nel 0% delle gravidanze indotte con Dinoprostone nel 0 % delle gravidanze indotte con CRB e nell'1,20% (IC 95% 0,2-6,6) nei travagli insorti spontaneamente (p 0,564).

È stato registrato un trasferimento al nido entro 2 ore dal parto nel 35,1% (IC 95% 21,8-51,2) delle gravidanze indotte con Dinoprostone, nel 23,50% (IC 95% 12,4-40,0) delle gravidanze indotte con il Cervical Ripening Balloon e nell' 24,6% (IC 95% 16,6-35,1) dei travagli insorti spontaneamente. Sono invece stati trasferiti in TIN nel 0 % delle gravidanze indotte con Dinoprostone, nel 0% di quelle indotte con il Cervical Ripening Balloon e nell' 1,30% (IC 95% 0,2-6,7) dei travagli insorti spontaneamente (p 0,085).

Il parto operativo è stato eseguito nel 16,20% (IC 95% 7,7-31,1) delle gravidanze indotte con Dinoprostone, nel 8,80% (IC 95% 3,1-22,9) di quelle indotte con il Cervical Ripening Balloon e nell'9,80% (IC 95% 5,1-18,4) dei travagli insorti spontaneamente (p 0,268).

Il taglio cesareo urgente è stato richiesto nel 13,50% (IC 95% 5,9-27,9) delle gravidanze indotte con Dinoprostone, nel 14,70% (IC 95% 6,5-30,1) delle gravidanze indotte con il Cervical Ripening Balloon e nell' 9,90% (IC 95% 5,6-18,3) dei travagli insorti spontaneamente (p 0,077).

Alla nascita sono state eseguite manovre rianimatorie nel 59,50% (IC 95% 43,6-73,7) delle gravidanze indotte con Dinoprostone, nel 36,4% (IC 95% 21,4-52,1) di

gravidezze indotte con il Cervical Ripening Balloon e nell' 43,30% (IC 95% 32,9-54,06) dei travagli insorti spontaneamente ($p < 0,005$).

4.5.1 DISCUSSIONE

L'analisi statistica dei dati raccolti ha rivelato la presenza di una significatività statistica nella variabile di utilizzo delle manovre rianimatorie ($p < 0,005$)

Non hanno raggiunto una significatività $p < 0,05$, ma riescono ad avvicinarsi le variabili di trasferimento al nido o in TIN entro 2 ore dalla nascita ($p 0,085$), e il ricorso al parto operativo ($p 0,077$).

Non sono invece state dimostrate significative le variabili di rilevazione eccesso basi > -12 mEq/L alla nascita ($p 0,263$), l'assegnazione di punteggio Apgar ≤ 7 al 5° minuto di vita ($p 0,564$), e il ricorso al parto operativo ($p 0,268$).

Non è stato potuto calcolare la significatività della variabile pH arterioso $< 7,00$ alla nascita per l'assenza di dati rilevati.

La revisione della letteratura sui metodi di induzione nei feti con restrizione di crescita mostra risultati non conclusivi.

Una revisione sistematica e una meta-analisi⁴³ ha incluso 12 studi che comprendevano 1711 gravidanze, i cui feti erano considerati piccoli per epoca gestazionale. Nella popolazione complessiva il taglio cesareo è stato richiesto nel 18,1% (IC 95% 9,9-28,3) delle gravidanze indotte con Dinoprostone, e nell'8,1% (IC 95% 5,0-11,6) di quelle sottoposti a induzione meccanica. Gli esiti perinatali avversi hanno complicato il 2,9% (IC 95% 0,5-6,7) dei neonati nati dopo induzione con Dinoprostone, e lo 0,7% (IC 95% 0-7,1) di neonati nati con metodi meccanici.

Uno studio multicentrico, retrospettivo, di coorte⁴⁴ che ha coinvolto 571 gravidanze complicate da ritardo della crescita fetale sottoposte a induzione di parto (391 con Dinoprostone e 180 con metodi meccanici), ha mostrato che l'incidenza di parto cesareo o parto operativo per stato fetale non rassicurante (25,6% vs 17,2%; $p =$

0,027), esito neonatale avverso (26,1% vs 16,7%; $p = 0,013$) e ricovero in terapia intensiva neonatale (16,9 % vs. 5,6%; $p < 0,001$) era più alto nelle donne sottoposte a induzione con Dinoprostone rispetto a quelle sottoposte a induzione con metodi meccanici.

Uno studio di coorte retrospettivo ⁴⁵ condotto su 148 gravidanze singole con diagnosi di FGR tardivo mostrava percentuali inferiori di tagli cesarei nel gruppo con palloncino Foley (15,5 vs 37,7%, $p < 0,01$) rispetto al Dinoprostone.

Uno studio multicentrico randomizzato ⁴⁶ di equivalenza che includeva 650 donne gravide che hanno avuto una sospetta limitazione della crescita intrauterina sono state assegnate in modo casuale all'induzione del travaglio di parto o al monitoraggio dell'attesa.

Il numero di neonati ricoverati in terapia intensiva erano paragonabili tra i due gruppi: 9 casi (2,8%) nel gruppo di induzione e 13 casi (4,0%) nel gruppo di attesa. Tuttavia, un numero maggiore di neonati nel gruppo di induzione sono stati ricoverati in un reparto che forniva un livello intermedio di assistenza neonatale (155 (48,4%) vs 118 (36,3%); differenza 12,1%, IC 95% da 4,6% a 19,7%; $P < 0,05$).

Un totale di 17 (5,3%) neonati nel gruppo di induzione hanno manifestato l'esito avverso neonatale, rispetto a 20 (6,1%) nel gruppo di monitoraggio in attesa (differenza -0,8%, IC 95% da -4,3% a 3,2%). I tagli cesarei sono stati eseguiti su 45 madri (14,0%) nel gruppo di induzione e 45 (13,7%) nel gruppo di monitoraggio in attesa dell'insorgenza spontanea (differenza 0,3%, IC 95% da -5,0% a 5,6%).

I risultati ottenuti dallo studio condotto presso l'Ospedale San Bortolo di Vicenza sono paragonabili allo studio *Boers, et al 2010*, , rispetto le percentuali di taglio cesareo urgente nel travaglio indotto: 13,50% e 14,70% nello studio in esame e 14,00 nello studio citato; è meno confrontabile rispetto i risultati dei travagli insorti spontaneamente (9,90% vs 13,70%).

Purtroppo tutte le altre variabili prese in esame in questo studio non sono risultate sovrapponibili con i risultati presenti in letteratura. La causa è da ricercare nei diversi criteri di inclusione ed esclusione, e talvolta alle diverse variabili utilizzate negli studi presenti in letteratura.

5.CONCLUSIONI:

In conclusione dall'analisi dei dati raccolti si può trarre che l'induzione del travaglio di parto con il Cervical Ripening Ballon a confronto con l'utilizzo del Dinoprostone e l'attesa d' insorgenza spontanea del travaglio, è associata significativamente a una minore richiesta di manovre rianimatorie.

Si avvicinano alla significatività anche il minor trasferimento al nido o in terapia intensiva neonatale, e il ricorso al taglio cesareo che però è apparso con frequenza simile nei travagli indotti, e inferiore nei travagli spontaneo

Non è stata invece individuata alcuna significatività statistica per il valore di pH arterioso ed eccesso basi campionate alla nascita, per il punteggio Apgar assegnato al 5° minuto di vita, e per la richiesta di parto operativo. La motivazione si può attribuire agli insufficienti dati utili per calcolare la distribuzione del fenomeno.

Il confronto dei risultati ottenuti con la letteratura attualmente presente, ha mostrato la possibilità di poter paragonare i dati individuati rispetto la richiesta di taglio cesareo urgente; le altre variabili studiate invece non hanno mostrato possibilità di confronto.

Tuttavia la stessa letteratura non mostra dati conclusivi in merito agli esiti perinatali nei feti con restrizione di crescita, motivo per cui può risultare malagevole ottenere un paragone.

Oltre a ciò, nella realizzazione di questo studio per via della scarsa numerosità campionaria reperita, si sono dovute includere casistiche che possono essersi rivelate confondenti, come la mancata differenziazione dei feti FGR dai feti SGA, e i early-FGR dai late-FGR; inoltre l'inclusione di gravidanze indotte per motivazioni non strettamente legate alla restrizione di crescita quali ipertensione gestazionale, preeclampsia, oligoidramnios e prevenzione della gravidanza oltre termine.

È dunque necessario estendere lo studio agli anni precedenti o successivi rispetto l'anno indagato, in modo tale da aumentare la disponibilità campionaria presa in

esame e diminuire le possibili casistiche confondenti; in questo modo si potrà raggiungere un valore di dati utili per una più precisa distribuzione dei fenomeni.

6.BIBLIOGRAFIA

1. Dalla Fondazione Confalonieri Ragonese, INDUZIONE AL TRAVAGLIO DI PARTO LINEE GUIDA ;2022, p13
2. Ministero della Salute, Certificato di assistenza al parto (CeDAP) Analisi dell'evento nascita - Anno 2011, cap. 6.2,2011, p49
3. Ministero della Salute, Certificato di assistenza al parto (CeDAP) Analisi dell'evento nascita - Anno 2021, cap. 6.2, p51
4. Dalla Fondazione Confalonieri Ragonese MONITORAGGIO CARDIOTOCOGRAFICO IN TRAVAGLIO ;2018
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*, 108(4), 1039–1047.
6. Venturini, P., Paganelli, S., & Facchinetti, F. (2006). Metodi di induzione del travaglio di parto nella gravidanza a termine. *Riv. It. Ost. Gin*, 9, pp 470-4.
7. Agenzia Europea dei Medicinali, Agenzia Italiana del Farmaco, Prepidil E Propess (DINOPROSTONE) - Rafforzamento delle informazioni del Prodotto sui Rischi di iperstimolazione uterina, rottura uterina e morte fetale/neonatale e limitazione dell'uso a professionisti qualificati, Ospedali e Cliniche; 2021, pp2,3
8. Commissione consultiva tecnico-scientifica sul percorso nascita, Induzione al travaglio di parto revisione rapida e raccomandazioni; Bologna, Ottobre 2013, pp54/55
9. Ondrej Simetka, AssProf,Ph ,Medicem International CR s.r.o. , Dilapan-S Osmotic Dilator in Pre-induction of Labor,July 2015,
10. Clark, S. L., Simpson, K. R., Knox, G. E., & Garite, T. J. (2009). Oxytocin: new perspectives on an old drug. *American journal of obstetrics and gynecology*, 200(1), 35.e1–35.e356.

11. Leduc D, et al. Induction of Labour. SOGC Clinical Practice Guideline No. 296, Sep 2013. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013; 35(9):840-60.
12. WHO Recommendations for Induction of labour, 2011.
13. Sciscione AC. Methods of cervical ripening and labor induction: mechanical. *Clin Obstet Gynecol.* 2014; 57(2):369-76.
14. Heinemann J, et al. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(2):177-87.
15. Durie D, Lawal A, Zegelbone P. Other mechanical methods for pre-induction cervical ripening. *Seminars in Perinatology.* 2015 Oct;39(6):444–9.
16. Selo-Ojeme DO, Pisal P, Lawal O, Rogers C, Shah A, Sinha S. A randomised controlled trial of amniotomy and immediate oxytocin infusion versus amniotomy and delayed oxytocin infusion for induction of labour at term. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2009 Jun 29;279(6):813–20
17. Macones GA, et al. The efficacy of early amniotomy in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207:403.e1-5.
18. Clark, S., Belfort, M., Saade, G., Hankins, G., Miller, D., Frye, D., & Meyers, J. (2007). Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197(5), 480.e1–480.e4805.
19. Hill MJ, et al. The effect of membrane sweeping on prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008; 111:1313–9.
20. Budden A, et al. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10:CD009701
21. Bricker, L., & Luckas, M. (2000). Amniotomy alone for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2000(4), CD002862.

22. Mozurkewich, E. L., Chilimigras, J. L., Berman, D. R., Perni, U. C., Romero, V. C., King, V. J., & Keeton, K. L. (2011). Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*, *11*, 84.
23. Finucane, E. M., Murphy, D. J., Biesty, L. M., Gyte, G. M., Cotter, A. M., Ryan, E. M., Boulvain, M., & Devane, D. (2020). Membrane sweeping for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2*(2), CD000451.
24. 1 Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A. A., da Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., ... & Unterscheider, J. (2020). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *56*(2), 298-312.
25. Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorghiou, A., Baschat, A. A., Baker, P. N., Silver, R. M., Wynia, K., & Ganzevoort, W. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *48*(3), 333–339.
26. Sharma, D., Shastri, S., & Sharma, P. (2016). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical medicine insights. Pediatrics*, *10*, 67–83.
27. Mureşan, D., Rotar, I. C., & Stamatian, F. (2016). The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Medical ultrasonography*, *18*(1), 103–109.
28. McCowan, L. M., Figueras, F., & Anderson, N. H. (2018). Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *American journal of obstetrics and gynecology*, *218*(2S), S855–S868.
29. Hasmasanu, M. G., Bolboaca, S. D., Baizat, M. I., Drugan, T. C., & Zaharie, G. C. (2015). Neonatal short-term outcomes in infants with intrauterine growth restriction. *Saudi medical journal*, *36*(8), 947–953.

30. Romo, A., Carceller, R., & Tobajas, J. (2009). Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatric endocrinology reviews: PER, 6 Suppl 3*, 332–336
31. Royston, P., & Altman, D. G. (1995). Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 6(5), 307–312.
32. Deter, R. L., Lee, W., Yeo, L., Erez, O., Ramamurthy, U., Naik, M., & Romero, R. (2018). Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2S), S656–S678.
33. Burton, G. J., Woods, A. W., Jauniaux, E., & Kingdom, J. C. (2009). Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*, 30(6), 473–482.
34. Turan, S., Turan, O. M., Berg, C., Moyano, D., Bhide, A., Bower, S., Thilaganathan, B., Gembruch, U., Nicolaides, K., Harman, C., & Baschat, A. A. (2007). Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30(5), 750–756.
35. Zhong, Y., Zhu, F., & Ding, Y. (2015). Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 15, 191
36. Chew, L. C., & Verma, R. P. (2023). Fetal Growth Restriction. In StatPearls. StatPearls Publishing.
37. Restriction, F. G. (2020). ACOG Practice Bulletin.

38. Cohen, E., Baerts, W., & van Bel, F. (2015). Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology*, *108*(4), 269–276
39. Baschat, A. A., Gembruch, U., Reiss, I., Gortner, L., & Diedrich, K. (1997). Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome--the 'heart-sparing effect'. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*,
40. Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., Athanasiadis, A., Mecacci, F., Figueras, F., Berghella, V., Nazareth, A., Tahlak, M., McIntyre, H. D., Da Silva Costa, F., Kihara, A. B., Hadar, E., McAuliffe, F., Hanson, M., Ma, R. C., Gooden, R., Sheiner, E., Kapur, A., Divakar, H., ... Hod, M. (2021). FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, *152 Suppl 1*(Suppl 1), 3–57.
41. Bertino E, Giuliani F, Occhi L, et al. Benchmarking neonatal anthropometric charts published in the last decade. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; *94*:F233.
42. Danti L, Di Tommaso M, Maffetti G, Carfagna M. *Cardiotocografia guida pratica*. Ed. Piccin. 2010
43. Familiari, A., Khalil, A., Rizzo, G., Odibo, A., Vergani, P., Buca, D., Hidaka, N., Di Mascio, D., Nwabuobi, C., Simeone, S., Mecacci, F., Visentin, S., Cosmi, E., Liberati, M., D'Amico, A., Flacco, M. E., Martellucci, C. A., Manzoli, L., Nappi, L., Iacovella, C., ... D'Antonio, F. (2020). Adverse intra-partum outcome in pregnancies complicated by small for gestational age and late fetal growth restriction undergoing induction of labor with Dinoprostone, Misoprostol or mechanical methods: A systematic review and

- meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* Di Mascio, D., Villalain, C., Rizzo, G., Morales-Rosello, J., Sileo, F.
44. G., Maruotti, G. M., Prefumo, F., Galindo, A., D'Antonio, F., & induCtion of labOr in Late fetal Growth rEstriction (COLLEGE) Study Group (2021). Maternal and neonatal outcomes of pregnancies complicated by late fetal growth restriction undergoing induction of labor with dinoprostone compared with cervical balloon: A retrospective, international study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 100(7), 1313–1321., 252, 455–467.
45. Villalain, C., Herraiz, I., Quezada, M. S., Gómez Arriaga, P., Simón, E., Gómez-Montes, E., & Galindo, A. (2019). Labor Induction in Late-Onset Fetal Growth Restriction: Foley Balloon versus Vaginal Dinoprostone. *Fetal diagnosis and therapy*, 46(1), 67–74.
46. Boers, K. E., Vijgen, S. M., Bijlenga, D., van der Post, J. A., Bekedam, D. J., Kwee, A., van der Salm, P. C., van Pampus, M. G., Spaanderman, M. E., de Boer, K., Duvekot, J. J., Bremer, H. A., Hasaart, T. H., Delemarre, F. M., Bloemenkamp, K. W., van Meir, C. A., Willekes, C., Wijnen, E. J., Rijken, M., le Cessie, S., ... DIGITAT study group (2010). Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c7087.
47. Li, T., Wang, Y., Miao, Z., Lin, Y., Yu, X., Xie, K., & Ding, H. (2020). Neonatal Adverse Outcomes of Induction and Expectant Management in Fetal Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics*, 8, 558000.