

1222·2022  
**800**  
ANNI



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof. Giorgio Perilongo

U.O.C. GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Direttore: Prof. Roberto Tozzi

TESI DI LAUREA:

**L'induzione del travaglio di parto: correlazione tra predittori,  
metodi e outcomes materno-neonatali**

Relatore: Prof. Donato D'Antona

Laureanda: Silvia Pierangelo

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

## Indice

<b>RIASSUNTO .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Definizione .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Epidemiologia .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. Indicazioni .....</b>	<b>6</b>
1.3.1. Gravidanza post termine.....	6
1.3.2. PROM a termine.....	8
1.3.3. pPROM .....	10
1.3.4. MEF (morte intrauterina fetale).....	11
1.3.5. Disordini ipertensivi .....	14
1.3.6. Restrizione della crescita fetale FGR/SGA.....	16
1.3.7. Colestasi gravidica.....	18
1.3.8. Oligoamnios/Polidramnios .....	19
1.3.9. Diabete.....	20
1.3.10. Eccessiva crescita fetale.....	21
1.3.11. Gravidanze gemellare .....	23
<b>1.4. Controindicazioni .....</b>	<b>25</b>
<b>1.5. Metodi .....</b>	<b>26</b>
1.5.1. Prostaglandine .....	26
1.5.2. Ossitocina.....	30
1.5.3. Metodi meccanici.....	34
1.5.4. Metodi chirurgici.....	37
1.5.5. Altro .....	39
<b>1.6. Effetti collaterali dell'induzione .....</b>	<b>39</b>
<b>1.7. Monitoraggio materno-fetale durante l'induzione .....</b>	<b>40</b>
<b>1.8. Predittori di successo .....</b>	<b>42</b>
1.8.1. Stato della cervice.....	42
1.8.2. Caratteristiche materne.....	44
1.8.3. Caratteristiche fetali .....	46
1.8.4. Altri predittori .....	46
<b>1.9. Fallimento dell'induzione .....</b>	<b>47</b>
<b>2. SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>49</b>
<b>3. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>50</b>
<b>3.1. Disegno dello studio.....</b>	<b>50</b>
<b>3.2. Popolazione e sottogruppi.....</b>	<b>50</b>
<b>3.3. Raccolta dei dati .....</b>	<b>51</b>
3.3.1. Analisi descrittiva della popolazione studiata.....	51
3.3.2. Analisi statistica .....	54
<b>4. RISULTATI .....</b>	<b>55</b>
<b>4.1. Caratteristiche generali della popolazione .....</b>	<b>55</b>
4.1.1. Suddivisione per metodo .....	55
4.1.2. Dati materni .....	56
4.1.3. Dati neonatali.....	56

4.1.4. Caratterizzazione delle variabili .....	57
<b>4.2. Caratteristiche delle popolazioni suddivise per metodi .....</b>	<b>65</b>
4.2.1. Metodo 1 .....	66
4.2.2. Metodo 2 .....	67
4.2.3. Metodo 3 .....	68
4.2.4. Metodo 4 .....	69
4.2.5. Metodo 5 .....	70
4.2.6. Confronto tra popolazioni .....	71
<b>4.3. Valutazione dei predittori .....</b>	<b>75</b>
4.3.1. Indice di Bishop.....	76
4.3.2. Dilatazione .....	77
4.3.3. Parità.....	78
4.3.4. Età materna .....	79
4.3.5. Età gestazionale .....	80
4.3.6. Peso del neonato alla nascita .....	81
<b>5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....</b>	<b>82</b>
5.1. Caratteristiche generali della popolazione .....	82
5.2. Caratteristiche delle popolazioni suddivise per metodi .....	83
5.3. Analisi dei predittori .....	85
<b>6. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>87</b>



## RIASSUNTO

**Introduzione.** L'induzione del travaglio di parto è un intervento medico messo in atto al fine di interrompere l'evoluzione della gravidanza e ha come obiettivo l'ottenimento di un travaglio attivo. Al giorno d'oggi più del 20% dei travagli è indotto. Tra le indicazioni al ricorso a tale metodica rientrano: la gravidanza post termine, la PROM, la pPROM, la MEF, i disordini ipertensivi, l'FGR/SGA, la colestasi gravidica, l'oligoamnios e polidramnios, il diabete, l'eccessiva crescita fetale e la gravidanza gemellare. I metodi di induzione sono molteplici; tra i metodi farmacologici rientrano le prostaglandine e l'ossitocina che in alcuni casi possono essere anche associate, tra i metodi chirurgici l'amniorexi e tra i metodi meccanici i cateteri transcervicali. Ogni metodo è correlato a effetti collaterali più o meno importanti tra i quali è necessario menzionare la tachisistolia. Prima, durante e dopo l'induzione del travaglio è necessario eseguire uno stretto monitoraggio del benessere materno e fetale mediante valutazione clinica e cardiotocografica. Il successo della metodica è correlato ai predittori tra cui l'indice di Bishop, l'età materna, la parità, il peso materno, l'altezza materna, le comorbidità, l'età gestazionale e il peso stimato del neonato. Esistono anche altri predittori tra cui l'ecografia transvaginale della cervice uterina, la fibronectina fetale e l'insulin like growth factor binding protein 1.

**Scopo dello studio.** Lo studio mira a confrontare 5 sottopopolazioni, create sulla base dei metodi più frequentemente utilizzati, e verificarne la presenza di differenze statisticamente significative sia per quanto riguarda i dati materni che i dati neonatali. Come secondo obiettivo mira a analizzare i principali predittori di cui sono stati raccolti i dati: indice di Bishop, dilatazione cervicale, parità, età materna, peso del neonato alla nascita e settimane gestazionali e valutarne la correlazione all'outcome materno inteso come esito del parto e durata dell'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto.

**Materiali e metodi.** Lo studio si compone di 798 pazienti che hanno partorito presso la Sala Parto della Clinica Ostetrica di Padova nel biennio 2019-2020 dopo induzione del travaglio di parto. Per queste pazienti sono state valutate le principali caratteristiche tra cui età, parità, settimane gestazionali, indice di Bishop, metodo di induzione, esito del parto e durata dell'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto. Oltre a ciò sono stati raccolti i dati dei relativi neonati e valutati il sesso, il peso alla nascita, il pH cordonale, l'eccesso di basi e l'indice di APGAR al 1, 5 e 10 minuto di vita.

**Risultati.** Dall'analisi dei dati sulla popolazione generale sono emersi dati in linea con le principali evidenze della letteratura. Suddividendo la popolazione in 5 sottocategorie, in base al metodo di induzione, sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la parità, l'indice di Bishop, la durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e l'espletamento del parto e l'esito del parto. Non sono emerse invece differenze in termini di età materna, settimane gestazionali, sesso, peso e pH del neonato. Analizzando i predittori si è dimostrata la capacità di indice di Bishop, dilatazione, parità e età gestazionale di correlare con l'outcome materno inteso come esito di parto e durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto.

**Conclusioni.** Lo studio suggerisce che i differenti metodi sono correlati a diverse caratteristiche materne e diversi outcomes. In particolare l'ossitocina è preferita in caso di cervice favorevole, donne multipare e si associa a ottimo esito in parto vaginale e durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto breve. Al contrario le prostaglandine sono preferite in caso di cervice sfavorevole, donne primipare e si associano a intervalli più lunghi. Le associazioni tra prostaglandine e ossitocina si associano a intervalli ancora più lunghi e maggiore probabilità di ricorso al taglio cesareo; queste due variabili incrementano ancora di più in caso di ricorso a metodi meccanici. Per quanto riguarda i predittori l'indice di Bishop si conferma essere il migliore e in particolare il suo parametro dilatazione correla in maniera migliore con l'outcome; anche la parità si è dimostrata essere un buon predittore.

## ABSTRACT

**Background:** Labor induction is a method of artificially stimulating the onset of labor before its spontaneous onset. Nowadays more than 20% of labors need induction. The indications are: post term pregnancies, prelabor rupture of membranes (PROM), preterm prelabor rupture of membranes (pPROM), chronic or gestational hypertension, intrauterine growth restriction, intrahepatic cholestasis of pregnancy, oligohydramnios, diabetes, stillbirth, twin pregnancy. There are many induction methods: pharmacological methods include prostaglandins, oxytocin and sometimes the association between them, surgical methods include amniorrhesis and mechanical methods include balloon catheter, extra-amniotic saline infusion and hygroscopic dilators. Every method has side effects and the most frequent is uterine hyperstimulation. It is important to monitor mother and newborn's health before, during and after the procedure using cardiotocographic trace. The success related with predictors that include Bishop score, maternal age, parity, maternal weight and height, comorbidities, gestational age and neonatal weight. Other predictors are transvaginal ultrasound of cervix, fetal fibronectin and insulin-like growth factor binding protein-1.

**Objective:** The purpose of this study is to compare the five groups based on the main methods of induction and to demonstrate if there are significant differences between them in terms of maternal and neonatal characteristics. As a second endpoint, this study analyzes the main predictors of labor's success: Bishop score, cervical dilatation, parity, maternal age, neonatal weight and gestational age. In particular we want to demonstrate if they are related with maternal outcomes in terms of type of induction and time between initiation of induction and delivery.

**Materials and methods:** The study consists of 798 mothers who gave births in the Delivery Room of the Department of Women's and Child Health of Padua in 2019-2020, after labor induction. For each mother were evaluated many characteristics that include age, parity, gestational age, Bishop score, delivery within 12 or 24 hours of initiation of induction and type of delivery. In addition the study consists

of 798 newborn and related data of gender, weight, pH, base excess and APGAR score.

**Results:** The characteristics of the general population of the study reflect the main evidences of literature. The five groups, based on the main methods of induction, have differences in term of parity, Bishop score, type of delivery and hours between initiation of induction and delivery. There aren't significant differences in term of maternal age, gestational age, neonatal gender, neonatal weight and pH. Some of the predictors, in particular Bishop score, cervical dilatation, parity and gestational age related with maternal outcomes in term of type of delivery and time between initiation of induction and delivery.

**Conclusions:** The study suggests that different methods are related with different maternal characteristics and different outcomes. In particular, oxytocin is preferred if the cervix is favorable, if the mother is multiparous and its use is related with a good success in term of vaginal delivery and delivery within 12 hours. In reverse, prostaglandins are preferred if the cervix is not favorable, if the mother is primiparous and are related with longer labors. If it's necessary an association between prostaglandins and oxytocin the duration of labor is even longer and so it's also for mechanical methods. The best predictors of labor induction success are Bishop score and in particular cervical dilatation. Also parity is a good predictor.



## 1. INTRODUZIONE

### 1.1. Definizione

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 ottenere un travaglio attivo.

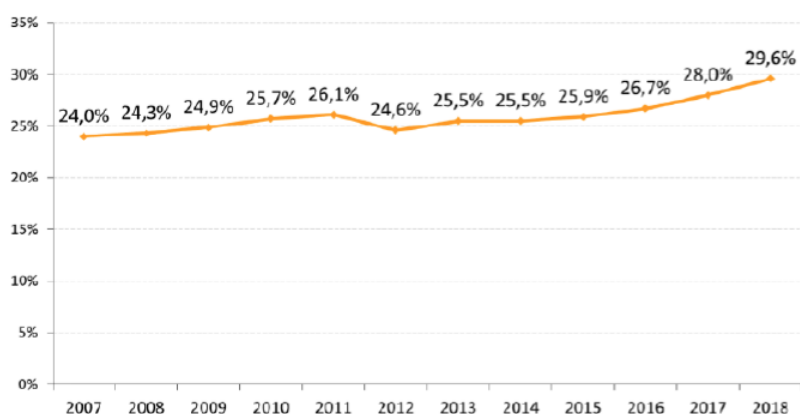
Tale intervento si deve prendere in considerazione solo qualora si ritenga che i benefici materni e fetali siano maggiori rispetto all'attesa dell'insorgenza spontanea del travaglio di parto(1).

### 1.2. Epidemiologia

Negli ultimi decenni si è verificato un incremento importante del ricorso all'induzione di travaglio; nel 1990 negli Stati Uniti la frequenza delle induzioni era del 10% mentre oggi arriva a sfiorare il 22%.

Anche in Italia il ricorso all'induzione del travaglio è in costante incremento tanto che in Emilia-Romagna si è passati dal 24,6% nel 2012 al 29,9% nel 2018. (7)

Figura 1: travagli indotti in Emilia-Romagna, 2007-2018



In generale in Italia, secondo l'elaborazione dei dati CeDAP ad opera del Ministero della Salute, nel 2014 sono stati indotti il 21,4% dei parti.

### 1.3. Indicazioni

Le indicazioni all'induzione del travaglio di parto sono:

- gravidanza post termine;
- PROM;
- pPROM;
- MEF;
- disordini ipertensivi;
- FGR/SGA;
- colestasi gravidica;
- oligoamnios/polidramnios;
- diabete;
- eccessiva crescita fetale;
- gravidanza gemellare.

Dal 2010 al 2018 si assiste a una modifica dell'epidemiologia delle indicazioni all'induzione: nel 2010 l'indicazione più frequente era data dalla PROM (29,6%), seguita dalla gravidanza post termine (27,8%), oligoamnios (17,6%) e da condizioni di patologia materno-fetale (19,6%). Nel 2018 l'indicazione più frequente è data dalle condizioni patologiche materne (30,4%) seguita dalla PROM (29,7%), dalla gravidanza post termine (21,3%) e dalla patologia fetale (11,9%) con forte riduzione dell'oligoamnios (6,8%).(7)

Analizziamo ora le singole indicazioni.

#### 1.3.1. Gravidanza post termine

##### Definizione e epidemiologia

Viene definita a termine una gravidanza di età gestazionale compresa tra la 37<sup>+0</sup> e la 42<sup>+0</sup> settimane, epoca stabilita mediante ecografia del primo trimestre eseguita oltre la 16<sup>+0</sup> settimana di gestazione (Mandrizzato 2010). Si intende quindi l'intervallo che comprende le tre settimane

precedenti e le due seguenti alla data presunta del parto. È importante datare correttamente la gravidanza onde evitare i rischi correlati a inutili induzioni del travaglio di parto; si raccomanda quindi di offrire un'ecografia a tutte le donne tra la 11<sup>+0</sup> e la 13<sup>+6</sup> settimane, epoca più accurata in assoluto per datare la gravidanza.

La gravidanza post-termine viene definita dalla WHO (2006) come quella che si prolunga oltre le 42 settimane di gestazione.

Nel 2014 l'ACOG specifica i seguenti termini:

- early term = da 37<sup>+0</sup> a 38<sup>+6</sup>
- full term = da 39<sup>+0</sup> a 40<sup>+6</sup>
- late term = da 41<sup>+0</sup> a 41<sup>+6</sup>
- post term = da 42<sup>+0</sup>

### Managment

In una revisione sistematica del 2018 vengono analizzate le differenze che emergono dalla condotta di attesa rispetto alla condotta di induzione e si conclude affermando che l'induzione di travaglio si associa a ridotto rischio di morte perinatale, minor numero di tagli cesarei, minor numero di ricoveri in TIN ma aumentato numero di parti operativi.(8)

Secondo uno studio del 2006 inoltre in caso di donne con gravidanze a basso rischio, l'incidenza di TC incrementa tra la 40 (9%) e la 41 (14%) SG e cresce in maniera importante fino ad arrivare al 21,7% nelle gravidanze protratte oltre la 42 SG.(9)

Le raccomandazioni presenti in letteratura sono le seguenti:

- SOGC (2017) = raccomanda l'induzione tra la 41<sup>+0</sup> e la 42<sup>+0</sup> essendo dimostrata la riduzione della mortalità perinatale senza incremento del rischio di TC.
- CNOF (2013) = raccomanda l'induzione tra la 41<sup>+0</sup> e la 42<sup>+6</sup>.
- ACOG (2014) = raccomanda l'induzione tra la 41<sup>+0</sup> e la 42<sup>+0</sup>.

- NICE (2019) = raccomanda l'induzione tra la 41<sup>+0</sup> e 42<sup>+0</sup>.
- WHO (2018) = raccomanda l'induzione nelle gravidanze oltre la 41 SG.

In caso di gravidanza post termine è possibile eseguire lo scollamento delle membrane che ha lo scopo di determinare un rilascio di prostaglandine endogene. Tale procedura riduce il rischio che la gravidanza prosegua oltre le 41<sup>+0</sup> settimane ma non risulta associata a una riduzione del rischio di TC. (10)

L'ACOG, il CNGOF e il NICE consigliano lo scollamento delle membrane prima dell'eventuale induzione per ridurre il rischio di prosecuzione della gravidanza oltre il termine.

### **1.3.2. PROM a termine**

#### Definizione e epidemiologia

La rottura prematura delle membrane (> 37 SG) è definita tale se si verifica prima dell'insorgenza del travaglio.

Tale evento si verifica in circa il 10% delle gravidanze a termine.

A seguito di ciò nel 60% dei casi si ha insorgenza spontanea del travaglio entro 24h che arriva fino al 95% dei casi entro 72h.

#### Rischi

La PROM ha alcune implicazioni materne e fetali tra cui:

- rischi infettivi;
- patologie del funicolo come prolasso e compressione;
- distacco di placenta;
- incremento dei tempi di ospedalizzazione;
- alterazione del vissuto materno.

La corioamnionite in particolare si verifica dal 6 al 10% delle PROM e incrementa fino al 40% in caso in cui la PROM sia protratta per più di 24h.

I fattori che incrementano significativamente tale complicanza infettiva sono: le ripetute esplorazioni vaginali, la durata prolungata del travaglio attivo, il liquido amniotico tinto di meconio, la nulliparità, il tempo prolungato tra rottura e travaglio attivo e la colonizzazione da streptococco di gruppo B.(11)

### Managment

In caso di PROM sono scelte accettabili sia l'induzione sia la condotta d'attesa in base alla valutazione della condizione clinica(12).

Per quanto riguarda i metodi di induzione alcuni studi comparano l'efficacia dell'ossitocina con quella delle prostaglandine(13). L'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'inizio della fase attiva risulta, nella maggior parte degli studi, simile per entrambi i metodi ad eccezione di studi in cui vengono considerati dosaggi molto elevati di prostaglandine(14).

Gli effetti collaterali tra cui tachisistolia, ipertonicità uterina e iperstimolazione uterina risultano maggiori per le prostaglandine.

Il tasso di ricorso al taglio cesareo per l'espletamento del parto risulta uguale in entrambi i casi; per l'ossitocina le cause principali sono il fallimento dell'induzione e il distress fetale mentre per le prostaglandine il distress fetale e l'arresto della discesa. I principali determinanti per il rischio di TC sono la nulliparità, la durata del travaglio <12h, il pregresso taglio cesareo e l'analgesia peridurale. (1)

L'APGAR score risulta significativamente migliore in caso di ricorso alle prostaglandine mentre non si hanno differenze significative per quanto riguarda necessità di rianimazione o necessità di terapia intensiva neonatale.

Alcuni recenti studi suggeriscono inoltre come le prostaglandine per via sublinguale possano essere migliori rispetto alle prostaglandine per via vaginale in quanto l'efficacia di queste ultime in corso di PROM potrebbe essere limitata dallo scolo del liquido amniotico(13).

Al giorno d'oggi l'approccio condiviso e raccomandato dalla ACOG può prendere in considerazione sia l'induzione sia l'attesa. In quest'ultimo caso si procede alla misurazione della temperatura corporea ogni 4h, all'esecuzione di CTG, alla verifica del colore del liquido amniotico e dei movimenti fetali percepiti raccomandando alla donna di riferire modificazioni di essi. Si somministrano inoltre antibiotici solo in caso di colonizzazione nota da Streptococco di gruppo B o sospetta corioamnionite(15).

Sempre secondo l'ACOG, in caso in cui si abbia tampone vagino-rettale positivo per SGB si raccomanda l'induzione immediata del parto. (11)

### **1.3.3. pPROM**

#### Definizione e epidemiologia

La rottura prematura delle membrane in epoca gestazionale <37 SG complica circa il 2% delle gravidanze a cui segue nel 40% dei casi parto pretermine.

#### Managment

La gestione di tale evenienza è tutt'oggi controversa ma è condivisa la preferenza della condotta d'attesa sino al raggiungimento delle 37 settimane, onde evitare i rischi correlati alla prematurità(16).

Risulta differente l'approccio in base al fatto che si tratti di: (17).

- early PPROM (23-33 SG);
- late PPROM (34-36 SG).

In caso di early PROM va assolutamente scelta una condotta di attesa con ospedalizzazione della paziente, somministrazione di corticosteroidi e antibiotici e valutazione di eventuali infezioni e della crescita fetale. In tale circostanza si ha infatti maggior rischio

di prematurità, di alterazione del normale sviluppo e della fisiologia della maturazione polmonare fetale, di infezioni materno-fetali, di distacco di placenta, di compressione e/o prolasso del funicolo e di formazione di briglie amniotiche.

È fondamentale tenere in considerazione questi aspetti poiché fino al 25% dei casi si manifesta clinicamente un'infezione e il rischio si traduce non solo in un parto anticipato ma anche in un incremento di 4 volte della mortalità perinatale in caso di sepsi(18,19).

In caso di late PROM è possibile invece ricorrere all'espletamento del parto in quanto è dimostrato che il prolungamento della gravidanza aumenta le infezioni intra amniotiche, le alterazioni del pH ombelicale e l'ospedalizzazione materna. Le complicanze perinatali non risultano incrementate ma non ci sono evidenze che ne testimoniano la riduzione(20).

Nel caso i cui i tamponi vagino-rettali risultino positivi per SGB è consigliata l'induzione immediata del parto per ridurre il rischio di infezione neonatale(21,22).

#### **1.3.4. MEF (morte intrauterina fetale)**

##### Definizione e epidemiologia

L'OMS definisce la MEF come morte fetale tardiva e delega ai singoli paesi la definizione dell'epoca gestazionale di passaggio tra aborto e MEF.

A livello internazionale si considera morte perinatale quella avvenuta a partire dalle 22 settimane di gestazione o, in caso di epoca gestazionale non nota, quella di feto > 500 grammi.

Tale evenienza si verifica in circa il 6-7/1000 gravidanze(23).

Il rischio è maggiore nei parti pretermine e si riduce progressivamente fino alla 37 settimana per poi tornare a incrementare.

### Fattori di rischio

I fattori di rischio materni sono rappresentati da:

- età;
- razza;
- peso;
- patologie quali diabete;
- abitudine tabagica;
- uso di alcool.

Per quanto riguarda il peso materno, in caso di BMI > 25 è nota l'associazione con rischio di morte intrauterina a termine mentre tale evidenza viene meno per le morti avvenute pretermine. L'approccio migliore in caso di obesità materna non è basato su programmi di perdita di peso in gravidanza, che non hanno dimostrato gli effetti sperati, bensì su programmi di prevenzione mediante calo ponderale in epoca preconcezionale.

L'ipertensione, un tempo considerata un altro fattore di rischio, al giorno d'oggi è dimostrata essere invece un fattore protettivo per via delle ottimali cure che vengono offerte alla donna ipertesa gravida.

Altro fattore di rischio importante è dato dalla IUGR che risulta impattante sul rischio di MEF solo nel pretermine e non nelle gravidanze a termine e solo nel caso in cui si manifesti in forma severa.

Le morti precoci sono associate soprattutto a malformazioni fetali, difetto di crescita intrauterino e BMI materno >25 mentre a termine spesso la causa rimane ignota(24).

Le implicazioni materne principali sono: il rischio di taglio cesareo, le infezioni, la CID e lo stress psichico.



### Management

È possibile in caso di MEF discutere con la paziente per valutare la condotta di attesa o l'induzione; non è invece opportuno ricorrere al taglio cesareo. Nella maggior parte dei casi entro le due settimane successive il travaglio insorge spontaneamente; l'attesa può quindi evitare di mettere in atto le procedure legate all'induzione ma dall'altro lato incrementa il rischio di sviluppare anomalie della coagulazione per graduale rilascio di fattori tissutali dalla placenta nella circolazione materna(25).

In caso di precedente TC è possibile ricorrere all'induzione informando la donna sui benefici del parto vaginale e sul possibile rischio di rottura dell'utero, che rappresenta la complicanza più grave nella donna precesarizzata. È noto infatti come successivamente a una gravidanza esitata in taglio cesareo il rischio di rottura uterina sia incrementato. Ciò è vero sia per l'insorgenza spontanea di travaglio ma ancora di più in caso di travaglio di parto indotto. In quest'ultimo caso il rischio è maggiore se l'induzione avviene mediante somministrazione di prostaglandine; il rischio dipende inoltre dalla via di somministrazione, dal tipo di farmaco e dal dosaggio(26). È fondamentale dunque selezionare accuratamente le donne da candidare all'induzione mediante anamnesi approfondita che includa anche l'andamento delle precedenti gravidanze e del pregresso esito in TC e programmare la modalità e la sede dell'attuale parto precedendo anche l'eventualità di TC d'emergenza in caso di rottura d'utero.

Le percentuali di successo di induzione sono migliori in donne che hanno già avuto un parto vaginale.

Per quanto riguarda il metodo da preferire alcuni studi comparano ossitocina e prostaglandine e evidenziano come a parità di successo la durata tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto sia significativamente minore in caso di ricorso alle prostaglandine. Ciò è

evidente in caso di membrane intatte mentre in caso di precedente rottura delle membrane la differenza non è statisticamente significativa.

Un altro fattore che per cui le prostaglandine risultano avere più rapida efficacia è l'indice di Bishop; si evidenzia infatti differenza statisticamente significativa in caso di Bishop <6, mentre non lo è con indice >6.

Non è ancora noto il dosaggio ottimale di prostaglandine ma alcune review suggeriscono che la via vaginale sia più efficace di quella orale(27).

Nei paesi in via di sviluppo l'introduzione delle prostaglandine porta vantaggio non solo per la minore durata del travaglio ma anche per il costo che risulta per questo farmaco ridotto rispetto all'ossitocina. Oltre a ciò le prostaglandine si conservano in maniera ottimale anche a temperatura ambiente, il che le rende facilmente conservabili.(28)

Il metodo in definitiva deve essere valutato in relazione al rischio-beneficio della donna; in generale in caso di cervice favorevole deve essere preferita l'ossitocina, mentre in caso di cervice sfavorevole è una valida opzione l'utilizzo di catetere transcervicale seguito, se necessario, da somministrazione di ossitocina. (1)

### **1.3.5. Disordini ipertensivi**

#### Classificazione

È necessario clinicamente distinguere le forme di ipertensione preesistenti dalle forme indotte dalla gravidanza.

#### Rischi

La presenza di ipertensione in gravidanza aumenta il rischio materno di abruptio placentae, IRA, CID, edema polmonare, distacco di retina, emorragia intracranica e morte materna.

La preeclampsia, condizione ipertensiva associata a eccesso di proteine nelle urine che si verifica dopo la 20 SG, è associata inoltre a aumentato rischio di:

- ritardo di crescita intrauterina,
- MEF,
- parto pretermine,
- tracciato CTG non rassicurante in corso di travaglio,
- APGAR score bassi
- necessità di ricovero in TIN.

I rischi sono maggiori in caso di forme severe.

La preeclampsia non deve quindi mai sottovalutata essendo una delle principali cause di mortalità e morbilità neonatale oltre che rappresentare un rischio importante anche per la madre.

#### Managment (29–33)

In caso di preeclampsia severa precoce (<34 settimane) l'induzione può essere praticata considerando attentamente il rapporto rischi/benefici.

In letteratura è infatti dimostrato che l'induzione del travaglio di parto e il travaglio spontaneo sono associati a nascita di bambini con peso ed epoca gestazionale maggiore rispetto al taglio cesareo preventivo.

Dopo le 37 settimane in caso di preeclampsia lieve o ipertensione gestazionale l'induzione può essere eseguita. L'induzione, in questo caso, non incrementa il numero di tagli cesarei se i dati vengono corretti tenendo in considerazione in BMI e l'indice di Bishop; ciò che differisce statisticamente è l'intervallo tra l'induzione e l'espletamento del parto rispetto all'induzione per altra indicazione.

Il successo dell'induzione è inoltre correlato alla settimana gestazionale; tanto più ci si avvicina al termine tanto più è probabile il successo.

Il ricorso all'induzione dopo le 34 settimane di gestazione inoltre riduce le complicanze neonatali valutate sulla base dell'APGAR score a 5 minuti, del pH

arterioso cordonale e alla necessità di ricorso alla terapia intensiva rispetto alla prosecuzione della gravidanza(34).

### **1.3.6. Restrizione della crescita fetale FGR/SGA**

#### Definizione e epidemiologia

- Con restrizione della crescita fetale (FGR o IUGR) si intende una patologica restrizione del potenziale di crescita genetico del feto.
- Con SGA (Small for Gestational Age) si intende invece la presenza di un peso fetale stimato (EFW) o circonferenza addominale (AC) inferiore al 10° percentile. Si parla di SGA severa se inferiore al 3° percentile.

I due termini quindi non sono sinonimi, alcuni neonati FGR sono anche SGA ma fino al 60% degli SGA hanno una crescita fetale appropriata per dimensioni materne e etnia. È più probabile che FGR e SGA coincidano in caso di SGA severo.

#### Cause

Le cause di FGR sono varie.

Tra le cause materne riscontriamo:

- disordini ipertensivi;
- malattie autoimmuni.

Tra le cause fetali riscontriamo:

- cause genetiche e malformative;
- cause placentari da insufficiente perfusione.

#### Rischi

I feti con FGR hanno un aumentato rischio di MEF e mortalità e morbilità neonatali.

### Criteri diagnostici

In tabella vengono riportati i nuovi criteri diagnostici per FGR precoce e tardivo.

Figura 2

<b>FGR precoce (early)</b> EG <32 sett. in assenza di anomalie congenite	<b>FGR tardivo (late)</b> EG ≥32 sett. in assenza di anomalie congenite
AC e/o EFW <3° centile o UA-AEDF <i>Oppure</i> 1. AC e/o EFW <10° centile insieme a 2. PI arterie uterine >95° centile e/o 3. PI UA >95° centile	AC e/o EFW <3° centile <i>O almeno due delle seguenti</i> 1. AC e/o EFW <10° centile 2. Riduzione di almeno due quartili della circonferenza addominale o del peso fetale stimato rispetto al controllo biometrico effettuato nel II trimestre 3. CPR <5° centile o PI UA >95° centile

### Managment (35,36)

Nelle recenti raccomandazioni della ISUOG, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, viene specificato come l'induzione del travaglio di parto sia raccomandabile con sicurezza in caso di SGA e FGR tardivo a meno che non siano presenti controindicazioni quali anomalie importanti al doppler ombelicale.

L'induzione è possibile indipendentemente dal percentile di crescita e della settimana gestazionale e si può avvalere sia di prostaglandine che di metodi meccanici monitorando accuratamente l'attività contrattile e il benessere fetale(37).

Per quanto riguarda il timing in caso di SGA l'induzione è raccomandata tra la 38 e la 40 sg, mentre in caso di FGR a partire dalle 37 settimane.

È dimostrato che l'induzione in caso di early SGA incrementa la percentuale di ricorso al taglio cesareo così come incrementa il rischio di alcune complicanze neonatali tra cui iperbilirubinemia, ipoglicemia e distress respiratorio(38).

### 1.3.7. Colestasi gravidica

#### Definizione e epidemiologia

La colestasi gravidica è una patologia multifattoriale del secondo e del terzo trimestre caratterizzata da prurito generalizzato e/o incremento sierico degli acidi biliari e/o generica alterazione della funzione epatica senza documentate patologie sottostanti.

L'incidenza è differente nelle varie popolazioni: in Europa va dallo 0,1% al 1,5% mentre la più alta incidenza si riscontra in Cile e Bolivia dove arriva anche al 15%.

Successivamente al parto si ha rapido decremento dei valori di acidi biliari e transaminasi e nei mesi successivi risoluzione della sintomatologia.

#### Rischi

La colestasi gravidica si associa a rischio di:

- diabete gestazionale;
- preeclampsia;
- parto pretermine.

#### Management (39)

È fondamentale in tale circostanza dosare gli acidi biliari circolanti e ciò va fatto nel periodo postprandiale quando si raggiunge il picco massimo.

Fino alle ultime linee guida non era indicata l'induzione del travaglio prima delle 38 settimane. Con l'ultima revisione invece si è modificato l'approccio:

- è raccomandata l'induzione tra la 35 e la 36 SG se i valori di acidi biliari sono  $\geq 100$  micromoli/L;
- è raccomandata l'induzione tra la 37 e la 38 SG se i valori sono tra 40 e 99 micromoli/L;
- è raccomandata l'induzione a 39 SG se i valori di acidi biliari sono  $< 40$  micromoli/L.

### 1.3.8. Oligoamnios/Polidramnios

#### Definizione e epidemiologia

Con oligoamnios si intende la presenza di una tasca massima di liquido amniotico < 3m o di un amniotic fluid index (AFI) < 5 cm.

Con polidramnios la presenza di una tasca massima di liquido amniotico > 8 cm p un AFI > 24 cm.(40)

#### Rischi

Alterazioni quantitative del liquido amniotico sono associate a:

- mortalità perinatale;
- importanti comorbidità fetali tra cui malformazioni come agenesia renale, atresia duodenale, anomalie del sistema nervoso, ernia diaframmatica, idrope fetale e tumori fetali con malformazioni arterovenose;
- alterazioni del peso alla nascita, in particolare con rilievo di IUGR in caso di oligoamnios e macrosomia fetale in caso di polidramnios.

L'oligoamnios è dimostrato essere associato a PROM, parto pretermine, taglio cesareo, tracciato CTG non rassicurante, aumentato rischio di outcome neonatale avverso e ricovero neonatale in TI.(41)

Il polidramnios è dimostrato invece essere associato a parto vaginale assistito, distress fetale in travaglio, TC per intolleranza fetale al travaglio, macrosomia, punteggio di APGAR < 7 e ricovero neonatale in TI.

#### Managment

In tali circostanze non ci sono sufficienti evidenze per consigliare l'induzione di travaglio di parto.

È noto però come l'induzione incrementi il rischio di embolia da liquido amniotico che in caso di polidramnios risulta ulteriormente incrementata.(42)

### 1.3.9. Diabete

#### Classificazione

Nella donna gravida il diabete può essere di due tipologie:

- pregestazionale;
- gestazionale.

#### Criteri diagnostici

I criteri per la diagnosi di diabete pregestazionale sono gli stessi che vengono utilizzati per le pazienti non gravide.

Essi sono:

- Emoglobina glicata (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ , in due misurazioni con metodo allineato allo standard,  
oppure;
- Glicemia misurata la mattina, dopo digiuno di 8 ore,  $\geq 126$  mg/dL, in due misurazioni,  
oppure;
- glicemia alla seconda ora dopo carico orale di glucosio  $\geq 200$  mg/dL, in due misurazioni,  
oppure;
- glicemia in qualsiasi momento della giornata in presenza di sintomi correlati alla malattia  $\geq 200$  mg/dL, in una misurazione.

Per la diagnosi di diabete gestazionale invece si considera la presenza anche di solo uno dei seguenti valori:

- glicemia a digiuno  $> 92$  mg/dL;
- glicemia a 1h  $> 180$  mg/dL;
- glicemia a 2h  $> 153$  mg/dL.(43)

Viene raccomandato lo screening tra le 16-18 settimane e tra le 24-28 settimane in base ai fattori di rischio della paziente. (44)



### Rischi

Il diabete pregestazionale è associato a rischio di malformazioni congenite soprattutto difetti cardiaci, del tubo neurale e del tratto urinario, parto pretermine, taglio cesareo e preeclampsia, mortalità perinatale, macrosomia fetale, distocia di spalla, ricovero in TIN, polidramnios, ipoglicemia e ipocalcemia neonatali, cardiomiopatia ipertrofica e distress respiratorio neonatale. (45,46)

Il diabete gestazionale è associato a aumentato rischio di macrosomia, preeclampsia e taglio cesareo.

### Managment

Per quanto riguarda l'induzione in caso di diabete pregravidico con buon controllo glicemico è raccomandata tra la 38 e la 40 settimana.

In caso di diabete gestazionale con buon controllo glicemico non è indicato l'espletamento del parto prima della 39 settimana di gestazione. (47)

Anche in questo caso sono presenti in letteratura studi con risultati contrastanti: la maggior parte di essi giungono alla conclusione che l'induzione del parto alla 38-39 SG comporti minor rischio di macrosomia e si conseguenza minor tasso di ricorso al taglio cesareo per distocia. Sembra però, soprattutto nelle nullipare, che l'induzione del travaglio alla 38 settimana sia associato con un incremento della necessità di ricorso alla terapia intensiva neonatale. Ciò non è invece dimostrato in caso di induzione di travaglio alla 39 settimana dove invece il rischio di morbidità neonatale risulta ridotto.

### **1.3.10. Eccessiva crescita fetale**

#### Definizione

La macrosomia fetale viene definita come la presenza di peso alla nascita superiore a 4000 grammi, superiore al 90° percentile o a due deviazioni standard per l'epoca gestazionale.

Studi eseguiti in paesi in via di sviluppo hanno evidenziato cut-off inferiori ai 4000 grammi suggerendo la necessità di individuare dei corretti valori per ciascuna nazione.

#### Epidemiologia e fattori di rischio

La macrosomia ha un'incidenza fino a 10 volte maggiori nelle gravidanze caratterizzate da diabete e ha maggiore incidenza anche in caso di BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, età > 40, feto di sesso M e gravidanze protratte oltre la 40 SG. Nelle fumatrici l'incidenza risulta invece minore. (48,49)

#### Rischi

La macrosomia fetale è associata a aumentato rischio di: mortalità neonatale precoce, prolungamento del primo e del secondo stadio del travaglio, distocia di spalla, traumi da parto, lacerazioni perineali di terzo grado, taglio cesareo d'emergenza, emorragia post partum, APGAR score basso, necessità di rianimazione, ricovero in TIN, crisi epilettiche neonatali e sindrome da aspirazione di meconio.

#### Managment

Per quanto riguarda la macrosomia non ci sono evidenze sufficienti per fare un bilancio rischio/beneficio.

Alcuni studi dimostrano come l'induzione tra la 37 e la 38 sg riduce l'incidenza di distocia di spalla rispetto alla condotta d'attesa ma non dimostrano differenze nei tassi di taglio cesareo e di morbidità neonatale(50).

Non è invece raccomandata l'induzione se è noto che il feto abbia un peso stimato > 4000g ma dovrebbe in questo caso essere preferito il TC elettivo(51).

### **1.3.11. Gravidanze gemellare**

#### Definizione

La gravidanza gemellare rappresenta un'anomalia del concepimento caratterizzata da un alterato processo di fusione dei gameti con lo sviluppo contemporaneo di due o più feti.

#### Epidemiologia

L'incidenza delle gravidanze gemellari è di 1-2% ma negli ultimi anni sta incrementando per la diffusione delle tecniche di fecondazione assistita che presentano un rischio 20 volte maggiore di gravidanza bigemine e 400 volte maggiore di gravidanza con più di due feti(52).

#### Rischi

La gravidanza gemellare presenta, rispetto alla gravidanza singola, un aumentato rischio di mortalità perinatale, parto pretermine, PROM, placenta previa, distacco di placenta e disturbi ipertensivi.

La gravidanza bigemina dopo fecondazione in vitro o induzione dell'ovulazione comporta, rispetto alle gravidanze bigemine spontanee, un aumentato rischio di complicanze materne e di esiti sfavorevoli.

#### Managment

Per quanto riguarda l'induzione per le gravidanze bigemine, bicoriali, biamniotiche, non complicate è raccomandato il parto elettivo mediante induzione del travaglio o TC se indicato tra la 37 e la 38 SG. Il parto elettivo a questa età gestazionale comporta minore rischio di gravi outcomes neonatali avversi, minore necessità di ricovero in TIN e minor rischio di outcomes sfavorevoli a termine come traumi alla nascita, peso alla nascita inferiore al 3° percentile per epoca gestazionale, APGAR score basso, pH cordonale basso ecc(53).

Per le gravidanze bigemine, monocoriali, biamniotiche in assenza di complicanze è raccomandato il parto elettivo mediante induzione o TC se indicato tra la 36 e la 37s.g.

L'induzione del travaglio in caso di gravidanza gemellare non complicata è associata a buon tasso di successo, che nella maggior parte degli studi si dimostra sovrapponibile a quello della singola gravidanza. In particolare si ha sovrapponibile tasso di successo per quanto riguarda le gravidanze mono e bicoriali; non si hanno differenze nemmeno per quanto riguarda l'APGAR score e il pH alla nascita. In letteratura emerge una maggior necessità di ricorso alla terapia intensiva per quanto riguarda i neonati nati da gravidanze monocoriali, dato che però non dimostra differenza statisticamente significative se corretto per l'età gestazionale al momento della nascita; i neonati nati da gravidanze monocoriali infatti mediamente nascono una settimana prima e di conseguenza necessitano più frequentemente di supporti maggiori(54).

Il taglio cesareo programmato non riduce il rischio di morbidità e mortalità neonatale se confrontato con l'induzione del travaglio di parto. Sembra invece che il cesareo sia più sicuro per la salute materna in quanto l'induzione in corso di gravidanza gemellare può essere correlata a maggior fallimento rispetto alla gravidanza singola e necessità di TC urgente che comporta maggior rischio di emorragia(55).

Per quanto riguarda i metodi sono sicuri sia le prostaglandine, sia il catetere sia l'ossitocina anche per le gravidanze gemellari. Le prostaglandine in particolare sono ottimali in caso di cervice con indice di Bishop non favorevole così come nelle gravidanze singole.

#### **1.4. 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 o vasa previa;
- carcinoma invasivo della cervice;
- situazione trasversa del feto;
- grave compromissione delle condizioni fetali.

## 1.5. Metodi

### 1.5.1. Prostaglandine

#### Introduzione

In Italia è autorizzato l'uso del Dinoprostone, derivato naturale della PGE<sub>2</sub>, che può essere somministrato mediante dispositivo vaginale a rilascio controllato da 1-2mg (0,3 mg/h), gel intravaginale (da 1-2 mg) e gel intracervicale (da 0,5 mg).

Dal 2014 è autorizzato l'uso anche del Misoprostolo, analogo sintetico della PGE<sub>1</sub> (1).

Le prostaglandine rappresentano il metodo di induzione più utilizzato e in letteratura è indicato il loro utilizzo in caso di indice di Bishop sfavorevole ( $\leq 4$ ).

#### **Dinoprostone**

##### Modalità di somministrazione e dosaggio (1)

- Dispositivo vaginale a lento rilascio = applicazione del dispositivo per 24h e rivalutazione della cervice. In caso di tachisistolia, inizio del travaglio e prima di eseguire l'amniorexi il dispositivo va rimosso.

Dopo 24 ore se IB invariato o lievemente aumentato (5-6) si prosegue con applicazione di gel vaginale mentre se IB > 6 si prosegue con ossitocina dopo almeno 30 min dalla rimozione del dispositivo associata o meno a amniorexi.

Una seconda applicazione del dispositivo a lento rilascio non è indicata.

- Gel intravaginale = se IB 5-6 si somministrano dosi da 1-2 mg ogni 6h fino ad un massimo di 4 mg/24h. Secondo la scheda tecnica AIFA è indicato partire con una dose da 1 mg e successivamente somministrare una seconda dose da 1 mg per aumentare una risposta già presente o una seconda dose da 2 mg se il travaglio non ha avuto inizio.

- Gel intracervicale = in caso di IB molto sfavorevole ( $\leq 2$ ). Ad oggi è poco utilizzato in quanto non risulta più efficace del gel intravaginale e rispetto a esso è più invasivo e crea maggior fastidio alla donna.

Il dosaggio riportato sulla scheda tecnica AIFA è di 0,5 mg fino a un massimo di 1,5 mg ogni 24 h con intervallo minimo tra le dosi di 6 ore.

### Efficacia

Molte review dimostrano l'efficacia delle PGE2 in tutte le formulazioni rispetto al placebo; l'efficacia è intesa come probabilità di ottenere un parto entro le 24h.

Non si rilevano incrementi per quanto riguarda gli esiti materno-fetali sfavorevoli e di incidenza di parti operativi.

È rilevato un lieve incremento di tachisistolia uterina con associate alterazioni della frequenza cardiaca fetale in caso di somministrazione di alte dosi di prostaglandine(56).

È noto inoltre come la formulazione a rilascio prolungato porti a un maggior numero di parti vaginali in caso di IB di partenza  $\leq 4$ . Se viene documentata tachisistolia associata o meno a alterazioni del tracciato CTG, occorre rimuovere il dispositivo a lento rilascio e eventualmente considerare la tocolisi.

### Effetti collaterali

In tutte le formulazioni le PGE2 presentano i seguenti effetti collaterali:

- Tachisistolia

DEF: anormale o eccessiva contrattilità uterina con 5 o più contrazioni in 10 minuti o presenza di contrazioni della durata di più di 2 minuti.

In caso di comparsa di tachisistolia si deve così procedere:

- In caso di dispositivo vaginale è necessario rimuovere il dispositivo;
- In caso di gel il lavaggio vaginale non è utile a far regredire gli effetti collaterali.

- nausea, vomito;
- febbre;
- aumento della pressione intraoculare in donne con glaucoma;

- distacco di placenta o rottura d'utero;
- bruciore vaginale.

## **Misoprostolo**

### Introduzione

Si tratta di un analogo della PGE1, sintetizzato e utilizzato per la prevenzione dell'ulcera gastrica in colore in soggetti che assumono FANS.

Si è dimostrato efficace anche nell'appianamento della cervice uterina e nell'induzione del travaglio di parto. Inizialmente si è dimostrato efficace in caso di MEF, mentre studi successivi ne hanno valutato sia l'efficacia che la sicurezza anche in caso di induzione a termine con feto vitale.

### Modalità d'azione

Il misoprostolo induce la contrazione delle fibre muscolari lisce del miometrio e la maturazione e dilatazione della cervice uterina. Agisce anche sulla muscolatura liscia dell'apparato digerente portando a incremento della peristalsi intestinale e ai tipici effetti collaterali quali nausea, vomito, diarrea e crampi intestinali. Tali sintomi sono generalmente ben tollerati e di breve durata il che rende il profilo di sicurezza del farmaco molto rassicurante.

### Modalità di somministrazione

Le più utilizzate vie di somministrazione sono:

- Via orale  
AIFA ha stabilito un protocollo che ne regola l'utilizzo per via orale e prevede la somministrazione in regime ospedaliero con dosaggi di 25 microgrammi ogni 2h fino ad un massimo di 8 volte al giorno. Tale dosaggio viene ottenuto diluendo 1 compressa di 200 microgrammi in 200 mL di acqua.

- Via vaginale: 25-50 mg ogni 4-6h.

Le somministrazioni proseguono fino all'insorgenza del travaglio o fino ad un massimo di 6 dosi(1).



Prima e dopo la somministrazione di Misoprostolo è necessario il monitoraggio del benessere fetale. In particolare è necessario eseguire tracciato CTG 20 minuti prima e mantenerlo 30 minuti dopo la somministrazione, prolungandolo a 60 minuti in caso di comparsa di tachisistolia.

### Indicazioni

Il Misoprostolo in ambito ostetrico viene utilizzato per:

- interruzione medica della gravidanza dopo uso di Mifepristone;
- rammollimento e dilatazione della cervice uterina per indicazione ostetrica o ginecologica;
- induzione medica dell'espulsione del materiale abortivo dopo aborto spontaneo del primo trimestre;
- induzione del travaglio abortivo in caso di morte fetale del secondo e terzo trimestre;
- induzione del travaglio di parto nella gestazione a termine.

### Confronto con PGE2

Alcuni studi mettono in luce la sicurezza, l'efficacia e la superiorità del Misoprostolo rispetto al Dinoprostone in termini di:

- riduzione della durata tra l'inizio dell'induzione e il parto;
- maggiore probabilità di ottenere un parto vaginale entro 24h;
- maggiore sicurezza in caso di PROM;
- minor rischio di TC;
- minor incidenza di iperstimolazione uterina e alterazioni del battito cardiaco fetale.

Si hanno però maggiori effetti avversi tra cui tachisistolia, utilizzo di tocolisi, APGAR basso, acidosi metabolica ed encefalopatia neonatale.

### **1.5.2. Ossitocina**

#### Fisiologia

Si tratta di un ormone peptidico di 9 amminoacidi sintetizzato nei neuroni dei nuclei paraventricolare e supraottico dell'ipotalamo e successivamente rilasciato nel circolo sanguigno dalla neuroipofisi ovvero dall'ipofisi posteriore.

L'ossitocina è capace di stimolare la contrazione uterina a partire dalla 20 settimane di gestazione. Essa è responsabile anche delle contrazioni preparatorie, dette contrazioni di Braxton-Hicks, che compaiono nell'ultimo trimestre di gravidanza.

La sua secrezione è stimolata da:

- impulsi nervosi provenienti dall'utero, ad esempio per la pressione esercitata dalla testa del feto sulla cervice;
- stimolazione del capezzolo;
- distensione della vagina e dei muscoli del pavimento pelvico;
- prostaglandine e estrogeni.

Il rilascio dell'ormone avviene in maniera pulsatile e aumenta di frequenza, intensità e durata nei vari stadi del travaglio. La frequenza massima è pari a 3 rilasci in 10 minuti. Si osserva un incremento del rilascio di circa 4 volte in prossimità della nascita.(57)

L'ossitocina ha breve emivita, di circa 5-12 minuti, e il plateau viene raggiunto in circa 30-40 minuti.

#### Modalità di somministrazione

Per quanto riguarda la somministrazione può essere utilizzata in infusione continua o pulsatile, in associazione o meno con l'amniorexi e anche dopo maturazione cervicale con prostaglandine o metodi meccanici. In quest'ultimo caso l'infusione può iniziare dopo 30-60 minuti dalla rimozione del dispositivo a lento rilascio di prostaglandine e 6h dopo l'ultima applicazione di prostaglandine per via vaginale.

Alcuni autori in letteratura propongono la somministrazione pulsatile di ossitocina a intervalli di 6-10 minuti in quanto simula meglio il travaglio spontaneo rispetto alla somministrazione continua. È infatti dimostrato da molteplici studi come la somministrazione pulsatile riduca del 20-60% la quantità totale di ossitocina infusa, riduca l'ipertono, i TC e dia migliori esiti neonatali (58) Sembra inoltre che in caso di somministrazione pulsatile i recettori abbiano una maggiore sensibilità e il tutto si associ a una migliore contrattilità del miometrio. (59)

Nonostante ciò, essendo necessari particolari presidi per la somministrazione pulsatile, ad oggi è scarsamente utilizzata nella pratica clinica.

L'ossitocina e l'amniorexi, a differenza delle prostaglandine, non sono efficaci in caso di cervice sfavorevole ma solo con IB favorevole.

### Protocolli

La migliore posologia non è ancora nota ma in letteratura sono più frequentemente riportati due protocolli:

Protocollo a basse dosi:

- dose iniziale: da 0,5 a 2 mU/min;
- aumento ogni 30-60 min con dose di incremento di 1-2 mU/min;
- dose massima prima della rivalutazione di 30 mU/min.

Protocollo a alte dosi:

- dose iniziale 4-6 mU/min;
- aumento ogni 15-40 min con dose di incremento di 4-6 mU/min;
- dose massima prima della rivalutazione di 30 mU/min.

In generale la dose necessaria per sostenere una buona attività contrattile in travaglio è di 8-12 mU/min.

Confrontando i due protocolli in letteratura emergono:

- per il regime ad alte dosi:
  - riduzione della durata del I stadio del travaglio di parto;
  - nessuna differenza per quanto riguarda l'incidenza dei TC;
  - maggior tasso di tachisistolia e incidenza dei parti precipitosi.
  
- Per il regime a basse dosi:
  - minor rischio di tachisistolia;
  - dosaggio minore complessivo.

Non sono ad oggi disponibili evidenze per quanto riguarda il dosaggio massimo; la SOGC, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, raccomanda una dose massima di 30 mUI/min mentre l'ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists, raccomanda rivalutazione da parte del medico in caso di infusione superiore a 20 mU/min.

Poiché la risposta individuale è estremamente variabile risulta inappropriato attenersi rigidamente ai protocolli senza tenere in considerazione la risposta uterina e spetta in definitiva al clinico valutare il corretto dosaggio in base alla risposta dell'attività contrattile.

L'infusione non necessariamente deve continuare fino all'espletamento del parto ma può essere sospesa quando insorge la fase attiva del travaglio.

La sospensione è associata a minor tasso di TC e tachisistolia, a un aumento della fase attiva ma non emergono differenze di durata del II stadio rispetto alla continuazione fino al parto.

Per quanto riguarda il momento migliore per la somministrazione, l'infusione serale non presenta differenze significative rispetto all'induzione mattutina per quanto riguarda durata media del travaglio, incidenza di TC, infezioni e grado di soddisfazione delle pazienti.

L'utilizzo di ossitocina 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 e tale utilizzo scorretto rientra tra le principali cause di contenzioso medico legale in ostetricia. L'impiego di protocolli a basse dosi in cui l'infusione è correlata alla risposta materno fetale e l'associazione alla documentazione in una check list, migliora gli esiti materno-neonatali. (60)

### Efficacia

Nelle donne con gravidanza a termine la somministrazione di ossitocina rispetto alla condotta di attesa si associa a maggior probabilità di ottenere il parto entro 24h e a maggior richiesta di analgesia peridurale. (61)

### Raccomandazioni

Si raccomanda l'induzione con ossitocina associata a amniorexi in caso di necessità di induzione in donne con Bishop score favorevole.

È raccomandata tale induzione anche in caso di controindicazione all'utilizzo di prostaglandine che si ha ad esempio in presenza di cicatrice uterina e alto rischio di tachisistolia.

Come già sottolineato per minimizzare il rischio di errori e gli effetti collaterali si raccomanda l'utilizzo di protocolli e di pompa infusoriale.

### Effetti collaterali

- Tachisistolia = la frequenza di tale effetto collaterale varia notevolmente in letteratura. Risulta essere più frequente in caso di utilizzo del protocollo ad alto dosaggio.

Nel caso in cui dovesse manifestarsi il trattamento prevede la riduzione della velocità di infusione o la sospensione dell'infusione con messa in atto di misure rianimatorie intrauterine. Nel caso in cui dovesse fallire è indicato il ricorso alla tocolisi. (62)

Dopo sospensione dell'infusione non ci sono evidenze certe sulla migliore modalità di ripresa; ad oggi viene in genere ripresa l'infusione a metà dose

se è stata sospesa per meno di 30 minuti e alla dose iniziale se è stata sospesa per più di 30 minuti.

- Iponatremia = l'ossitocina ha una struttura simile alla vasopressina (ADH) e può cross-reagire con il recettore renale di questo ormone. In particolare, se l'ossitocina è somministrata a dosi elevate associate a grandi quantità di soluzioni ipotoniche (>3L) per periodi prolungati (>7 ore), l'eccessiva ritenzione idrica può determinare iponatremia grave e sintomatica. I sintomi includono cefalea, nausea, vomito, dolore addominale, anoressia, sonnolenza, letargia, perdita di coscienza, convulsioni e danno neurologico potenzialmente irreversibile. Se compaiono tali sintomi è necessaria la sospensione dell'ossitocina e delle soluzioni ipotoniche e successiva correzione dell'iponatremia con restrizione dell'introito di acqua e cauta somministrazione di soluzioni saline ipertoniche.
- Ipotensione = in caso di somministrazione di ossitocina rapida in bolo si può avere rilasciamento della muscolatura liscia vascolare. Tale evenienza è rara in caso di utilizzo di somministrazione per infusione nell'induzione del travaglio; risulta in ogni caso consigliato l'utilizzo di pompe da infusione per evitare effetti cardiovascolari avversi come aritmie, infarto del miocardio e ipotensione e altri effetti collaterali quali tachisistolia, nausea, vomito, cefalea e vampate di calore (Dyer e altri 2011).

### **1.5.3. Metodi meccanici**

#### Introduzione

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

### Meccanismo d'azione

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 riflesso di Ferguson.

### Vantaggi

I vantaggi dei metodi meccanici sono:

- il basso costo;
- la riduzione del rischio di iperstimolazione uterina e di conseguenza del rischio di alterazione del battito fetale;
- la possibilità di essere utilizzati in pazienti con pregresso TC.

### Controindicazioni

Le controindicazioni all'utilizzo dei metodi meccanici sono rappresentate da:

- placenta previa;
- rottura prematura delle membrane;
- infezioni materne in atto.

### Efficacia

Dalla letteratura emerge che i metodi meccanici hanno percentuali sovrapponibili di efficacia e di ricorso al TC rispetto alle prostaglandine e che rispetto a esse sono associati a un minor rischio di iperstimolazione uterina con alterazioni del battito cardiaco fetale.

Rispetto all'ossitocina hanno minor rischio di TC.

Hanno poi maggior necessità di infusione di ossitocina in corso di travaglio, buona sicurezza nelle pazienti con pregresso TC e basso costo.

Per quanto riguarda invece le infezioni materno neonatali ci sono dati contrastanti.

## Metodi

I metodi utilizzati 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 mentre risulta una frequenza inferiore per quanto riguarda l'iperstimolazione uterina(63). Oltre a ciò non emergono risultati superiori rispetto al catetere a palloncino (64)

Nella pratica clinica tale metodo non ha raggiunto grande diffusione in quanto diversi studi hanno evidenziato un incremento delle infezioni materne e neonatali.

### **Catetere a palloncino**

Il catetere a palloncino induce la maturazione cervicale mediante la compressione meccanica e lo stiramento su cervice e segmento uterino inferiore, mediante lo scollamento delle membrane e la stimolazione del rilascio di prostaglandine.

I cateteri a palloncino possono essere di due tipi:

- a singolo palloncino = catetere di Foley con dimensioni variabili da 14F a 24F;
- a doppio palloncino = catetere di Cook.

L'efficacia dei due risulta sovrapponibile.

Il catetere va 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.



Per i cateteri transcervicali è necessario, come per le altre induzioni, un preliminare tracciato CTG di almeno 30 minuti e un altro controllo dopo la rimozione.

#### Effetti collaterali

I possibili effetti collaterali sono:

- infezioni materne e neonatali correlate all'inserimento di corpo estraneo;
- perdite vaginali ematiche in caso di impianto placentare basso.

### **1.5.4. Metodi chirurgici**

#### **Amniorexi**

##### Introduzione

L'amniorexi, ovvero la rottura artificiale delle membrane, ha lo scopo di aumentare le contrazioni e di ridurre la durata del travaglio grazie al rilascio di sostanze biochimiche e ormoni endogeni.

##### Indicazioni

Tale metodo può essere utilizzato per l'induzione del travaglio nei casi in cui la cervice sia favorevole.

##### Controindicazioni

È controindicata in caso di:

- placenta previa per il rischio di emorragia;
- vasa previa per il rischio di emorragia;
- parte presentata non impegnata per il rischio di prolasso del funicolo;
- infezioni da HIV in atto;
- infezioni genitali in atto.

Per ridurre il rischio di prolasso del funicolo dopo la procedura vanno lasciate in situ le dita esploratrici per palpare la parte presentata fino a quando essa non si confronta con la cervice e non bisogna dislocare la testa fetale.

#### Associazione amniorexi-ossitocina

Al giorno d'oggi non esistono sufficienti evidenze per l'utilizzo dell'amniorexi da sola ma viene spesso associata all'infusione di ossitocina nonostante il timing più adeguato non è ad ora conosciuto.

Uno studio ha paragonato il ricorso a amniorexi e utilizzo immediato di ossitocina e amniorexi associata a utilizzo ritardato di ossitocina (>4h) e ha concluso come il gruppo con utilizzo immediato ha maggiori probabilità di essere in travaglio attivo dopo 4h, di avere minor intervallo amniorexi-parto e di ottenere il parto vaginale entro le 12 ore(65).

Va tenuto però in considerazione che in un altro studio nel 35,6% dei casi nel gruppo con infusione di ossitocina ritardato non c'è stato bisogno di utilizzare l'ossitocina(55).

In letteratura l'associazione tra amniorexi e ossitocina è dimostrata portare a:

- più parti vaginali entro 24h in confronto alla sola amniorexi;
- meno parti operativi rispetto al placebo;
- maggiore insoddisfazione materna e rischio di emorragia post partum rispetto alle prostaglandine vaginali.

#### Raccomandazioni

- Il NICE (2008) non raccomanda l'amniorexi in caso di cervice sfavorevole per l'invasività della procedura e il potenziale rischio di infezioni. Anche in caso di cervice favorevole NICE raccomanda di non utilizzarlo come primo metodo di induzione a meno che non ci siano controindicazioni all'utilizzo di prostaglandine.

- Il SOGC (2013) raccomanda di utilizzare l'amniorexi nelle donne con cervice favorevole e di associarla precocemente a ossitocina per garantire l'insorgenza del travaglio.

### **1.5.5. Altro**

#### **Scollamento delle membrane**

Non è un vero e proprio metodo di induzione ma è considerabile un adiuvante che può essere offerto prima dell'induzione tra la 40 e la 41 SG nelle nullipare e alla 41 SG nelle multipare.

La procedura si esegue inserendo il dito esaminatore oltre l'OUI seguito da tre passaggi circonfenziali in modo da separare le membrane amnio-coriali dal segmento uterino inferiore. Se l'OUE è chiuso è possibile eseguire un massaggio della cervice uterina con il dito indice e medio per 15-30 secondi.

### **1.6. Effetti collaterali dell'induzione**

#### Tachisistolia

Con tachisistolia si intende l'anormale o eccessiva contrattilità uterina con più di 5 contrazioni in 10 minuti per almeno 30 minuti.

L'attività contrattile in questo caso interrompe l'afflusso ematico allo spazio intervilloso provocando ipossiemia fetale e se perdura alterazioni del tracciato CTG e infine acidosi fetale.

Non ci sono differenze statisticamente significative per quanto riguarda il rischio di tachisistolia tra i vari metodi; è solo noto che il protocollo di ossitocina a basse dosi è più sicuro rispetto alle alte dosi.

L'associazione tra prostaglandine e ossitocina incrementa il rischio rispetto ai due metodi separati.

La frequenza di tachisistolia è dose dipendente.

Nel caso in cui si verifichi tale complicanza è necessario rimuovere la causa.

Non è dimostrato essere utile rimuovere il gel mediante lavaggio vaginale ma è utile rimuovere il dispositivo intrauterino.

In caso di infusione ossitocica questa va interrotta quando si associa a alterazioni del tracciato CTG e risulta inoltre utile posizionare la paziente in decubito laterale sx, somministrare 10L/min di ossigeno e incrementare l'infusione di liquidi endovenosi. Esistono anche approcci terapeutici mirati tra cui Ritodrina, Atosiban, Nitroglicerina e Terbutalina. Dopo la risoluzione del quadro, se ancora necessario, può essere ripresa l'infusione e se la sospensione è stata < 30 minuti è consigliabile somministrare un dosaggio pari alla metà della precedente infusione, altrimenti se l'intervallo è > 30 min è possibile ricominciare dalla dose iniziale.

#### Rottura uterina

Il rischio di tale complicanza è incrementato in corso di travaglio indotto ma rimane comunque basso (2/10.000) e si verifica soprattutto in donne con pregressa isterotomia.

#### Embolia di liquido amniotico

Il rischio di tal complicanza è legato soprattutto alla durata del travaglio.

Il rischio rimane basso e risulta essere 10/100.000 nei travagli indotti contro 5/100.000 nei travagli spontanei.

### **1.7. Monitoraggio materno-fetale durante l'induzione**

La sorveglianza materno-fetale in corso di induzione prevede tre momenti:

- la valutazione preinduzione;
- la valutazione al momento dell'applicazione del metodo;
- la valutazione durante il travaglio attivo.

Per valutare il benessere materno-fetale possono risultare utili la cardiotocografia e la valutazione clinica seriata della paziente

### PGE2

In caso di ricorso alle PGE2 vaginali è raccomandata l'esecuzione di un CTG di 30 minuti prima della procedura e la prosecuzione di esso anche dopo l'applicazione del metodo per altri 30-60 minuti. Se sono presenti due o più contrazioni dolorose in 10 minuti è opportuno rimandare o evitare la somministrazione del farmaco.

Le contrazioni in genere compaiono entro la prima ora con un picco nelle prime 4 ore. In questo periodo, con frequenza ogni ora, è consigliata la valutazione del benessere materno mediante misurazione di pressione arteriosa, temperatura, frequenza cardiaca, perdite vaginali e tono uterino.

Nel caso in cui sia necessario somministrare dosi successive è opportuno ripetere il monitoraggio del benessere fetale.

### PGE1

Anche in questo caso è raccomandato il monitoraggio 30 minuti prima della somministrazione del farmaco e fino a 60 minuti dopo.

Il picco si ha dopo circa 10 minuti e declina rapidamente.

### Ossitocina

In questo caso va preferito il monitoraggio continuo indipendentemente dal protocollo scelto. Il rischio maggiore è quello di tachisistolia che ricordiamo essere dose-dipendente.

### Amniorexi

È raccomandato il monitoraggio per almeno 20 minuti prima della procedura.

Fondamentale risulta inoltre essere il controllo del battito cardiaco fetale subito dopo l'amniorexi per escludere il prolasso del funicolo.

### Metodi meccanici

Anche in questa circostanza è raccomandato il monitoraggio 30 minuti prima e dopo l'applicazione del palloncino nonostante l'induzione meccanica sia associata a minori effetti collaterali sistemici e minor rischio di tachisistolia.

## **1.8. Predittori di successo**

### **1.8.1. Stato della cervice**

Lo stato della cervice prima dell'induzione del travaglio rappresenta uno dei più importanti predittori per il successo della metodica.

A partire degli anni '30 sono stati sviluppati molteplici score per caratterizzare la cervice.

Nel 1931 uno studio evidenziò la correlazione tra l'intensità delle contrazioni, la consistenza, lo spessore delle pareti e la lunghezza del canale cervicale con la durata del travaglio. Negli anni seguenti altri score vennero introdotti ed essi valutavano prevalentemente la consistenza, l'appianamento e la stazione mediante approccio rettale.

Nel 1960 Garrett introdusse la distinzione in cervice matura e non matura basandosi su dilatazione, appianamento, consistenza e la correlò con la probabilità di insorgenza di travaglio entro le 48h.

Nel 1955 Bishop studiò 1000 donne per cui era stata scelta l'induzione del travaglio di parto e evidenziò un'associazione tra la durata del travaglio e la dilatazione, l'appianamento e la stazione cervicale; tale studio venne condotto su donne multipare e non nullipare.

Nel 1964 lo stesso Bishop mise a punto lo score, che ancora oggi porta il suo nome, che rappresenta tutt'ora il principale predittore di successo per quanto riguarda l'induzione del travaglio. Tale score venne esteso anche alle donne multipare a differenza dei suoi precedenti studi.

Lo **score di Bishop** valuta 5 parametri:

- dilatazione;
- appianamento;
- posizione;
- consistenza;
- livello della parte presentata.

In particolare:

- La dilatazione esprime in cm l'apertura della cervice.
- L'appianamento esprime in percentuale quanto raccorciata è la cervice; a 0% la cervice è normale mentre al 100% è completamente appianata.
- La posizione indica la localizzazione della cervice rispetto alla testa fetale e alla pelvi materna.
- La consistenza valuta quanto è morbida la cervice.
- Il livello della parte presentata indica dove si trova la testa fetale rispetto alle spine ischiatiche materne. Al valore zero corrisponde la presenza della testa a livello delle spine ischiatiche. Man mano che la parte presentata prosegue la discesa lungo il canale del parto si passa da valori di -3 a valori di +3.

I punteggi assegnati sono:

- a dilatazione, appianamento e livello della parte presentata viene assegnato un punteggio da 0 a 3;
- a posizione e consistenza un punteggio da 0 a 2.

Figura 3

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

Tra i vari parametri il più importante e predittivo del successo dell'induzione del travaglio è dimostrato essere la dilatazione. Al contrario la consistenza della cervice sembra essere il fattore con meno capacità predittiva di successo.

L'indice di Bishop permette tutt'oggi di standardizzare la valutazione del grado di maturazione cervicale. La sensibilità dello score di predire l'outcome in parto vaginale è del 75% con un VPP di 83-84% ma bassa specificità e basso VPN.

Tanto più è alto il valore dell'indice di Bishop tanto più è probabile il parto vaginale mentre tanto più è basso, tanto più è probabile il fallimento dell'induzione.

Viene ritenuto favorevole in alcuni studi un  $IB \geq 7$  e sfavorevole un  $IB \leq 6$ , mentre in altri già un  $IB \geq 4$  è ritenuto favorevole.

Gli aspetti positivi dell'utilizzo del Bishop score sono:

- la sua facilità di esecuzione;
- la non necessità di strumenti specifici.

Gli aspetti negativi sono:

- è una procedura estremamente operatore dipendente;
- non permette di valutare lo stato dell'orifizio uterino interno quando l'esterno è chiuso.

### **1.8.2. Caratteristiche materne**

I predittori principali basati sulle caratteristiche materne sono:

- la parità;
- l'altezza;
- il peso;
- l'età;
- comorbidità.



La parità risulta essere il predittore più significativo per quanto riguarda l'espletamento del parto per via vaginale entro le prime 24h, più significativo anche dei parametri del Bishop score presi singolarmente.

Molteplici studi dimostrano come le donne multipare non solo abbiano più probabilità di espletamento del parto per via vaginale ma abbiano anche un intervallo tra l'inizio dell'induzione e il parto di durata minore rispetto alle nullipare.

L'altezza materna elevata e il basso peso materno sono anch'essi dimostrati essere correlati con il successo dell'induzione.

In particolare è dimostrato come nella gravida obesa sia più probabile il verificarsi di outcomes avversi tra cui è compreso il ricorso al taglio cesareo per fallimento dell'induzione del travaglio. Più nel dettaglio il rischio incrementa all'aumentare del grado di obesità passando da un rischio di fallimento raddoppiato per l'obesità di classe I (30-35 kg/m<sup>2</sup>) fino a un rischio triplicato nell'obesità di classe III (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>).

Nonostante il maggior rischio di fallimento anche nella donna obesa l'induzione rimane una buona opzione in quanto non sono evidenziate associazioni con un incremento significativo della morbidità materna e neonatale.

Un importante predittore è rappresentato dall'età materna, le donne giovani hanno più probabilità di andare incontro a parto per via vaginale entro le prime 24h e meno probabilità di andare incontro a TC.

L'età materna risulta strettamente correlata con la parità tanto che in letteratura sono presenti pochi studi che valutino l'influenza della sola età sul travaglio di parto. Questi evidenziano come nella donna con età più avanzata incrementa la durata dell'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto.

Altro aspetto da non sottovalutare è rappresentato dalle comorbidità materne.

### **1.8.3. Caratteristiche fetali**

I predittori principali basati sulle caratteristiche fetali sono:

- peso alla nascita;
- età gestazionale.

Per quanto riguarda i fattori fetali un alto peso alla nascita, soprattutto nel caso in cui sia  $> 3,5$  kg, è associato con un maggior rischio di fallimento dell'induzione. Al contrario un'età gestazionale maggiore è correlata con un maggior tasso di successo dell'induzione.

### **1.8.4. Altri predittori**

#### Ecografia transvaginale della cervice uterina

L'ecografia transvaginale permette di misurare la lunghezza del canale cervicale intesa come la distanza tra l'orifizio uterino interno (OUI) e l'orifizio uterino esterno (OUE), entrambi valutati nella medesima scansione sagittale.

In particolare è dimostrato esistere una relazione inversamente proporzionale tra la lunghezza della lunghezza del canale cervicale e la probabilità di parto pretermine.

I vantaggi della tecnica rispetto alla valutazione dell'indice di Bishop sono:

- minore operatore dipendenza;
- possibile valutazione della lunghezza del canale anche in caso di orifizio uterino interno chiuso.

Nonostante questi vantaggi non sono presenti ad oggi evidenze di una superiorità rispetto all'indice di Bishop nella predizione del successo dell'induzione.

#### Fibronectina Fetale (fFN)

La fibronectina fetale è una glicoproteina prodotta a livello della giunzione uteroplacentare o coriodeciduale posta tra il sacco amniotico e la decidua. È generalmente confinata in questo spazio ed è fisiologicamente riscontrabile nelle secrezioni cervicovaginali fino alla 22esima settimana di gestazione. Successivamente non è più rilevabile fino alle fasi precedenti al parto. Dalla 22esima alla 35esima settimana di gestazione una rilevazione della proteina è spia di un disturbo della giunzione uteroplacentare ed è collegata a un incremento del rischio di parto pretermine.

La fibronectina fetale è valutata anche come fattore predittivo dell'induzione del travaglio ma anch'essa non è dimostrata superiore all'indice di Bishop nel predirne il successo.

#### Insulin like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP1)

L'IGFBP1 è una proteina sintetizzata dalla decidua materna.

Alcuni studi evidenziano come elevati livelli di questa proteina sono associati con un aumentato rischio di parto pretermine mentre bassi livelli sono associati a un ridotto rischio di parto pretermine. Oltre a ciò è dimostrato come i livelli di tale proteina correlino con la maturazione cervicale e in particolare i livelli siano quattro volte superiori nelle pazienti con cervice matura ovvero con IB  $\geq$  6 rispetto a quelle con cervice immatura.

### **1.9. Fallimento dell'induzione**

Una definizione univoca di fallimento dell'induzione del travaglio di parto non esiste.

In letteratura si trovano molteplici definizioni tra cui:

- Incapacità di raggiungere una dilatazione  $\geq 4$  cm dopo un'infusione di ossitocina a una velocità massima di 20 mU/min.(2)
- Incapacità di entrare nella fase attiva del travaglio, non definita specificatamente, entro 12 ore dall'inizio dell'induzione. (3)
- Incapacità di raggiungere la fase attiva del travaglio dopo 24h dall'inizio dell'induzione. (4)
- Presenza di contrazioni adeguate, ovvero  $> 200$  unità Montevideo, per 2 ore senza modificazioni cervicali. (5)
- Impossibilità di ottenere contrazioni regolari e dolorose con modificazioni cervicali. (5)
- Impossibilità a raggiungere la fase attiva del travaglio, intesa come cervice appianata e dilatata maggiore di 3 cm, dopo un massimo di 12 ore di infusione ossitocica.
- Impossibilità a raggiungere una fase attiva del travaglio, intesa come contrazioni uterine che provocano progressiva dilatazione cervicale e appianamento, dopo 12 ore di infusione ossitocica. (6)
- Impossibilità di parto vaginale dopo 24h di induzione.

L'ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists, definisce la fallita induzione come l'impossibilità di raggiungere la fase attiva dopo 24h di fase latente e un'infusione ossitocica di 12-18h dopo rottura delle membrane o impossibilità di raggiungere una dilatazione cervicale di 4 cm con un appianamento del 90% o una dilatazione di 5 cm indipendentemente dall'appianamento dopo un minimo di 12h dalla rottura delle membrane e infusione ossitocica con 5 contrazioni/10 minuti.

L'eventuale rifiuto da parte della paziente a proseguire con l'induzione non deve essere considerata una fallita induzione ma un "rifiuto a proseguire o completare la procedura"(1).

## 2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio ha due principali obbiettivi.

Per primo si vuole andare a confrontare le 5 popolazioni, create sulle base dei metodi di induzione più frequentemente utilizzate nella Clinica Ostetrica di Padova, verificando la presenta di differenza statisticamente significative per quanto riguarda le caratteristiche materne e le caratteristiche neonatali. In particolare per le caratteristiche materne si confronteranno le popolazioni in base all'età media, alla parità media, alla settimana gestazionale media al momento del parto, all'indice di Bishop medio e alla durata media dell'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto. Per le caratteristiche neonatali si considereranno il peso medio alla nascita, il pH medio, l'eccesso di basi medio e l'indice di APGAR medio al 1 minuto. Il medesimo confronto sarà effettuato anche per quanto riguarda le medesime variabili maggiormente caratterizzate o rese dicotomiche a cui verrà aggiunto l'esito del parto.

Per secondo si confronteranno i principali predittori di successo presenti in letteratura ovvero indice di Bishop, dilatazione cervicale, parità, età materna, peso del neonato alla nascita e età gestazionale al momento del parto per valutare la presenza di differenza statisticamente significative in termini di outcome materno inteso in termini di durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto e in termini di esito del parto.

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **3.1. Disegno dello studio**

In questo studio, di tipo osservazionale retrospettivo, sono state prese in considerazione 798 pazienti gravide, che hanno partorito dopo induzione del travaglio di parto, presso la sala parto del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino di Padova nel biennio dal 1 Gennaio 2019 al 31 Dicembre 2020.

Sono state considerate tutte le pazienti indotte, indipendentemente dall'indicazione alla procedura, escludendo solo le pazienti indotte per MEF.

Le cartelle cliniche delle pazienti e dei neonati sono state esaminate per verificare che le caratteristiche dei suddetti rientrassero nei criteri di inclusione.

La gestione clinica delle donne e dei neonati inclusi nello studio non è stata modificata dagli investigatori.

#### **3.2. Popolazione e sottogruppi**

La popolazione analizzata include 798 donne gravide indotte presso la Clinica Ostetrica nel biennio 2019-2020, senza distinzione di indicazione all'induzione.

##### **Criteri di inclusione**

Induzione del travaglio di parto presso la Clinica Ostetrica di Padova nel biennio 2019-2020

##### **Criteri di esclusione**

Induzione per MEF

### **3.3. Raccolta dei dati**

#### **3.3.1. Analisi descrittiva della popolazione studiata**

I dati inclusi nello studio sono stati raccolti retrospettivamente partendo dalle cartelle cliniche.

Per quanto riguarda le caratteristiche materne sono stati raccolti i seguenti dati:

- età;
- parità;
- settimane gestazionali al momento del parto;
- punteggio di Bishop;
- metodo di induzione;
- durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto;
- metodo di espletamento del parto.

#### Outcome materno

L'outcome materno è stato valutato sulla base della durata dell'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto e sulla base dell'esito del parto. Per quanto riguarda quest'ultimo dato si è differenziato il parto per via vaginale, il parto operativo e il parto esitato in taglio cesareo.

Per le caratteristiche neonatali sono state valutate:

- sesso;
- peso alla nascita;
- pH cordonale alla nascita;
- eccesso di basi alla nascita;
- indice di APGAR al 1, 5 e 10 minuto.

#### Outcome fetale

L'outcome fetale è stato valutato in termini di indice di APGAR, pH e eccesso di basi alla nascita.

L'indice di APGAR in particolare viene calcolato al primo e quinto minuto di vita dal personale sanitario sulla base del monitoraggio di 5 parametri: (67)

- A = appearance -> colorito cutaneo;
- P = pulse -> frequenza cardiaca;
- G = grimace -> riflessi;
- A = activity -> tono muscolare;
- R = respiratory effort -> attività respiratoria.

A ciascun parametro viene dato un punteggio da 0 a 2.

Per quanto riguarda il parametro A ovvero colorito i punteggi sono così assegnati:

- 2 se il colorito è completamente roseo;
- 1 se le estremità sono cianotiche;
- 0 se il colorito è diffusamente cianotico.

Tale valutazione è fortemente operatore dipendente.

Per il parametro P ovvero frequenza cardiaca i punteggi sono così assegnati:

- 2 se FC ha valore compreso tra 100 e 140 bpm;
- 1 se FC ha valore inferiore a 100 bpm;
- 0 se il polso è assente.

Per il parametro G ovvero riflessi i punteggi sono così assegnati:

- 2 se c'è buona risposta alla stimolazione;
- 1 se c'è scarsa risposta alla stimolazione;
- 0 se la risposta è assente.

Per il parametro A ovvero tono muscolare i punteggi sono così assegnati:

- 2 se ci sono movimenti attivi e spontanei;
- 1 se c'è lieve mobilità o accenno di flessione;
- 0 se è presente atonia.



Per il parametro R ovvero attività respiratoria spontanea i punteggi sono così assegnati:

- 2 se l'attività respiratoria è normale, priva di sforzo, vigorosa ed è presente pianto;
- 1 se l'attività respiratoria è lente o irregolare e il pianto è debole;
- 0 se l'attività respiratoria è assente.

Figura 4

Sign	0	1	2
Color	Blue or Pale	Acrocyanotic	Completely Pink
Heart rate	Absent	<100 minute	>100 minute
Reflex irritability	No Response	Grimace	Cry or Active Withdrawal
Muscle tone	Limp	Some Flexion	Active Motion
Respiration	Absent	Weak Cry; Hypoventilation	Good, Crying

L'indice totale si ottiene poi dalla somma dei punteggi dei vari parametri e assume un valore compreso tra 0 e 10. Viene considerato soddisfacente un punteggio compreso tra 7 e 10. Se il punteggio è compreso tra 4 e 6 il neonato è considerato a rischio e richiede assistenza e ripetizione del calcolo dell'indice di APGAR ogni 5 minuti mentre se il punteggio è inferiore a 4 il neonato necessita di un intervento medico immediato.

Generalmente un neonato in salute presenta indice di APGAR di 9/10 ovvero punteggio 9 al primo minuto e 10 al quinto poiché nella maggior parte dei casi si ha cianosi transitoria subito dopo il parto.

La valutazione al primo minuto di vita permette di determinare la reazione del neonato al parto mentre al quinto minuto fornisce informazioni circa l'adattamento alla vita extrauterina. Tale valutazione può essere ripetuta anche al decimo minuto di vita; solitamente ciò si esegue se l'indice di APGAR al quinto minuto non è soddisfacente ma presso la Clinica Ostetrica spesso si esegue anche indipendentemente da ciò per avere un dato ulteriore sul benessere neonatale.

Altro parametro per valutare il benessere fetale è dato dall'emogasanalisi cordonale arteriosa e venosa. Tale esame è routinario presso la Clinica Ostetrica di Padova mentre in altri centri viene riservato solo ai neonati ad alto rischio. Secondo il Royal College of Obstetricians and Gynecologists è raccomandata l'esecuzione dell'esame in tutti i parti cesarei o operativi e consigliata in tutti gli altri. In particolare dovrebbe essere eseguita nei casi in cui ci sia sospetto di acidosi fetale ovvero in caso di indice di APGAR < 5, alterazioni CTG, febbre materna, parto operativo, basso peso alla nascita e nati pretermine.

L'EGA rappresenta una misura oggettiva della risposta fetale al parto ed è inoltre uno dei criteri utilizzati per la diagnosi di asfissia perinatale.

È preferibile l'esecuzione dell'esame sul sangue arterioso piuttosto che venoso in quanto valuta in maniera più accurata lo stato acido-base del neonato e correla in maniera migliore con eventuali morbilità.

I valori medi riscontrabili dal 5 al 95 percentile sono:

- pH = 7,14-7,4;
- BE = -7,6-1,3 mEq/L;
- PCO<sub>2</sub> = 32-69 mmHg;
- HCO<sub>3</sub> = 16-27 mEq/L.

### **3.3.2. Analisi statistica**

Lo studio effettuato è di tipo osservazionale retrospettivo.

Per l'esecuzione dell'analisi statistica, i dati relativi alle caratteristiche materne e neonatali, sono stati raccolti a partire dalle cartelle cliniche e organizzati in un foglio di calcolo Excel.

I dati continui sono stati espressi come media e analizzati mediante test ANOVA in caso di variabili normalmente distribuite e mediante test di Kruskal-Wallis per le non normalmente distribuite. I dati categorici sono stati espressi con frequenza assoluta e analizzati con test del Chi-quadro.

Per il confronto tra popolazioni sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0,05$ .

Le analisi statistiche sono state eseguite con il programma SPSS Statistics.

## 4. RISULTATI

### 4.1. Caratteristiche generali della popolazione

Nel biennio 2019-2020 sono state considerate eleggibili allo studio 798 gravide e relativi neonati nati dopo induzione del travaglio di parto, senza distinzione di indicazione alla procedura.

#### 4.1.1. Suddivisione per metodo

Sono state prese in considerazione le principali 5 tipologie di induzione così suddivise:

- 1 = induzione con prepidil (Dinoprostone, gel vaginale);
- 2 = induzione con propess (Dinoprostone, dispositivo vaginale);
- 3 = induzione con amniorexi e ossitocina;
- 4 = induzione con associazione tra prostaglandine e ossitocina;
- 5 = induzione meccanica.

In particolare i gruppi hanno le seguenti numerosità:

Tabella I

Metodo	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
<b>1</b>	41	5,1	5,1
<b>2</b>	408	51,1	56,2
<b>3</b>	168	21,1	77,3
<b>4</b>	166	20,8	98,1
<b>5</b>	15	1,9	100
<b>Totale</b>	798		

#### 4.1.2. Dati materni

Tabella II

DATI MATERNI	Numerosità	Minimo	Massimo	Media	Deviazione standard
Età	798	14	47	33	5,4
Parità	798	0	6	0,62	0,84
SG	798	34	41,9	39,5	1,55
Durata ore	798	1	120	20,4	19,79

Come riportato in tabella, nel database creato sono presenti 798 donne, indotte presso la Clinica Ostetrica di Padova, nel biennio 2019-2020 di età compresa tra i 14 e i 47 anni, con media di 33 anni. Per quanto riguarda la parità, considerata come numero di altri figli già vivi al momento del parto, la media è risultata essere di 0,62 figli per donna con estremi di 0 e 6 figli. Le settimane gestazionali al momento del parto sono risultate mediamente di 39,5 con minimo di 34 e massimo di 41,9. La durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto è risultata mediamente di 20,4 ore con minimo di 1 e massimo di 120.

#### 4.1.3. Dati neonatali

Tabella III

DATI NEONATALI	Numerosità	Minimo	Massimo	Media	Deviazione standard
Peso	798	1840	4740	3318	485
pH	660	6,7	7,52	7,25	0,11
BE	647	-22	0,6	-6,12	3,39

Nel database sono inoltre presenti i dati di 798 neonati, nati dai relativi parti con travaglio indotto nel biennio 2019-2020, presso la Clinica Ostetrica di Padova. In questa popolazione il peso medio alla nascita è risultato di 3318 grammi con

minimo di 1840 grammi e massimo di 4740 grammi. Il pH medio è risultato di 7,25 con minimo di 6,7 e massimo di 7,52. L'eccesso di basi ha media di -6,12 mEq/L con minimo di -22 mEq/L e massimo di 0,6 mEq/L.

#### 4.1.4. Caratterizzazione delle variabili

Per effettuare lo studio, dopo una prima analisi sui dati generali, sono state caratterizzate maggiormente le variabili.

È stata resa dicotomica l'età assegnando:

- valore 1 a donne con età <35 anni;
- valore 2 a donne con età ≥ 35 anni.

Tabella IV

	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
1	470	58,9	58,9
2	328	41,1	100
<b>Totale</b>	798	100	

Nella casistica considerata sono presenti 470 donne con età inferiore ai 35 anni, pari al 58,9% e 328 donne con età superiore ai 35 anni, pari al 41,1%.

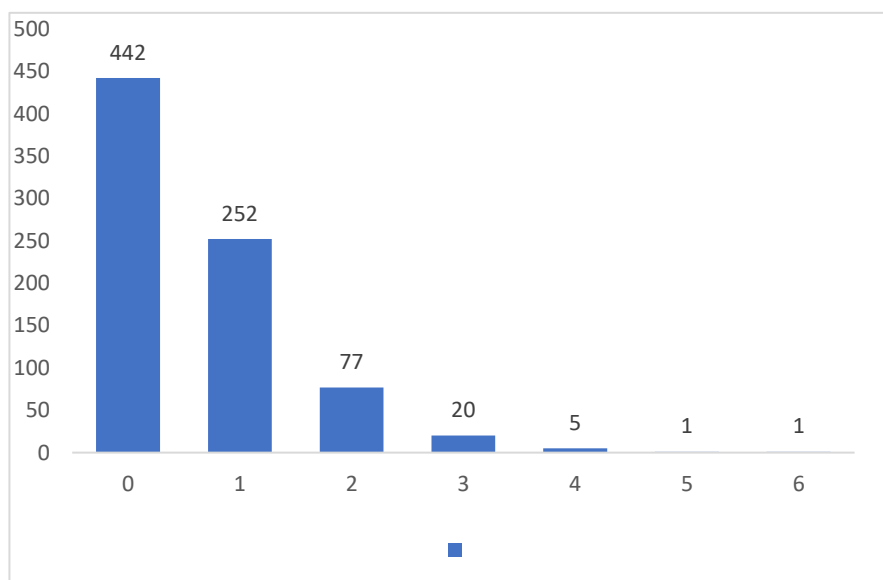
È stata considerata la **parità**, valutando il numero di altri figli già vivi al momento del parto.

Tabella V

	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
0	442	55,4	55,4
1	252	31,6	87
2	77	9,6	96,6
3	20	2,5	99,1
4	5	0,6	99,7
5	1	0,1	99,9
6	1	0,1	100
<b>Totale</b>	<b>798</b>		

Considerando ogni possibile caso le donne senza alcun figlio, ovvero primipare, sono risultate essere 442, pari al 55,4% del totale, quelle con già un figlio 252, pari al 31,6%, quelle con già due figli 77, pari al 9,6%, quelle con già 3 figli 20 pari al 2,5%.

Figura 5



È stata successivamente resa dicotomica la parità assegnando:

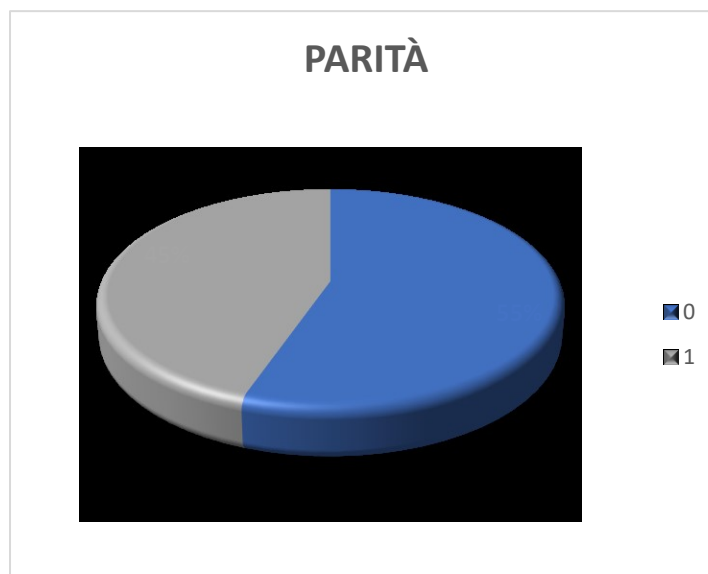
- Valore 0 in caso di nulliparità;
- Valore 1 in caso di multiparità.

Tabella VI

	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
<b>0</b>	442	55,4	55,4
<b>1</b>	356	44,6	100
<b>Totale</b>	798	100	

Dalla suddivisione emergono 442 donne primipare, pari al 55,4% del totale e 356 donne multipare, pari al 44,6% del totale.

Figura 6



Sono state categorizzate maggiormente anche le **settimane gestazionali** al momento del parto assegnando:

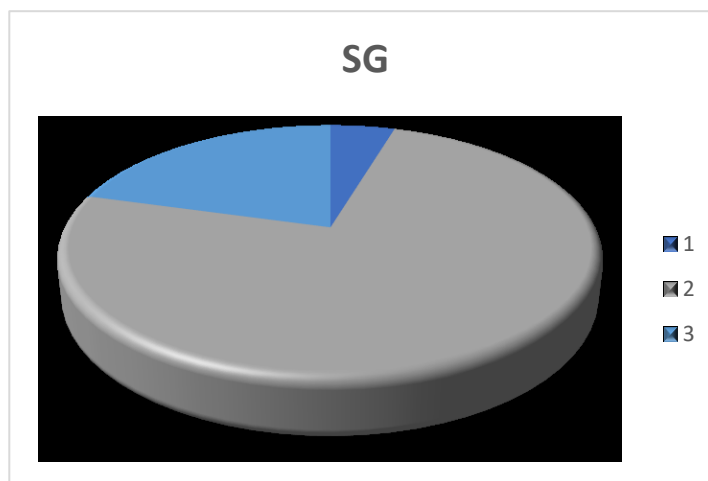
- Valore 1 in caso di parti pretermine ovvero <37 SG;
- Valore 2 in caso di parti a termine ovvero dalle 37 alle 41 SG;
- Valore 3 in caso di parti late term e post term ovvero >41 SG.

Tabella VII

	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
1	37	4,6	4,6
2	596	74,7	79,3
3	165	20,7	100
<b>Totale</b>	798	100	

I parti pretermine indotti nel periodo considerato sono risultati essere 37, pari al 4,6% del totale, quelli a termine 596 pari al 74,7% e quelli late term o post term 165, pari al 20,7% del totale.

Figura 7



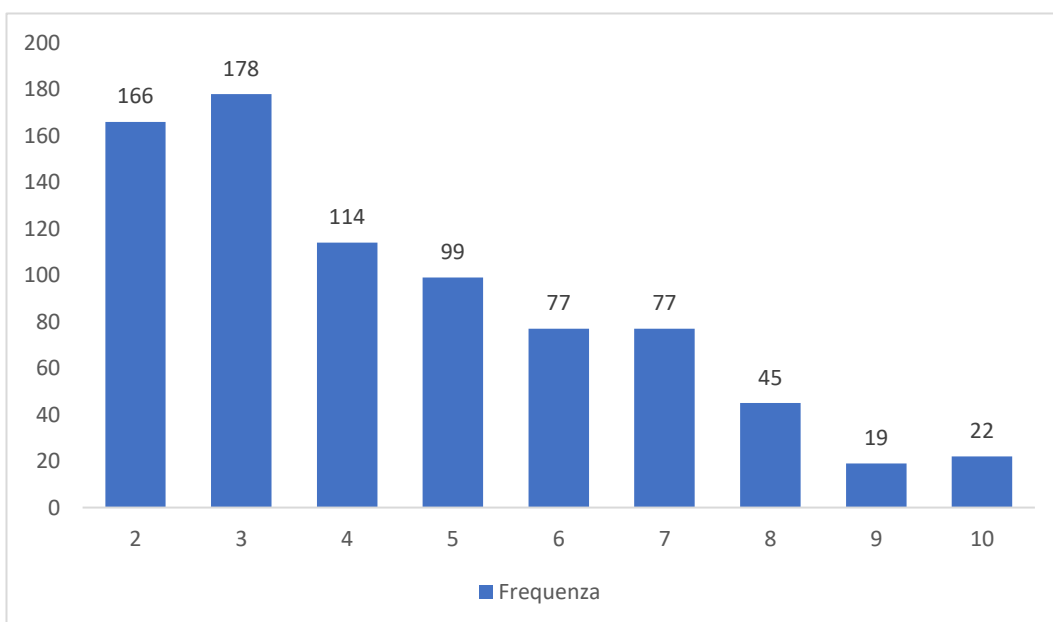


È stato poi preso in considerazione l'**indice di Bishop**. I dati emersi prendendo in considerazione tutte le possibilità di punteggio sono i seguenti.

Tabella VIII

	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
2	166	20,8	20,8
3	178	22,3	43,1
4	114	14,3	57,4
5	99	12,4	69,8
6	77	9,6	79,6
7	77	9,6	89,2
8	45	5,6	94,9
9	19	2,4	97,2
10	22	2,8	100
<b>Totale</b>	<b>798</b>	<b>100</b>	

Figura 8



È stata poi resa anche in questo caso dicotomica la variabile assegnando:

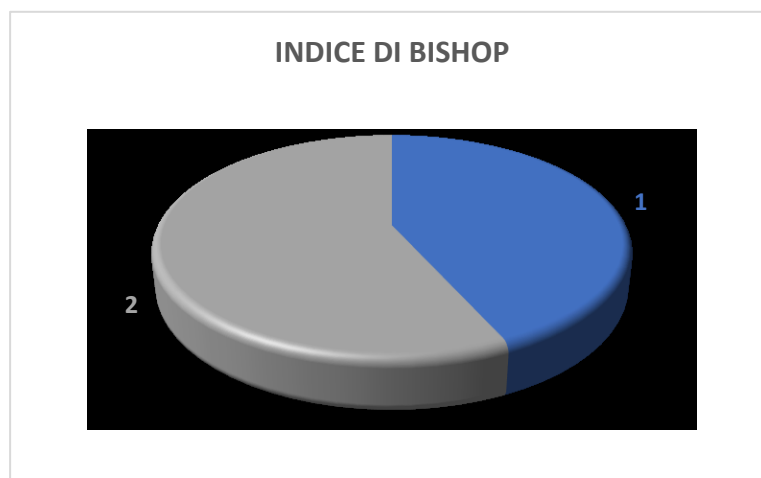
- Valore 1 se  $IB < 4$  ovvero cervice sfavorevole;
- Valore 2 se  $IB \geq 4$  ovvero cervice favorevole.

Tabella IX

	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
1	345	43,2	43,2
2	453	56,8	100
Totale	798	100	

Dal database emergono 345 gravide con cervice sfavorevole, pari al 43,2% del totale e 453 gravide con cervice favorevole, pari al 56,8% del totale.

Figura 9



Per quanto riguarda l'**intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto** è stato assegnato:

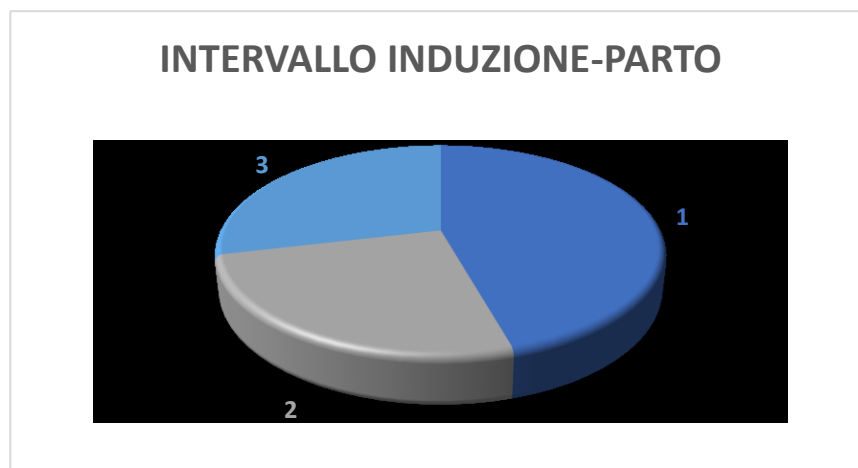
- Valore 1 se la durata risultava minore di 12 ore;
- Valore 2 se la durata era compresa tra le 12 e le 24 ore;
- Valore 3 se la durata risultava maggiore di 24 ore.

Tabella X

	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
<b>1</b>	364	45,6	45,6
<b>2</b>	205	25,7	71,3
<b>3</b>	229	28,7	100
<b>Totale</b>	798		

Sono emersi dai dati 364 parti di durata inferiore alle 12 ore, pari al 45,6% del totale, 205 parti di durata compresa tra 12 e 24 ore, pari al 25,7% e 229 parti della durata maggiore alle 24 ore, pari al 28,7%.

Figura 10



Per l'**esito del parto** è stato assegnato:

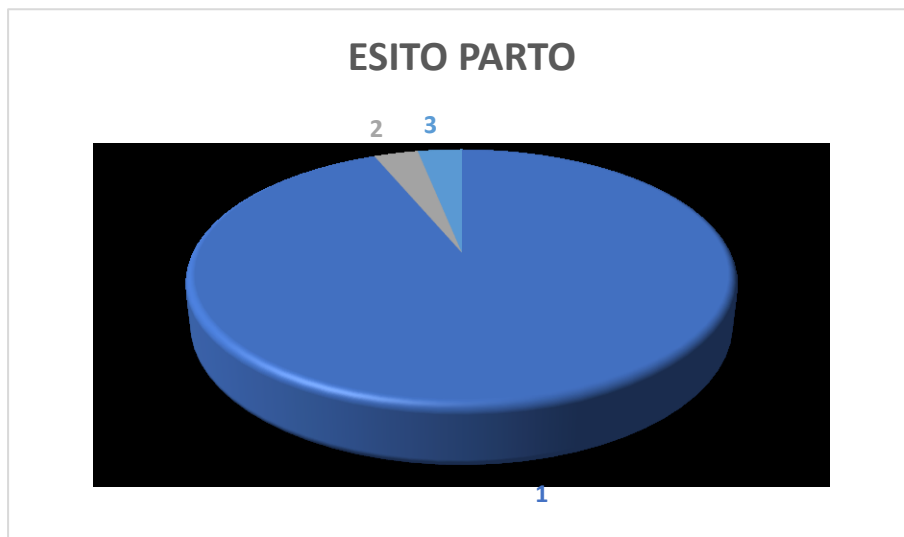
- Valore 1 in caso parto vaginale;
- Valore 2 in caso di parto operativo;
- Valore 3 in caso di parto cesareo.

Tabella XI

	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
<b>1</b>	748	93,7	93,7
<b>2</b>	25	3,1	96,9
<b>3</b>	25	3,1	100
<b>totale</b>	798	100	

Sono emersi 748 parti vaginali, pari al 93,7% del totale, 25 parti operativi e 25 parti cesarei entrambi pari al 3,1% del totale.

Figura 11



## 4.2. Caratteristiche delle popolazioni suddivise per metodi

Sono state poi prese in considerazione le 5 popolazioni relative ai 5 metodi di induzione considerati che si ricorda essere:

- popolazione 1, pazienti indotte con prepidil;
- popolazione 2, pazienti indotte con propess;
- popolazione 3, pazienti indotte con amniorexi e ossitocina;
- popolazione, pazienti indotte con associazioni tra prostaglandine e ossitocina;
- popolazione 5, pazienti indotte con metodi meccanici.

Le numerosità delle popolazioni si ricorda essere le seguenti.

Tabella XII

Metodo	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
<b>1</b>	41	5,1	5,1
<b>2</b>	408	51,1	56,2
<b>3</b>	168	21,1	77,3
<b>4</b>	166	20,8	98,1
<b>5</b>	15	1,9	100
<b>Totale</b>	798		

#### 4.2.1. Metodo 1

Analizzando la popolazione indotta con metodo 1 ovvero prepidil, che si ricorda avere numerosità di 41, pari al 5,1% del totale, si riscontrano i seguenti dati.

Tabella XIII

METODO 1	Numerosità	Minimo	Massimo	Media	Deviazione standard
Età	41	21	45	33,05	5,87
Parità	41	0	3	0,93	0,75
SG	41	36,9	41,6	39,53	1,43
Durata ore	41	1	39	10,87	8,81
Peso	41	2380	4160	3210,9	417
pH	33	7	7,5	7,26	0,10
BE	34	-14	0	-5,92	3,52

Per quanto riguarda la donne indotte con prepidil l'età media è risultata essere di 33,05 anni con minimo di 21 e massimo di 45. La parità, intesa come altri figli già vivi al momento del parto, ha media di 0,93 con minimo di 0 e massimo di 3. Le settimane gestazionali hanno media di 39,53 con minimo di 36,9 e massima si 41,6. La durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto ha media di 10,87 ore, con minimo di 1 e massimo di 39.

Per quanto riguarda i neonati, nati dopo induzione con prepidil, il peso medio è risultato essere di 3210 grammi, con minimo di 2380 grammi e massimo di 4160 grammi. Il pH ha media di 7,26, con minimo di 7 e massimo di 7,5 mentre l'eccesso di basi ha media di -5,92 con minimo di -14 e massimo di 0.

#### 4.2.2. Metodo 2

Analizzando la popolazione indotta con metodo 2 ovvero propess, che si ricorda avere numerosità di 408, pari al 51,1% del totale, si riscontrano i seguenti dati.

Tabella XIV

METODO 2	Numerosità	Minimo	Massimo	Media	Deviazione standard
Età	408	17	46	32,89	5,25
Parità	408	0	4	0,58	0,74
SG	408	34,7	41,7	39,53	1,56
Durata ore	408	2	101	18,34	14,17
Peso	408	1840	4632	3298,37	507
pH	350	6,9	7,5	7,25	0,1
BE	343	-20	0,4	-6,25	3,31

Per quanto riguarda la donne indotte con propess l'età media è risultata essere di 32,89 anni con minimo di 17 e massimo di 47. La parità, intesa come figli già vivi al momento del parto, ha media di 0,58 con minimo di 0 e massimo di 4. Le settimane gestazionali hanno media di 39,53 con minimo di 34,7 e massima si 41,7. La durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto ha media di 18,34 ore, con minimo di 2 e massimo di 101.

Per quanto riguarda i neonati, nati dopo induzione con propess, il peso medio è risultato essere di 3298 grammi, con minimo di 1840 grammi e massimo di 4632 grammi. Il pH ha media di 7,25, con minimo di 6,9 e massimo di 7,5 mentre l'eccesso di basi ha media di -6,25 con minimo di -20 e massimo di 0,4.

### 4.2.3. Metodo 3

Analizzando la popolazione indotta con metodo 3 ovvero amniorexi e ossitocina, che si ricorda avere numerosità di 168, pari al 21,1% del totale, si riscontrano i seguenti dati.

Tabella XV

METODO 3	Numerosità	Minimo	Massimo	Media	Deviazione standard
Età	168	14	45	32,83	5,89
Parità	168	0	6	0,73	0,98
SG	168	34	41,4	39,37	1,46
Durata ore	168	0,5	44	6,3	5,19
Peso	168	1940	4740	3350,1	472
pH	133	7,07	7,49	7,27	0,1
BE	127	-16,10	0,5	-5,51	3,13

Per quanto riguarda le donne indotte con amniorexi e ossitocina l'età media è risultata essere di 32,83 anni, con minimo di 14 e massimo di 45 anni. La parità, intesa come figli già vivi al momento del parto, ha media di 0,73, con minimo di 0 e massimo di 6. Le settimane gestazionali hanno media di 39,37, con minimo di 34 e massimo di 41,4. La durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto ha media di 6,3 ore, con minimo di 0,5 e massimo di 44 ore.

Per quanto riguarda i neonati, nati dopo induzione con amniorexi e ossitocina, il peso medio è risultato essere di 3350,1 grammi, con minimo di 1940 e massimo di 4740 grammi. Il pH ha media di 7,27, con minimo di 7,07 e massimo di 7,49 mentre l'eccesso di basi ha media di -5,51 con minimo di -16,1 e massimo di 0,5.



#### 4.2.4. Metodo 4

Analizzando la popolazione indotta con metodo 4 ovvero con associazioni tra prostaglandine e ossitocina, che si ricorda avere numerosità di 166, pari al 20,8% del totale, si riscontrano i seguenti dati.

Tabella XVI

METODO 4	Numerosità	Minimo	Massimo	Media	Deviazione standard
Età	166	15	47	33,04	5,39
Parità	166	0	4	0,55	0,93
SG	166	34,4	41,9	39,48	1,64
Durata ore	166	2,5	108	38,9	23,36
Peso	166	2053	4685	3376,9	454
pH	132	6,7	7,47	7,25	0,1
BE	131	-22	0,6	-6,33	3,76

Per quanto riguarda le donne indotte con associazione tra prostaglandine e ossitocina l'età media è risultata essere di 33,04 anni con un minimo di 15 e un massimo di 47. La parità, intesa come figli già vivi al momento del parto, ha media di 0,55, con minimo di 0 e massimo di 4. Le settimane gestazionali hanno media di 39,48, con minimo di 34,4 e massimo di 41,9. La durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto ha media di 38,9 ore, con minimo di 2,5 e massimo di 108 ore.

Per quanto riguarda i neonati, nati dopo induzione con associazione tra prostaglandine e ossitocina, il peso medio è risultato essere di 3376,9 grammi, con minimo di 2053 e massimo di 4685 grammi. Il pH ha media di 7,25, con minimo di 6,7 e massimo di 7,47 mentre l'eccesso di basi ha media di -6,33 con minimo di -22 e massimo di 0,6.

#### 4.2.5. Metodo 5

Analizzando la popolazione indotta con metodo 5 ovvero con metodi meccanici, che si ricorda avere numerosità di 15, pari al 1,9% del totale, si riscontrano i seguenti dati.

Tabella XVII

METODO 5	Numerosità	Minimo	Massimo	Media	Deviazione standard
Età	15	21	44	35,3	5,36
Parità	15	0	2	0,6	0,37
SG	15	37,6	41,9	39,4	1,50
Durata ore	15	12,5	120	55,4	36,64
Peso	15	2560	4010	3173,66	447,9
pH	12	7,02	7,36	7,21	0,1
BE	12	-13,5	-1,4	-6,9	3,64

Per quanto riguarda le donne indotte con metodi meccanici l'età media è risultata essere di 35,3 anni con un minimo di 21 e un massimo di 44. La parità, intesa come figli già vivi al momento del parto, ha media di 0,6, con minimo di 0 e massimo di 2. Le settimane gestazionali hanno media di 39,4, con minimo di 37,6 e massimo di 41,9. La durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto ha media di 55,4 ore, con minimo di 12,5 e massimo di 120 ore.

Per quanto riguarda i neonati, nati dopo induzione con metodi meccanici, il peso medio è risultato essere di 3173,6 grammi, con minimo di 2560 e massimo di 4010 grammi. Il pH ha media di 7,21, con minimo di 7,02 e massimo di 7,36 mentre l'eccesso di basi ha media di -6,9 con minimo di -13,5 e massimo di -1,4.

#### 4.2.6. Confronto tra popolazioni

Riepilogando i dati per i 5 metodi sono i seguenti.

Tabella XVIII

DATI	Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3	Metodo 4	Metodo 5	p value
<b>MATERNI</b>						
<b>Età</b>	33,05	32,89	32,83	33,04	35,33	0,381
<b>Parità</b>	0,93	0,58	0,73	0,55	0,6	0,002
<b>SG</b>	39,53	39,53	39,37	39,48	39,4	0,767
<b>Bishop</b>	4,39	3,75	7,13	3,64	3,67	<0,001
<b>Durata intervallo</b>	10,87	18,34	6,3	38,9	55,4	<0,001

Per quanto riguarda i dati materni si ottiene tra i cinque metodi:

- assenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'età media;
- presenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la parità media;
- assenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda le settimane gestazionali media al momento del parto;
- presenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'indice di Bishop medio;
- presenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la durata dell'intervallo media tra l'inizio dell'induzione del travaglio e l'espletamento del parto.

Dai dati emerge come il prepilid e l'amniorexi associata a ossitocina siano maggiormente utilizzati nelle donne multipare mentre l'associazione tra essi e l'induzione meccanica soprattutto in donne primipare.

L'indice di Bishop è minore in caso di utilizzo di prostaglandine, in caso di associazione ad esse di ossitocina e in caso di metodi meccanici mentre è

significativamente più elevato in caso di utilizzo di amniorexi e ossitocina. Ciò risulta essere conforme alle linee guida che prevedono l'utilizzo di ossitocina in caso di cervice favorevole e la preferenza per altri metodi in caso di cervice sfavorevole.

La durata dell'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto risulta essere molto breve in caso di utilizzo di ossitocina poiché tale scelta, come appena visto, viene presa preferenzialmente in caso di cervice favorevole. Al contrario la durata è media in caso di ricorso a prostaglandine e si allunga in maniera significativa in caso di associazione di prostaglandine e ossitocine e ancora maggiormente in caso di ricorso a metodi meccanici. Ciò risulta essere in linea con la letteratura precedentemente analizzata.

Tabella XIX

DATI	Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3	Metodo 4	Metodo 5	P
NEONATALI						value
Peso	3210	3298	3350	3376	3173	0,128
pH	7,26	7,25	7,27	7,25	7,21	0,133
BE	-5,92	-6,2	-5,5	-6,3	-6,9	0,221
APGAR 1	8,97	8,78	8,83	8,62	8,66	0,059

Per quanto riguarda i dati neonatali si ottiene tra i cinque metodi:

- assenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il peso medio;
- assenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il pH medio;
- assenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'eccesso di basi medio;
- assenza di differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'indice di APGAR medio al minuto 1.

Le medesime considerazioni sono state fatte per le variabili categorizzate, come da paragrafo 4.1.4., e i dati ottenuti sono i seguenti.

Tabella XX

DATI	Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3	Metodo 4	Metodo 5	p value
<b>MATERNI</b>						
<b>Età</b>						
1	24 (58%)	252 (62%)	91 (54%)	97 (58%)	6 (40%)	0,27
2	17 (42%)	156 (38%)	77 (46%)	69 (42%)	9 (60%)	
<b>Parità</b>						
0	12 (29%)	223 (55%)	88 (52%)	111 (67%)	8 (53%)	<0,001
1	29 (71%)	185 (45%)	80 (48%)	55 (33%)	7 (47%)	
<b>SG</b>						
1	1 (2%)	17 (4%)	10 (6%)	9 (5%)	0 (0%)	0,142
2	32 (78%)	296 (72%)	138 (82%)	119 (72%)	11 (73%)	
3	8 (20%)	95 (24%)	20 (12%)	38 (23%)	4 (27%)	
<b>Bishop</b>						
1	12 (29%)	224 (55%)	3 (2%)	98 (59%)	8 (53%)	<0,001
2	29 (71%)	184 (45%)	165 (98%)	68 (41%)	7 (47%)	
<b>Durata</b>						
1	29 (71%)	164 (40%)	153 (91%)	18 (11%)	0 (0%)	<0,001
2	8 (19%)	146 (36%)	13 (8%)	35 (21%)	3 (20%)	
3	4 (10%)	98 (24%)	2 (1%)	113 (69%)	12 (80%)	
<b>Esito</b>						
1	39 (95,1%)	391 (96,1%)	157 (94%)	145 (88,6%)	11 (80%)	<0,001
2	2 (4,9%)	7 (1,7%)	1 (0,6%)	6 (3,6%)	1 (6,7%)	
3	0	9 (2,2%)		13 (7,8%)	2 (13,3%)	

Anche categorizzando maggiormente o rendendo dicotomiche le variabili si ottengono per i dati materni le seguenti significatività ovvero per quanto riguarda la parità, l'indice di Bishop e la durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto.

Si aggiunge inoltre differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'esito del parto e si vede come il ricorso al taglio cesareo è bassissimo in caso di utilizzo di amniorexi e ossitocina, incrementa leggermente in caso di utilizzo di prostaglandine mentre ha un incremento significativo in caso di necessità di associazione tra prostaglandine e ossitocine e molto più significativo in caso di ricorso a metodi meccanici.

Tabella XXI

DATI	Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3	Metodo 4	Metodo 5	p value
<b>NEONATALI</b>						
<b>Sesso</b>						
1	19 (46%)	211 (52%)	97 (58%)	86 (52%)	7 (46%)	0,59
2	22 (54%)	196 (48%)	71 (42%)	80 (48%)	8 (54%)	
<b>Peso</b>						
1	31 (76%)	258 (63%)	100 (60%)	100 (60%)	12 (80%)	0,19
2	10 (24%)	150 (37%)	68 (40%)	66 (40%)	3 (20%)	
<b>pH</b>						
1	4 (12%)	55 (16%)	13 (10%)	19 (14%)	3 (25%)	0,39
2	29 (88%)	295 (84%)	120 (90%)	113 (86%)	9 (75%)	
<b>APGAR</b>						
1	0 (0%)	21 (5%)	7 (4%)	16 (10%)	2 (13%)	0,045
2	41 (100%)	387 (95%)	161 (96%)	150 (90%)	13 (87%)	

Anche per quanto riguarda i dati neonatali viene confermata la non significatività correlata a peso e pH e viene aggiunta la mancanza di differenza statisticamente significativa per il sesso. Si dimostra invece in questo caso differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'indice di APGAR al primo minuto.

### **4.3. Valutazione dei predittori**

I predittori di successo presenti in letteratura e analizzati in questo studio sono:

- l'indice di Bishop;
- la dilatazione;
- la parità;
- l'età materna;
- il peso del neonato alla nascita;
- l'età gestazionale.

È stata a questo punto verificata la presenza di differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'outcome espresso come tipologia di esito e durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto caratterizzata come da paragrafo 4.1.4. secondo per i predittori di cui sopra.

### 4.3.1. Indice di Bishop

L'indice di Bishop è stato considerato come variabile dicotomica, come da paragrafo 4.1.4., assegnando valore 1 in caso di cervice sfavorevole ovvero  $IB < 4$  e valore 2 in caso di cervice favorevole ovvero  $IB \geq 4$ .

Tabella XXII

	Bishop 1	Bishop 2	p value
<b>Durata</b>			
1	81 (23%)	283 (62%)	< 0,001
2	113 (32%)	92 (20%)	
3	151 (43%)	78 (17%)	
<b>Esito</b>			
1	321 (93%)	422 (94%)	0,643
2	10 (3%)	15 (3%)	
3	13 (4%)	12 (3%)	

In particolare si vede chiaramente come un indice di Bishop sfavorevole (valore 1) è associato a incremento dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto in più del 40% degli intervalli che hanno durata maggiore delle 24 ore e solo un 23% con durata inferiore alle 12 ore. Al contrario un indice di Bishop favorevole (valore 2) correla in più del 60% dei casi con durata inferiore alle 12 ore e solo nel 17% dei casi con durata superiore alle 24 ore. La differenza tra i due è statisticamente significativa.

Non emergono invece differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'esito del parto, a differenza di quanto riportato in letteratura.



### 4.3.2. Dilatazione

Tra tutti i parametri dell'indice di Bishop ricordiamo che è la dilatazione quella che correla maggiormente con l'outcome.

Tabella XXIII

	Dil 0	Dil 1	Dil 2	Dil 3	p value
<b>Durata</b>					
1	40 (21%)	115 (35%)	150 (72%)	54 (94%)	<0,001
2	52 (28%)	108 (32%)	35 (17%)	3 (5%)	
3	93 (50%)	108 (32%)	23 (11%)	0 (0%)	
<b>Esito</b>					
1	170 (92%)	310 (94%)	201 (97%)	50 (88%)	<0,001
2	4 (2%)	7 (2%)	3 (1%)	7 (12%)	
3	9 (5%)	12 (4%)	3 (1%)	0	

Raggruppando i dati in base ai punteggi assegnati a tale parametro nell'indice di Bishop ovvero dando:

- valore 0 a dilatazione assente e cervice chiusa;
- valore 1 a dilatazione di 1-2 cm;
- valore 2 a dilatazione 3-4 cm;
- valore 3 a dilatazione >4 cm.

Emerge chiaramente dai dati come in caso di cervice chiusa (valore 0) fino al 50% dei casi l'intervallo risulta maggiore delle 24 ore e solo un 21% minore delle 12 mentre in caso di dilatazione <4 cm (valore 3) in più del 40% dei casi si ha espletamento del parto entro le 12 ore e in nessun caso si ha durata maggiore alle 24 ore. La differenza risulta essere statisticamente significativa.

Si ha differenza statisticamente significativa anche per quanto riguarda l'esito, con 5% di ricorso al taglio cesareo in caso di cervice chiusa e 0% in caso di dilatazione <4cm.

### 4.3.3. Parità

Tabella XXIV

	Parità 0	Parità 1	p value
<b>Durata</b>			
1	159 (36%)	205 (57%)	< 0,001
2	124 (28%)	81 (28%)	
3	159 (36%)	70 (19%)	
<b>Esito</b>			
1	393 (90%)	350 (98%)	<0,001
2	23 (5%)	2 (0,5%)	
3	21 (5%)	4 (1%)	

Considerando la parità come variabile dicotomica ovvero assegnando valore 0 alle primipare e valore 1 alle multipare si vede come in caso di prima gravidanza l'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto sia più lungo delle 24 ore nel 36% dei casi mentre nel caso in cui la paziente abbia già un figlio tale intervallo è maggiore alle 24 ore solo nel 19% dei casi. La differenza è statisticamente significativa.

La medesima evidenza si ha anche per quanto riguarda l'esito del parto. Si ha infatti ricorso al taglio cesareo nel 5% delle primipare e solo nell'1% delle multipare. Anche in questo caso la differenza è statisticamente significativa.

#### 4.3.4. Età materna

Tabella XXV

	Età 1	Età 2	p value
<b>Durata</b>			
1	207 (44%)	157 (47%)	0,130
2	133 (28%)	72 (22%)	
3	130 (27%)	99 (30%)	
<b>Esito</b>			
1	442 (95%)	301 (92%)	0,28
2	11 (2%)	14 (4%)	
3	14 (3%)	11 (3%)	

Considerando l'età materna come dicotomica ovvero assegnando valore 1 in caso di età <35 anni e valore 2 in caso di età  $\geq$  35 anni, non emergono differenze statisticamente significative né in termini di durata dell'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto né in termini di esito.

Per quanto riguarda la durata ad esempio si ha intervallo maggiore alle 24 ore nel 27% dei casi se l'età è minore ai 35 anni e nel 30% dei casi se maggiore o uguale a 35 anni.

### 4.3.5. Età gestazionale

Tabella XXVI

	SG 1	SG 2	SG 3	p value
<b>Durata</b>				
1	20 (54%)	284 (47%)	60 (36%)	0,031
2	6 (16%)	143 (24%)	56 (34%)	
3	11 (30%)	169 (28%)	49 (29%)	
<b>Esito</b>				
1	35 (97%)	551 (93%)	157 (96%)	0,549
2	1 (2%)	21 (3%)	3 (2%)	
3	0 (0%)	21 (3%)	4 (1%)	

Per quanto riguarda l'età gestazionale al momento del parto, caratterizzata secondo il paragrafo 4.1.4., in pretermine, a termine e late o post termine, emergono differenze statisticamente significative solo per quanto riguarda l'intervallo e non l'esito. Si nota come la durata compresa tra le 12 e le 24 ore quindi intermedia si ha in un 16% dei parti pretermine e fino a un 34% dei parti late o post termine.

#### 4.3.6. Peso del neonato alla nascita

Tabella XXVII

	Peso 1	Peso 2	p value
<b>Durata</b>			
1	227 (45%)	137 (46%)	0,937
2	128 (25%)	77 (26%)	
3	146 (29%)	83 (28%)	
<b>Esito</b>			
1	462 (92%)	281 (95%)	0,167
2	20 (4%)	5 (2%)	
3	17 (3%)	8 (3%)	

Per quanto riguarda il peso del neonato alla nascita, a cui si è assegnato valore 1 per peso < 3500 grammi e valore 2 per peso ≥ 3500 grammi non si sono dimostrate differenze statisticamente significative né per quanto riguarda la durata dell'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto né per quanto riguarda l'esito del parto.

## 5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

### 5.1. Caratteristiche generali della popolazione

In questo lavoro di tesi sono state per prime analizzate le caratteristiche della popolazione generale, senza la successiva suddivisione per metodo di induzione, andando a definire la numerosità, il valore minimo, il valore massimo, la media e la deviazione standard delle variabili che definiscono:

- le caratteristiche materne ovvero età, parità, settimane gestazionali e durata in ore dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto
- Le caratteristiche fetali ovvero peso, pH e eccesso di basi

I dati riscontrati sono tutti allineabili alle medie presenti in letteratura.

Sono state successivamente caratterizzate le variabili e si dimostrata una maggiore percentuale di:

- Donne di età inferiore ai 25 anni, 58,9% contro 41,1%
- Donne primipare, 55,4% contro 44,6%
- Donne con parto a termine, 74,4% contro 4,6% delle pretermine e 20,7% delle late e post termine
- Donne con cervice favorevole, 56,8% contro 42,2%
- Donne con durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto inferiore alle 12 ore, 45,6% contro il 25,7% della durata tra 12 e 24 ore e 28,7% della durata superiore alle 24 ore
- Donne che sono andate incontro a parto per via vaginale, 93,7% contro 3,1% dei parti operativi e 3,1% dei parti esitati in taglio cesareo

## 5.2. Caratteristiche delle popolazioni suddivise per metodi

Il primo scopo dello studio è quello di suddividere la popolazione generale in 5 sottopopolazioni sulla base dei 5 principali metodi dell'induzione del travaglio di parto.

Le cinque classi ricordiamo essere:

- metodo 1 = induzione con prepidil;
- metodo 2 = induzione con proress;
- metodo 3 = induzione con amniorexi e ossitocina;
- metodo 4 = induzione con associazione tra prostaglandine e ossitocina;
- metodo 5 = induzione con metodi meccanici.

Le popolazioni hanno numerosità rispettivamente di 41, 408, 168, 166 e 15 per un totale di 798 donne indotte.

Le cinque popolazioni sono state confrontate sulla base di variabili relative a dati materni e neonatali per mettere in luce la presenza di differenza statisticamente significative. Tale differenza si è dimostrata per quanto riguarda:

- la parità;
- l'indice di Bishop;
- la durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto;
- l'esito del parto;
- l'indice di APGAR al 1 minuto.

Non si è invece dimostrata per quanto riguarda:

- l'età materna;
- le settimane gestazionali al momento del parto;
- il peso del neonato alla nascita;
- il pH cordonale alla nascita;
- l'eccesso di basi alla nascita.

I dati emersi rispecchiano le evidenze presenti in letteratura. Come infatti presente anche nell'introduzione è proprio l'indice di Bishop, che definisce lo stato della cervice e la differenza in favorevole e non favorevole, a guidare nella scelta

del metodo di induzione se non si tiene in considerazione il motivo dell'induzione. In caso di cervice favorevole verrà preferenzialmente scelta l'induzione con ossitocina e amniorexi mentre in caso di cervice sfavorevole verrà iniziata la procedura con il ricorso alle prostaglandine e eventualmente proseguito con aggiunta di ossitocina.

Anche la durata dell'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto riflette le evidenze presenti in letteratura e infatti la durata minore alle 12 ore si ha in correlazione all'utilizzo di ossitocina che si è vista preferita in caso di cervice favorevole. Al contrario si ha incremento della durata dell'intervallo se vengono scelte le prostaglandine e quindi in caso di cervice sfavorevole e incremento ulteriore in caso di associazione di queste ultime all'ossitocina il che va di pari passo con una cervice maggiormente sfavorevole. Altro parametro che permette di valutare il diverso outcome materno è l'esito del parto che presenta anch'esso differenze statisticamente significative tra i 5 gruppi. Si ha infatti una percentuale non trascurabile di tagli cesarei in caso di ricorso a induzione con associazione tra prostaglandine e ossitocina (7,8%) e in caso di ricorso a metodi meccanici (13,3%) mentre in caso di ricorso all'ossitocina o alle sole prostaglandine le percentuali sono basse (0-2%).

Per quanto riguarda l'outcome neonatale l'unica variabile che presenta differenza statisticamente significativa tra i gruppi è l'indice di APGAR che risulta maggiore in caso di utilizzo di sole prostaglandine o amniorexi e ossitocina e minore in caso di associazione tra prostaglandine e ossitocina e in caso di metodi meccanici. Ciò riflette una più difficoltosa reazione al parto in caso di utilizzo di questi ultimi due metodi probabilmente dovuta a un parallelo incremento della durata tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto. Non ci sono invece differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda l'outcome neonatale valutato sulla base dell'emogasanalisi funicolare eseguita al momento della nascita.



### 5.3. Analisi dei predittori

Il secondo obiettivo dello studio mirava a valutare i principali predittori del successo dell'induzione del travaglio di parto in relazione alla presenza di differenze statisticamente significative in termini di outcome considerato come durata dell'intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto e esito del parto.

Sono stati valutati:

- l'indice di Bishop;
- la dilatazione cervicale;
- la parità;
- l'età materna;
- il peso del neonato alla nascita;
- l'età gestazionale al momento del parto.

Si sono dimostrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'indice di Bishop, la dilatazione cervicale, la parità e l'età gestazionale al momento del parto mentre non si sono dimostrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'età materna e il peso del neonato alla nascita.

In particolare la significatività maggiore è stata ottenuta per l'indice di Bishop e tra tutti i suoi parametri per la dilatazione con  $p < 0,001$  per entrambi. Ciò sottolinea maggiormente quanto detto finora ovvero l'importanza assoluta dello stato cervicale nel predire il successo dell'induzione di travaglio. Come presente in letteratura tanto più la cervice sarà favorevole e tanto più quindi sarà dilatata tanto sarà più probabile l'esito in parto per via vaginale in un intervallo di tempo breve. Al contrario tanto più la cervice sarà sfavorevole e tanto più sarà chiusa, tanto più sarà lungo l'intervallo e la probabilità di necessità di ricorso al taglio cesareo.

Anche la parità è risultata avere significatività importante con  $p < 0,001$  a significare che nelle donne nullipare l'intervallo tra l'inizio dell'induzione e l'espletamento del parto è tendenzialmente più lungo rispetto a quello che si ha nelle donne multipare. La medesima evidenza si ha anche per l'esito del parto, con più

probabilità di ricorso al taglio cesareo e al parto operativo in caso di donne nullipare.

L'età gestazionale al momento del parto si è dimostrata avere sì differenza statisticamente significativa ma minore rispetto agli altri 3 predittori già analizzati con valore di p pari a 0,031.

A differenza di quanto emerge invece in letteratura nel database relativo ai parti indotti presso la Clinica Ostetrica nel biennio 2019-2020 non emergono differenze in termini di outcome se si analizzano i dati sulla base di peso del neonato alla nascita e età materna.

L'analisi dei predittori sui dati relativi al database in questione sottolinea come i predittori migliori in termini di outcomes intesi come esito del parto e intervallo tra inizio dell'induzione e espletamento del parto restino la l'indice di Bishop e in particolare la dilatazione cervicale. Anche la parità sembra essere un predittore efficace. Queste evidenze suggeriscono come sia fondamentale la valutazione iniziale del punteggio dello score di Bishop e della parità per informare la paziente su quello che sarà più probabilmente l'andamento dell'induzione in modo che sia consapevole delle tempistiche mediamente necessarie sulla base della sua situazione di partenza e delle percentuali di esito in parto vaginale piuttosto che in tagli cesareo.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Dalla Fondazione Confalonieri Ragonese R. INDUZIONE AL TRAVAGLIO DI PARTO LINEE GUIDA.
2. Banõs N, Migliorelli F, Posadas E, Ferreri J, Palacio M. Definition of Failed Induction of Labor and Its Predictive Factors: Two Unsolved Issues of an Everyday Clinical Situation. Vol. 38, Fetal Diagnosis and Therapy. S. Karger AG; 2015. p. 161–9.
3. Grobman WA, Bailit J, Lai Y, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al. Defining failed induction of labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018 Jan 1;218(1):122.e1-122.e8.
4. Lin MG, Rouse DJ. What Is A Failed Labor Induction?
5. Rouse DJ, Weiner SJ, Bloom SL, Varner MW, Spong CY, Ramin SM, et al. Failed labor induction: Toward an objective diagnosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;117(2):267–72.
6. Kawakita T, Reddy UM, Iqbal SN, Landy HJ, Huang CC, Hoffman M, et al. Duration of Oxytocin and Rupture of the Membranes before Diagnosing a Failed Induction of Labor. *Obstetrics and Gynecology*. 2016 Aug 1;128(2):373–80.
7. Commissione consultiva tecnico-scientifica sul percorso nascita.
8. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
9. Caughey AB, Nicholson JM, Cheng YW, Lyell DJ, Washington AE. Induction of labor and cesarean delivery by gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006 Sep;195(3):700–5.
10. Finucane EM, Murphy DJ, Biesty LM, Gyte GM, Cotter AM, Ryan EM, et al. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Feb 27;
11. Hannah ME, Ohlsson A, Wang EEL, Matlow A, Foster GA, Willan AR, et al. Maternal colonization with group B Streptococcus and prelabor rupture of membranes at term: The role of induction of labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997 Oct;177(4):780–5.

12. Ary M, Annah EHCM, Rne A, Hlsson O, Arine AF, Ewson HAH, et al. INDUCTION OF LABOR COMPARED WITH EXPECTANT MANAGEMENT FOR PRELABOR RUPTURE OF THE MEMBRANES AT TERM. Vol. 334, Number. Massachusetts Medical Society; 1996.
13. Pourali L, Saghafi N, Eslami Hasan Abadi S, Tara F, Vatanchi AM, Motamedi E. Induction of labour in term premature rupture of membranes; oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018 Feb 17;38(2):167–71.
14. Al-Hussaini TK, Abdel-Aal SA, Youssef MAM. Oral misoprostol vs. intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes at term. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2003;82:73–5.
15. Ismail AQT, Lahiri S. Management of prelabour rupture of membranes (PROM) at term. *Journal of Perinatal Medicine*. 2013;41(6):647–9.
16. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Jan 30 [cited 2022 May 6];387(10017):444–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26564381>
17. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2022 May 6];204(1):48.e1-48.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937810010100>
18. Kenyon S, Bouvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
19. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009 Nov;22(11):1051–6.
20. Packard RE, Mackeen AD. Labor induction in the patient with preterm premature rupture of membranes. Vol. 39, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2015. p. 495–500.

21. Gilbert R. Immediate delivery for group B streptococci-colonised women with preterm premature rupture of membranes. Don't forget the antibiotics. Vol. 121, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 1273.
22. de Ruigh AA, Simons NE, Van'T Hooft J, van Wassenaer-Leemhuis AG, Aarnoudse-Moens CSH, van Wely M, et al. Child outcomes after induction of labour or expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks of gestation: Study protocol of the PPROMEXIL Follow-up trial. A long-term follow-up study of the randomised controlled trials PPROMEXIL and PPROMEXIL-2. BMJ Open. 2021 Jun 15;11(6).
23. Smith GCS, Fretts RC. Stillbirth. Lancet [Internet]. 2007 Nov 17 [cited 2022 May 6];370(9600):1715–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18022035>
24. Facchinetti F, Alberico S, Benedetto C, Cetin I, Cozzolino S, di Renzo GC, et al. A multicenter, case-control study on risk factors for antepartum stillbirth. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2011 Mar;24(3):407–10.
25. Maslow1996\_Article\_PrevalenceOfCoagulationAbnorma.
26. Ona M, Ydon -R Ochelle L, Olt ILH, Asterling HRE, Artin PM. The New England Journal of Medicine RISK OF UTERINE RUPTURE DURING LABOR AMONG WOMEN WITH A PRIOR CESAREAN DELIVERY A BSTRACT Background Each year in the United States, approx [Internet]. Vol. 345, N Engl J Med. 2001. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
27. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2010.
28. Nakintu N. ORIGINAL ARTICLES A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxy-tocin for induction of labour in women with intra uterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda. Vol. 1, African Health Sciences. 2001.
29. Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, van Kaam AH, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for

- gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2011 Jul 7;11.
30. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2009 Sep 19 [cited 2022 May 7];374(9694):979–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656558>
  31. Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, Ebeling M, Johnson DD. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2022 May 7];199(3):262.e1-262.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937808007084>
  32. Coppage KH, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: Is immediate cesarean delivery beneficial? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2022 May 7];186(5):921–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937802809127>
  33. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2022 May 7];197(4):406.e1-406.e7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937807008356>
  34. Pretscher J, Weiss C, Dammer U, Stumpfe F, Faschingbauer F, Beckmann MW, et al. Influence of preeclampsia on induction of labor at term: A cohort study. *In Vivo*. 2020 Jun 1;34(3):1195–200.
  35. Ofir K, Lerner-Geva L, Boyko V, Zilberberg E, Schiff E, Simchen MJ. Induction of labor for term small-for-gestational-age fetuses: what are the consequences? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 May 7];171(2):257–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139542>
  36. Resnik R. HIGH-RISK PREGNANCY SERIES: AN EXPERT'S VIEW Intrauterine Growth Restriction. 2002.

37. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Vol. 56, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 298–312.
38. Ofir K, Lerner-Geva L, Boyko V, Zilberberg E, Schiff E, Simchen MJ. Induction of labor for term small-for-gestational-age fetuses: what are the consequences? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 May 1];171(2):257–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139542>
39. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2022 May 7];33(6):1012–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827800801397>
40. Abele H, Starz S, Hoopmann M, Yazdi B, Rall K, Kagan KO. Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(4):251–5.
41. Magann EF, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magann MI, Chauhan SP, Morrison JC. Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: A prospective longitudinal study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2010 Apr;36(2):268–77.
42. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS, Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* [Internet]. 2006 Oct 21 [cited 2022 May 7];368(9545):1444–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055946>
43. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Vol. 33, *Diabetes Care*. 2010. p. 676–82.
44. Gravidanza fisiologica.
44. Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2004 Oct;97(10):651–3.
45. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GHA, et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal

diabetes mellitus: An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz*. 2010 Jan;35(1):19–26.

46. Your responsibility [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions>
47. Gabbe SG, Graves CR. HIGH-RISK PREGNANCY SERIES: AN EXPERT'S VIEW Management of Diabetes Mellitus Complicating Pregnancy. 2003;
48. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2003 Nov 10 [cited 2022 May 7];111(1):9–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557004>
49. Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Jun 27 [cited 2022 May 7];385(9987):2600–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863654>
50. Linee Guida Macrosomia AOGOI.
51. Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period [Internet]. 2011. Available from: [www.cla.co.uk](http://www.cla.co.uk)].
52. Dodd JM, Crowther CA, Haslam RR, Robinson JS. Elective birth at 37 weeks of gestation versus standard care for women with an uncomplicated twin pregnancy at term: The Twins Timing of Birth Randomised Trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;119(8):964–74
53. Krispin E, Zlatkin R, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Labor induction in twin pregnancies: Does the perinatal outcome differ according to chorionicity? *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;
54. Amikam U, Hirsch L, Barrett J, Melamed N. Labour induction in twin pregnancies. Vol. 79, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2022. p. 55–69.
55. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014.



56. Uvnäs-Moberg K, Ekström-Bergström A, Berg M, Buckley S, Pajalic Z, Hadjigeorgiou E, et al. Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth - A systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019 Aug 9;19(1).
57. Tribe RM, Crawshaw SE, Seed P, Shennan AH, Baker PN. Pulsatile versus continuous administration of oxytocin for induction and augmentation of labor: two randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012 Mar;206(3):230.e1-230.e8.
58. Talati C, Carvalho JCA, Luca A, Balki M. The Effect of Intermittent Oxytocin Pretreatment on Oxytocin-Induced Contractility of Human Myometrium In Vitro. *Anesthesia & Analgesia*. 2019 Apr;128(4):671–8.
59. Clark S, Belfort M, Saade G, Hankins G, Miller D, Frye D, et al. Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 Nov;197(5):480.e1-480.e5.
60. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009 Oct 7;
61. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2009 Aug;114(2):386–97.
62. de Vaan MD, ten Eikelder ML, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KW, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Oct 18;2019(10).
63. Durie D, Lawal A, Zegelbone P. Other mechanical methods for pre-induction cervical ripening. *Seminars in Perinatology*. 2015 Oct;39(6):444–9.
64. 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.
66. Tan PC, Soe MZ, Sulaiman S, Omar SZ. Immediate Compared With Delayed Oxytocin After Amniotomy Labor Induction in Parous Women. *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Feb;

