



OXFORD MATERNAL
AND PERINATAL
HEALTH INSTITUTE



Maternal Health Task Force



Nutrizione e monitoraggio della crescita del nato pretermine: implementazione del protocollo **INTERGROWTH-21st**

Modulo 1

Nozioni di base sulla nascita pretermine



Al completamento del presente modulo il partecipante sarà in grado di:

- Definire le varie categorie di parto pretermine e basso peso alla nascita.
- Conoscere il rischio globale di parto pretermine e calcolarne l'incidenza.
- Identificare I fattori di rischio di parto pretermine.
- Elencare le conseguenze a lungo termine della nascita pretermine.
- Conoscere gli obiettivi globali per la riduzione delle morti correlate alla nascita pretermine e quelli del progetto Global Nutrition 2025.
- Conoscere i vari metodi per la stima dell'età gestazionale in gravidanza, con i loro limiti e punti di forza.
- Stabilire l'età gestazionale dal CRL e dalla misura della distanza sinfisi-fondo usando I rispettivi standard internazionali INTERGROWTH-21st.
- Effettuare una valutazione antropometrica del neonato pretermine.
- Utilizzare gli standard di crescita postnatali INTERGROWTH-21st per I neonati pretermine ed il INTERGROWTH-21st Newborn Size Application Tool.
- Conoscere le raccomandazioni OMS sulle seguenti procedure relative alla nascita pretermine: Kangaroo mother care, CPAP, somministrazione di surfattante, ossigeno terapia, somministrazione di corticosteroidi prenatali, tocolisi in corso travaglio pretermine e somministrazione di solfato di magnesio.



Introduzione

Il parto pretermine rappresenta una problematica rilevante di salute pubblica, con 15 milioni di nati pretermine all'anno. E' la causa principale di mortalità neonatale e la seconda causa di mortalità nei bambini sotto i 5 anni di età (Howson CP, 2013; Liu L, 2016).

La prematura interruzione del passaggio di macro e micronutrienti dalla madre al feto, insieme all'incapacità del neonato prematuro di sintetizzare la quantità necessaria di nutrienti chiave quali il DHA e l'acido arachidonico pone una sfida riguardo allo sviluppo adeguato del neonato. In effetti, la maggior parte dei neonati pretermine non raggiungono una traiettoria di crescita simile a quella del feto di pari età gestazionale (Raiten DJ, 2016).

Inoltre, mentre la crescita del pretermine è stata in molte carte di crescita rappresentata con l'intenzione di mimare quella del feto in utero di pari età gestazionale, con il presupposto di una curva di crescita di forma convessa con un appiattimento verso il termine di gravidanza, il Preterm Postnatal Follow-up Study del progetto INTERGROWTH-21st ha mostrato che la crescita postnatale del pretermine è rappresentata da una curva concava verso l'alto, fino alle 42 settimane di età corretta (vedi animazione nella diapositiva seguente) (Villar J, 2015).

Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE, Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S1. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1

Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35. Epub 2016/11/11. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.

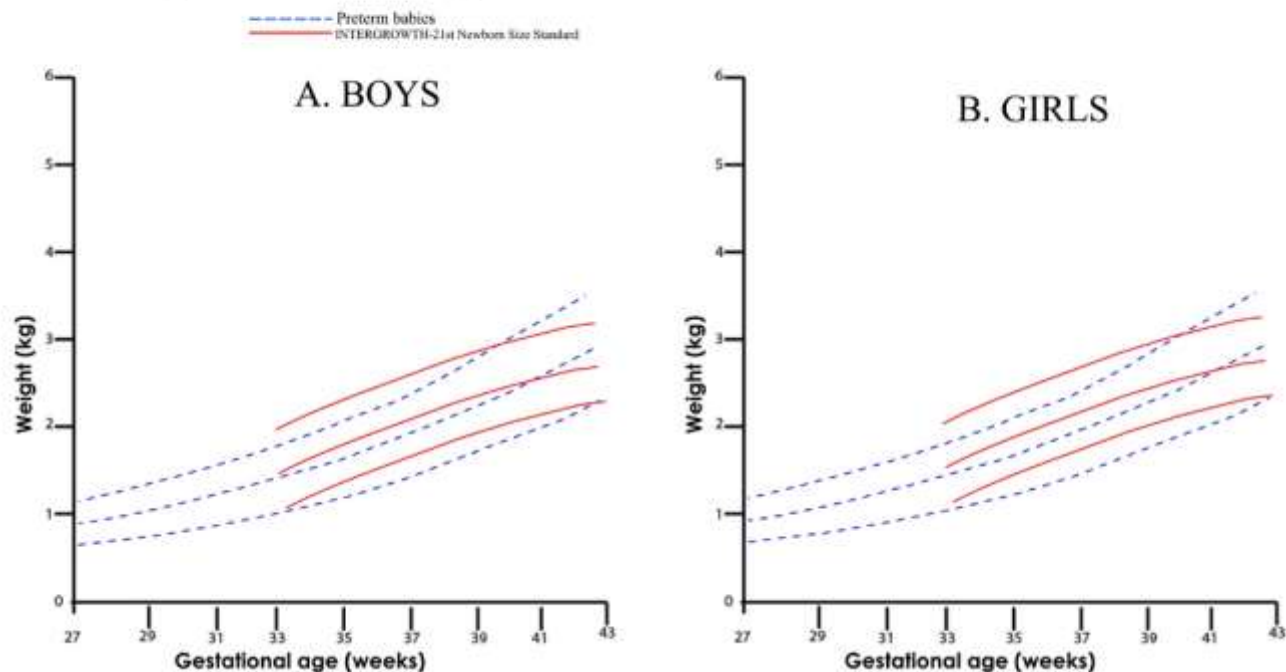
Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, Griffin I, Anderson D, Hay WW, et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):648S-78S. Epub 2016/01/20. doi: 10.3945/ajcn.115.117309.

Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-91. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1.



Fare click con il mouse per visualizzare le differenti traiettorie di crescita dei neonati pretermine (**blu**) e dei feti di pari età gestazionale (**rosso**), per maschi e femmine

Third, 50th, and 97th centiles for postnatal weight, length, and head circumference over time in preterm babies compared with INTERGROWTH-21st Newborn Size Standards





Introduzione

Una analisi sistematica delle carte di crescita preesistenti per i pretermine ha evidenziato come i precedenti studi utilizzati per disegnare suddette carte avessero una qualità metodologica non adeguata.

Le problematiche metodologiche più frequentemente riscontrate erano l'assenza di standardizzazione delle tecniche di misurazione, una inaccurata stima dell'età gestazionale, una troppo breve durata del follow-up, la mancanza di una descrizione delle cure, nutrizione e morbidità dei pretermine oggetto di studio, la valutazione degli outliers e delle covariate, la presentazione grafica delle carte.

Lo studio PPFs, al contrario, ha utilizzato un approccio prescrittivo, seguendo nel tempo, in maniera quindi longitudinale, dei neonati pretermine altresì sani, ben nutriti, privi di fattori di rischio ambientali e socioeconomici di scarso accrescimento, in otto centri nel mondo. Questo approccio implica che gli standard INTERGROWTH-21st sono utilizzabili per tutte le popolazioni, indipendentemente dal gruppo etnico di appartenenza e dall'area geografica.



Introduzione

Sebbene siano necessari studi sperimentali al riguardo, le prove di efficacia attuali, derivanti prevalentemente da studi osservazionali, suggeriscono che una crescita rapida dalla nascita pretermine fino al raggiungimento del termine presunto sia benefico per lo sviluppo neurologico a distanza, sebbene aumenti il rischio metabolico nelle età successive dal momento che la maggior parte della crescita di recupero è rappresentata da un aumento del grasso corporeo (Ong KK, 2015; Belfort MB, 2013).

I fabbisogni nutrizionali dei neonati pretermine sono superiori rispetto a quelli dei nati a termine nel senso che è necessaria una attenzione particolare per ottimizzare la crescita e nel contempo evitare i rischi di nutrizione scarsa od eccessiva sia nelle prime fasi della vita che nelle epoche successive.

In breve, la crescita iniziale dei neonati, anche pretermine, dovrebbe essere il più possibile fisiologica per garantire il miglior risultato in termini di sopravvivenza ed esiti a distanza (Villar J 2015).

Questi tre moduli di apprendimento riguardano la nascita pretermine, la nutrizione del pretermine con l'obiettivo di garantire una crescita ottimale ed il monitoraggio della crescita.

Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, Casey PH, McCormick MC. Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J Pediatr.* 2013;163(6):1564-9.e2. Epub 2013/07/30. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.032.

Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104(10):974-86. doi: 10.1111/apa.13128.

Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health.* 2015;3(11):e681-91. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1.



Definizioni

Definizioni uniformi della durata della gravidanza e dell'età del neonate sono fondamentali per interpretare accuratamente i dati riguardanti lo sviluppo neurocomportamentale e la crescita ma anche per permettere paragoni tra gruppi di neonati, ad esempio i nati pretermine od i nati da procreazione assistita. Per evitare fraintendimenti, possono essere utili le seguenti definizioni:

Termine	Definizione	Unità di misura
Età gestazionale	Tempo trascorso tra l'ultima mestruazione ed il giorno del parto. Se la gravidanza è frutto di procreazione assistita, si aggiungono due settimane all'età concezionale.	Settimane complete
Età cronologica	Tempo trascorso dalla nascita	Giorni, settimane, mesi, anni
Età post-mestruale	Età gestazionale + età cronologica	Settimane
Età corretta	Età cronologica meno il numero di settimane tra l'età gestazionale alla nascita e le 40 settimane	Settimane, mesi



Definizioni

La nascita è definita **pretermine** (per i nati vivi o morti) quando avviene prima delle **37 settimane di età gestazionale o prima dei 259 giorni** dal primo giorno dell'ultima mestruazione. (Goldenberg RL, 2012; Villar J, 2012, March of Dimes, 2012).

L'età gestazionale alla nascita identifica le seguenti categorie di pretermine:

- Estremamente pretermine (<28 settimane)
- Gravemente pretermine (28 to <32 settimane)
- Moderatamente pretermine (32 to <37 settimane).
- La nascita moderatamente pretermine può ancora essere suddivisa identificando la nascita late preterm (34 fino a <37 settimane compiute). (March of Dimes, 2012)

Il basso peso è definito come un peso inferiore a **2500 grammi (5,5 libbre)**. Questo valore è basato su osservazioni epidemiologiche che i neonati con peso alla nascita inferiore a 2500 g hanno una probabilità di morire 20 volte più elevate rispetto ai neonati di peso superiore. In base al peso esistono ulteriori suddivisioni:

- Peso molto basso, inferiore a 1500 g (fino a 1499 g inclusi)
- Peso estremamente basso, inferiore a 1000 g (fino a 999 g inclusi)

La nascita pretermine rappresenta un fattore di rischio di basso peso. (March of Dimes, 2012)



Impatto globale della nascita pretermine

- La nascita pretermine è un importante fattore di rischio di morte neonatale, responsabile del 35% dei 3,1 milioni di morti neonatali nel mondo, nonché la seconda causa di morte sotto i 5 anni, dopo la polmonite.
- Circa il 55% delle nascite pretermine avviene per i neonati maschi, i quali hanno anche una mortalità superior rispetto alle femmine di pari età gestazionale.
- Nel mondo vi sono circa 15 milioni di nascite pretermine ogni anno e questo numero è in aumento.
- 1,1 milioni di bambini muoiono ogni anno per complicanze correlate alla nascita pretermine.
- L'incidenza di nascita pretermine varia tra 184 paesi del mondo tra il 5 ed il 18%.
- Più dell'80% di nascite pretermine avviene tra le 32 e le 37 settimane di età gestazionale e la maggior parte di questi neonati sopravvive con cure neonatali di base.
- Più del 75% delle morti dei neonati pretermine possono essere prevenute senza la necessità di cure intensive.



Impatto globale della nascita pretermine

Fare click sull'immagine con il mouse per scoprire I 10 paesi del mondo con maggiore incidenza di nascita pretermine, così come l'incidenza di parto pretermine per ogni paese.





“Misurare” la nascita pretermine

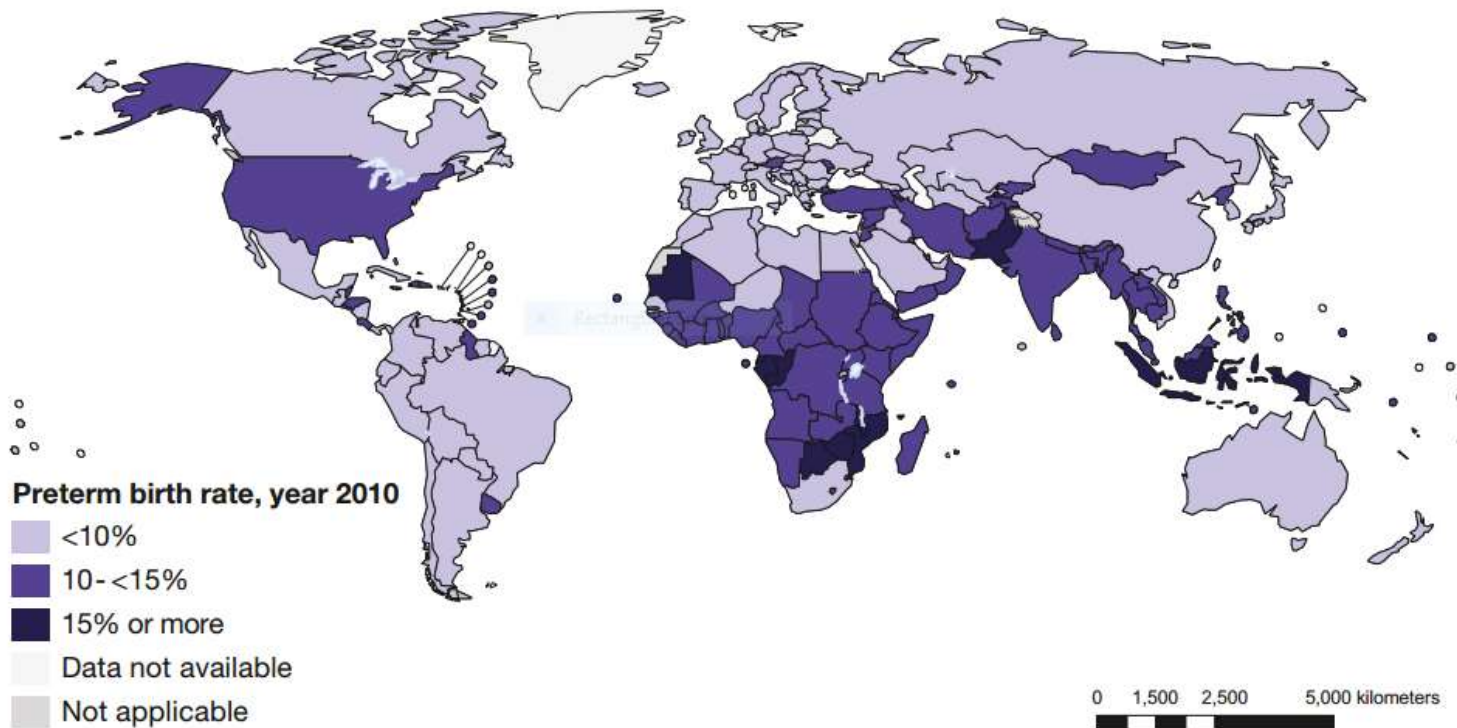
Per definizione, l'incidenza di nascita pretermine è:

Tutti I nati vivi prima delle 37 settimane compiute (nati singoli o multipli)
Per 100 nati vivi

Le problematiche nel calcolo dell'incidenza di nascite pretermine deriva soprattutto dal numeratore per a) variabilità nella definizione di “pretermine”; b) metodi differenti per il calcolo dell'età gestazionale, e c) differenze nell'identificazione dei casi e nella loro registrazione (sia per il numeratore che per il denominatore).



Incidenza di parto pretermine secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità



11 countries with preterm birth rates over 15% by rank:

1. Malawi
2. Congo
3. Comoros
4. Zimbabwe
5. Equatorial Guinea
6. Mozambique
7. Gabon
8. Pakistan
9. Indonesia
10. Mauritania
11. Botswana

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



© WHO 2012. All rights reserved.

Source: Blencowe et al National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications.
Note: rates by country are available on the accompanying wall chart.
Not applicable= non WHO Members State



Incidenza di parto pretermine secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità

L'incidenza di nascita pretermine è stata stimata con modelli statistici, quali la regressione loess a livello di paese, nei paesi con la disponibilità di dati sulle morti materne e sulla registrazione dei nati, quando vi erano dati per più del 50% degli anni 1990–2010.

Nei paesi con dati insufficienti, considerando le cause ed i fattori predittivi di nascita pretermine tra gli ambienti agiati ed il resto del mondo, sono stati impiegati due ulteriori modelli, per i “paesi sviluppati” e per “America Latina e Caraibi” (**modello I**), ed un altro per stimare l'incidenza di parto pretermine in tutte le altre zone del mondo (**modello II**).

Come risultato, la distribuzione di parto pretermine in base all'età gestazionale, basata su di una metanalisi, è come segue:

Classificazione del parto pretermine	Età gestazionale	Percentuale complessiva < 37 settimane (%)	Intervallo di incertezza inferiore del 95%	Intervallo di incertezza superiore del 95%
Estremamente pretermine	< 28 settimane	5.2%	5.1%	5.3%
Molto pretermine	28 - <32 settimane	10.4%	10.3%	10.5%
Moderato o tardivo	32- 36 settimane	84.3%	84.1%	84.5%



Fattori di rischio per la nascita pretermine

Il parto pretermine può essere **spontaneo** o **indotto**.

Fattori di rischio per parto pretermine spontaneo:

- Età maternal e distanza dalla gravidanza precedente (es. Gravidanza in adolescenza, età maternal avanzata, intervallo breve tra le gravidanze);
- Gravidanza multipla (gemellare o multipla con procreazione assistita);
- Infezioni (infezioni delle vie urinary, malaria, HIV, sifilide, vaginosis batterica);
- Patologie corniche materne pre-esistenti (diabete, ipertensione, anemia, asma, patologie della tiroide);
- Nutrizionali (malnutrizione, obesità, deficit di micronutrienti);
- Stile di vita/ rischio lavorativo (fumo, alcolismo, uso di droghe, eccessiva attività fisica o lavorativa);
- Salute psicologica materna (depressione, violenza contro la donna);
- Fattori genetici, storia familiar, incontinenza cervicale

Fattori di rischio per parto pretermine indotto:

- Induzione medica
- Parto cesareo



Segni e sintomi di travaglio pretermine

E' importante per il lettore acquisire familiarità con i segni e sintomi del travaglio pretermine, in particolare se il travaglio è spontaneo.

L'improvviso verificarsi di contrazioni regolari e dolorose di crescente intensità prima delle 37 settimane compiute sono probabilmente dovute ad un travaglio pretermine spontaneo, diversamente rispetto al verificarsi di un periodo anche più lungo di contrazioni irregolari.

Altri sintomi includono dolori simil-mestruali, mal di schiena, senso di pesantezza pelvica, secrezioni vaginali, frequente necessità di urinare, diarrea, perdite ematiche vaginali.

La presenza di sanguinamento vaginale aumenta il rischio di parto pretermine e può suggerire la presenza di infezione intrauterina. Il taglio cesareo per abruption placenta prima delle 37 settimane risulta naturalmente in parto pretermine.



Segni e sintomi di travaglio pretermine

L'accorciamento del collo uterino o la dilatazione confermano l'avvio di un travaglio pretermine spontaneo.

Tuttavia, la sola esplorazione vaginale digitale può non essere sufficiente per escludere il travaglio pretermine, poichè, con la cervice chiusa, è palpabile solo la porzione vaginale della cervice e la dilatazione della cervice interna è difficile da percepire alla palpazione.



Segni e sintomi di travaglio pretermine

In questo contesto, l'ecografia transvaginale (TVUSS) offre delle informazioni aggiuntive quando la cervice è chiusa, oltre a permettere una misura accurata della lunghezza del collo.

Una cervice corta è un fattore di rischio indipendente di travaglio pretermine. Tuttavia, una lunghezza cervicale ridotta può essere dovuta alla dilatazione dell'orifizio uterino interno.

Sono stati condotti alcuni studi sulla lunghezza della cervice in donne con travaglio spontaneo pretermine. Usando il limite di 30–32 mm, la sensibilità era del 81–100% nel predire il parto prima delle 36–37 settimane di età gestazionale e 88–100% prima delle 34–35 settimane.



Segni e sintomi di travaglio pretermine

Un aumento dei globuli bianchi o della proteina C reattiva (PCR) possono essere segno di infezione ma anche di iniziale travaglio, dal momento che la PCR aumenta durante il travaglio, in assenza di altri segni di infezione.

Sono anche segno di travaglio pretermine spontaneo un aumento nelle secrezioni cervico-vaginali della fibronectina fetale (FFN), una glicoproteina presente in elevate concentrazioni nella placenta e nel liquido amniotico, oppure della interleuchina 6 (IL-6) nel liquido amniotico e nelle secrezioni cervicali.



Il divario di sopravvivenza 10:90

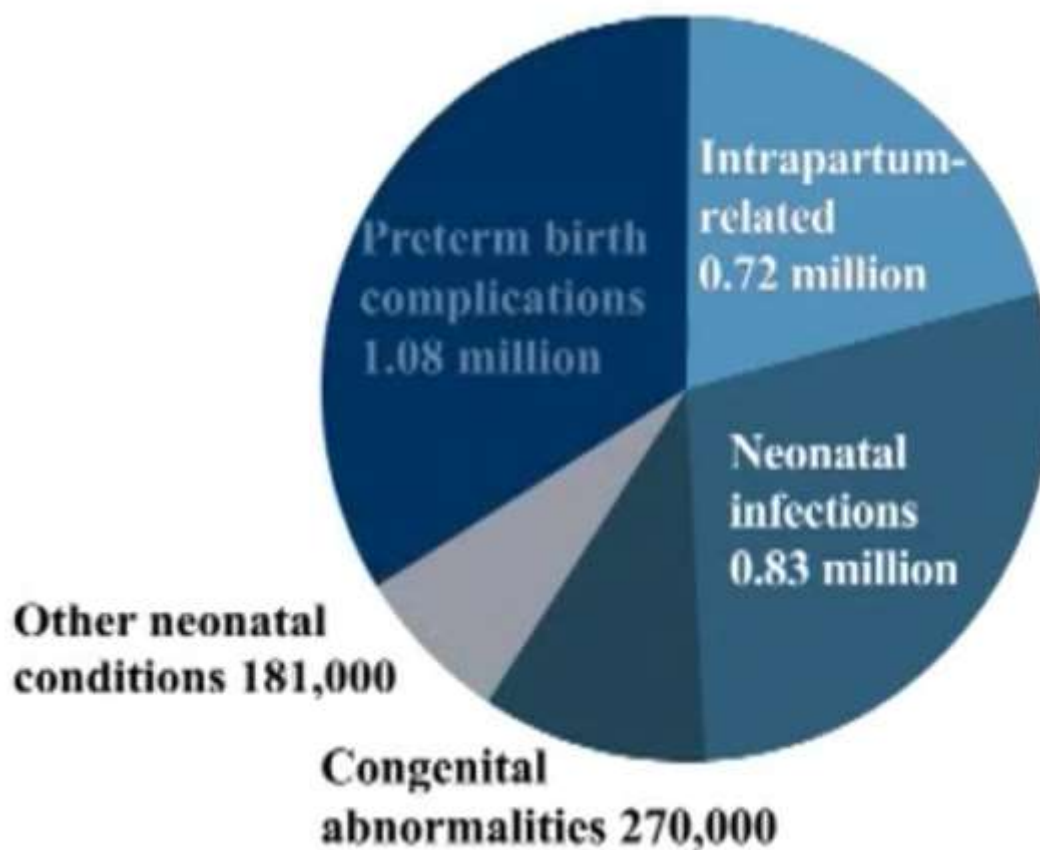
Esistono enormi differenze nella sopravvivenza dei neonati pretermine tra i paesi ricchi ed i paesi in via di sviluppo. Ad esempio, più del 90% dei neonati estremamente pretermine (<28 settimane di età gestazionale) nati nei paesi in via di sviluppo muore entro i primi giorni di vita, mentre meno del 10% dei neonati di pari età gestazionale muore nei paesi ricchi, con un divario di sopravvivenza di 10:90.

Questo si verifica nonostante esistano degli interventi basati sulle prove di efficacia per ridurre la mortalità derivante dalla nascita pretermine. Tali interventi includono nutrizione, mantenimento di adeguata temperatura corporea, pulizia della pelle e del cordone ombelicale, identificazione e trattamento precoce delle infezioni e delle complicanze della nascita pretermine quali la sindrome da distress respiratorio.



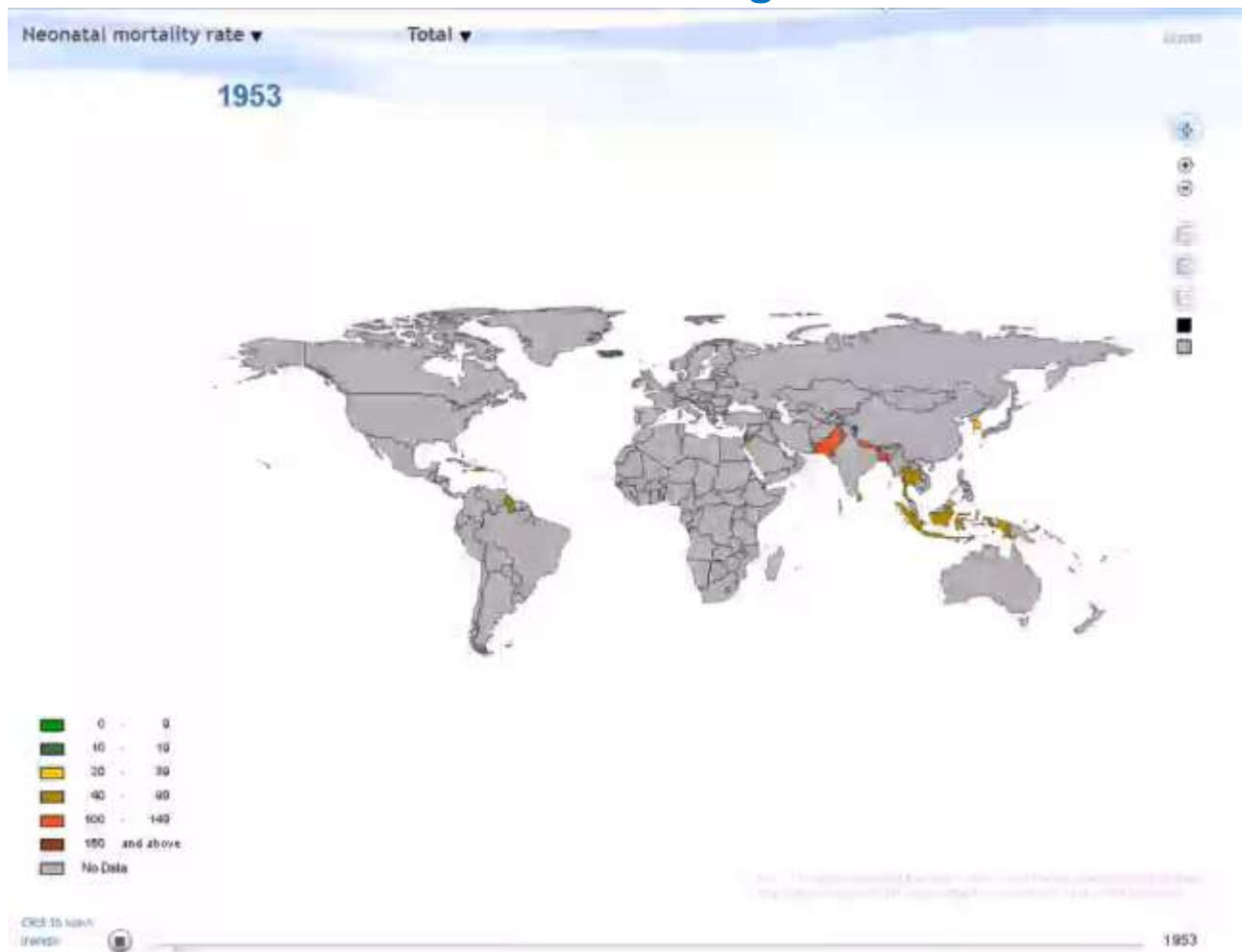
Nascita pretermine vs altre cause di mortalità neonatale

Fare click con il mouse sulla metà inferiore della diapositiva e cliccare sul pulsante “play” che viene visualizzato.





Trend globale nella mortalità neonatale negli anni 1953-2015





Effetti a distanza della nascita pretermine

I neonati che sopravvivono ad una nascita gravemente pretermine sono a rischio di problematiche a lungo termine che includono:

Deficit visivi

- Cecità o miopia severa in caso di retinopatia della prematurità
- Aumentato tasso di ipermetropia e miopia

Deficit uditivi

5 - 10% dei nati estremamente pretermine

Patologia respiratoria cronica della prematurità

- Da una ridotta tolleranza allo sforzo fino alla necessità di ossigeno a domicilio

Problematiche metaboliche e cardiovascolari a distanza

- Ipertensione
- Ridotta funzionalità polmonare
- Incidenza aumentata di asma
- **Deficit di crescita nell'infanzia**
- **Accelerazione dell'incremento ponderale in adolescenza**



Effetti a distanza della nascita pretermine (cont.)

Outcome neurocomportamentale

Disordini dello sviluppo

- Disordini specifici dell'apprendimento, dislessia, ridotto successo accademico

Ritardo di sviluppo da moderato a severo

- Ritardo cognitive moderato/severo
- Ritardo motorio
- Paralisi cerebrale infantile, dipendente dall'età gestazionale e dalla qualità delle cure

Sequela psichiatriche/comportamentali

- Disordine da iperattività/deficit di attenzione
- Aumento di ansia e depressione

Effetti sulle famiglie, economici e sulla società

- Impatto sulla famiglia e sul servizio sanitario
- Psicosociale, economico
- Costi delle cure, in acuto e cronicamente per le sequele
- Rischio di parto pretermine nella prole, anche se variabile in base a fattori di rischio specifici, disabilità, fattori socioeconomici



Obiettivi globali nell'ambito della nutrizione del pretermine e del monitoraggio della crescita

E' necessario un grande impegno per ridurre l'incidenza di parto pretermine e per incrementare le possibilità di sopravvivenza dei neonati pretermine.

Sono di fondamentale importanza approcci nutrizionali basati su prove di efficacia ed altri interventi di salute.

Il monitoraggio della crescita dovrebbe essere individualizzato ed essere un continuum dal concepimento fino all'infanzia ed oltre.

Gli standard di crescita INTERGROWTH-21st permettono di seguire la crescita in maniera continuativa e metodologicamente uniforme dal primo giorno di vita fino all'infanzia, grazie alla loro continuità con gli standard OMS per l'età infantile.



Obiettivi globali nell'ambito della nutrizione del pretermine e del monitoraggio della crescita

A livello globale, i progressi possono essere misurati soltanto standardizzando i processi e lavorando per raggiungere obiettivi definiti. Il progetto **Born Too Soon** presenta un obiettivo nuovo per ridurre le morti neonatali attribuibili a complicanze da nascita pretermine.

- Per i paesi con una attuale mortalità neonatale inferiore a 5 per 1000 nati vivi, l'obiettivo è di eliminare le rimanenti morti prevenibili, concentrandosi su cure accessibili a tutti e sulla qualità delle cure per ridurre al minimo i danni a lungo termine (March of Dimes, 2012).

Fare click con il mouse sulla metà inferiore della diapositiva e cliccare sul pulsante “play” che viene visualizzato, per osservare la mortalità neonatale nel 2010 ed il trend a 5 anni (World Bank Group 2016).

Mortalità neonatale//1000 nati vivi

Country	2010	2015	Trend
San Marino	1	1	

March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.

World Bank Group. Mortality rate, neonatal (per 1,000 live births) Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA Population). Available from:

http://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.NMRT?end=2015&name_desc=true&start=1990



Obiettivi globali nell'ambito della nutrizione del pretermine e del monitoraggio della crescita

Per i paesi con una attuale mortalità neonatale maggiore o uguale a 5 per 1000 nati vivi, l'obiettivo è ridurre la mortalità correlata alla nascita pretermine del 50% tra il 2010 ed il 2025.

Fare click con il mouse sulla metà inferiore della diapositiva e cliccare sul pulsante "play" che viene visualizzato.

Mortalità neonatale/1000 nati vivi

Country	2010	2015	Trend
Angola	53	49	



Obiettivi globali nell'ambito della nutrizione del pretermine e del monitoraggio della crescita

Obiettivi di nutrizione globale per l'anno 2025

Un piano mondiale sulla nutrizione materna e dell'infanzia, promosso dalla World Health Assembly, ha identificato sei aree di intervento:





Determinazione dell'età gestazionale

La determinazione dell'età gestazionale (EG) è parte del monitoraggio della crescita fetale. Il metodo di valutazione più accurato, il “gold standard”, è l'ecografia con misurazione del feto eseguita nel primo trimestre (March of Dimes, 2012).

Nella pratica clinica, questo implica la misurazione della crown–rump length (CRL) fetale o della circonferenza cranica, rispettivamente a < 14 settimane o a ≥ 14 settimane di età gestazionale. Questo è spiegato dal fatto che tra le 9 e le 13 settimane di età gestazionale la crescita lineare stimata dal CRL è rapida e la deviazione standard piccola, quindi l'EG può essere stimata con accuratezza (Papageorghiou AT, 2014).

Quando il feto entra nel secondo e terzo trimestre, il CRL non può più essere utilizzato poiché il feto assume crescendo una posizione curva: pertanto, dopo il primo trimestre viene usata la misura della circonferenza cranica. Tuttavia la variabilità è più ampia, di conseguenza la stima dell'EG risulta meno accurata (Papageorghiou, 2014).

In molte aree dei paesi in via di sviluppo l'accesso all'ecografia nel primo trimestre non è possibile a causa di un accesso tardivo alle strutture sanitarie, alla mancanza di competenza nell'esecuzione dell'esame, alla indisponibilità degli strumenti ecc e di conseguenza la stima dell'EG è basata su metodi meno affidabili quali la data dell'ultima mestruazione, il peso neonatale, l'esame obiettivo neonatale (March of Dimes, 2012).



Determinazione dell'età gestazionale

Method	Accuracy	Details	Availability/feasibility	Limitations
Early ultrasound scan	+/- 5 days if first trimester +/- 7 days after first trimester	Estimation of fetal crown-rump length +/- biparietal diameter / femur length between gestational age 6 – 18 weeks	Ultrasound not always available in low-income settings and rarely done in first trimester	May be less accurate if fetal malformation, severe growth restriction or maternal obesity
Fundal Height	~ +/- 3 weeks	Distance from symphysis pubis to fundus measured with a tape measure	Feasible and low cost	In some studies similar accuracy to LMP Potential use with other variables to estimate GA when no other information available
Last menstrual period	~ +/- 14 days	Women's recall of the date of the first day of her last menstrual period	Most widely used	Lower accuracy in settings with low literacy. Affected by variation in ovulation and also by breastfeeding. Digit preference
Birthweight as a surrogate of gestational age	More sensitive/specific at lower gestational age e.g. <1500 g most babies are preterm		Birthweight measured for around half of the world's births	Requires scales and skill. Digit preference
Newborn examination	~ +/- 13 days for Dubowitz, higher range for all others	Validated scores using external +/- neurological examination of the newborn e.g. Parkin, Finnstrom, Ballard and Dubowitz scores	Mainly specialist use so far. More accurate with neurological criteria which require considerable skill. Potential wider use for simpler scoring systems	Accuracy dependant on complexity of score and skill of examiner. Training and ongoing quality control required to maintain accuracy
Best obstetric estimate	Around +/- 10 days (between ultrasound and newborn examination)	Uses an algorithm to estimate gestational age based on best information available	Commonly used in high-income settings	Various algorithms in use, not standardized

Adapted from Parker, Lawn and Stanton (unpublished Master's thesis)



Determinazione dell'età gestazionale – Gli standard internazionali INTERGROWTH-21st

Crown-Rump Length (CRL)

Il progetto INTERGROWTH-21st, attraverso il Fetal Growth Longitudinal Study, uno studio multicentrico condotto in otto paesi del mondo, ha prodotto per la prima volta degli standard internazionali prescrittivi per le misure fetali nel primo trimestre e per la datazione ecografica usando la misurazione del CRL.

Come risultato, l'EG può essere stimata da misurazioni di un CRL tra i 15mm ed i 95 mm tramite due equazioni nelle quali il CRL è espresso in **mm** e l'età gestazionale in **giorni**:

$$\text{EG} = 40.9041 + (3.21585 \times \text{CRL}^{0.5}) + (0.348956 \times \text{CRL});$$
$$\text{DS dell'EG} = 2.39102 + (0.0193474 \times \text{CRL}).$$

Allo stesso modo, per EG tra 58 e 105 giorni, sempre con EG espressa in **giorni** e CRL in **mm**:

$$\text{CRL medio} = -50.6562 + (0.815118 \times \text{EG}) + (0.00535302 \times \text{EG}^2);$$
$$\text{DS del CRL} = -2.21626 + (0.0984894 \times \text{EG}).$$

Questi standard complementano gli esistenti standard OMS per la crescita del bambino.



Determinazione dell'età gestazionale – Gli standard internazionali INTERGROWTH-21st

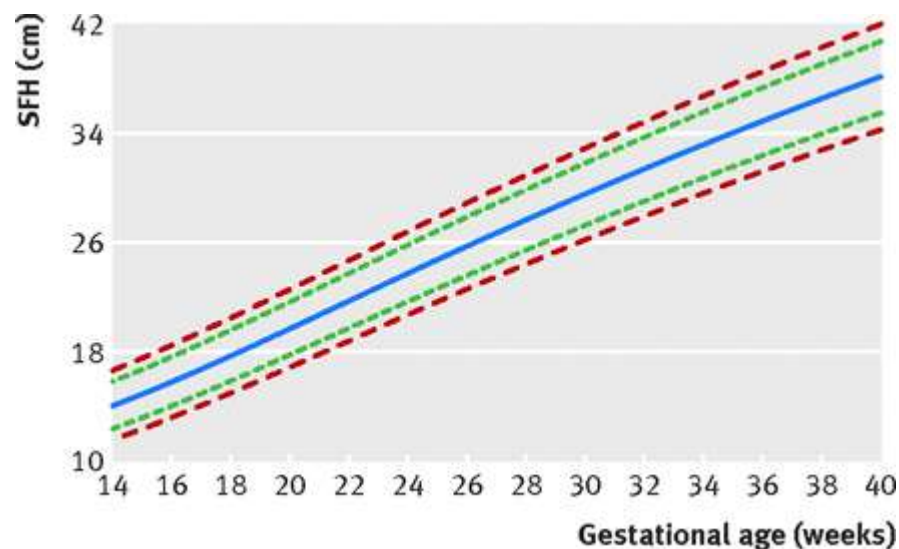
Distanza sinfisi – fondo (SFH)

Nei paesi in via di sviluppo, dove vi è limitata disponibilità di ecografi e di ecografisti specializzati, o dove le donne si recano al primo controllo dopo il primo trimestre, la misurazione della distanza sinfisi-fondo è un mezzo di screening di primo livello semplice e non costoso.

Il Fetal Growth Longitudinal Study ha prodotto i primi standard prescrittivi internazionali per misurare la distanza sinfisi-fondo, da utilizzare come screening di primo livello per identificare anomalie della crescita fetale.

Stima dell'EG con la distanza sinfisi-fondo:

$$\text{EG (settimane esatte)} = 6.585838 - 2.7072585 \times (\text{SFH}0.5) + 1.295291 \times (\text{SFH})$$



Standard internazionali della distanza sinfisi-fondo per utilizzo clinico. Le linee indicano, dal basso, il 3°, 10°, 50°, 90° e 97° centile. Una versione stampabile della carta è disponibile nell'appendice oppure sul sito web <https://intergrowth21.tghn.org/> nella sezione "INTERGROWTH Standards & Tools")



Valutazione iniziale del neonato pretermine

Valutazione antropometrica

Dopo aver stabilito l'età gestazionale alla nascita, vengono misurati peso, lunghezza e circonferenza cranica.

Gli strumenti e le tecniche di misurazione sono descritte nel modulo [Valutazione antropometrica neonatale](#) ([Assessing newborn size by anthropometry](#)). Un manuale di antropometria neonatale è anche scaricabile [dal sito Web di INTERGROWTH](#).

Le misure antropometriche possono quindi essere paragonate con gli standard usando gli **Standard di crescita postnatale per il neonato pretermine, centili e z-scores INTERGROWTH-21st**. Carte per la circonferenza cranica, la lunghezza ed il peso per i maschi e femmine: clicca [qui](#). Carte per i neonati < 32 settimane di EG: clicca [qui](#).

Uno [strumento](#) online, così come le applicazioni installabili di Windows e Apple IOS [disponibili qui](#) consentono di inserire i dati manualmente in modo che la taglia dei singoli neonati può essere paragonata e tracciata graficamente in relazione ai riferimenti internazionali.



Valutazione iniziale del neonato pretermine

Valutazione antropometrica: fare click con il mouse sul pulsante “play” per guardare il video





Valutazione iniziale del neonato pretermine

INTERGROWTH-21st Newborn Size Application Tool

Qui è presentata [l'applicazione online](#) per il calcolo dei centili e z-scores per il peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita. Ad esempio, un neonato maschio di 26 settimane di EG, con un peso di 850 grammi, lunghezza di 36 cm e CC di 25 cm apparirà plottato sugli standard nel seguente modo (fare click con il mouse per visualizzare la dimostrazione di uso dell'app).

The screenshot shows the 'Manual Entry' section of the application. It includes a navigation bar with 'Home' and 'Manual Entry' buttons. The main form has the following fields:

- Newborn Sex:** Radio buttons for 'Boy' (selected) and 'Girl'.
- Gestational age (weeks + days):** A grid of buttons for weeks 24-42 and days 0-6. Week 24 and day 0 are selected.
- Length (cm):** A text input field with an 'Enter length' button.
- Weight (kg):** A text input field with an 'Enter weight' button.
- Head circumference (cm):** A text input field with an 'Enter head c...' button.
- Compare to standards:** An orange button at the bottom.



Raccomandazioni OMS per migliorare gli esiti a distanza del neonato pretermine

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sviluppato delle raccomandazioni con l'obiettivo di migliorare gli esiti a distanza dei nati pretermine. Esse comprendono raccomandazioni per la cura del neonato ma anche della madre, quando si profila un parto pretermine non evitabile.

Interventi neonatali

Kangaroo mother care (KMC) è una procedura che prevede il contatto pelle-pelle precoce, continuo e prolungato tra madre e neonato e, idealmente, allattamento al seno esclusivo o comunque con latte materno. E' raccomandato come pratica di routine per i neonati che pesano meno di 2000 grammi alla nascita e dovrebbe essere favorita con:

- Inizio della KMC appena il neonato è stabile clinicamente (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata)
- KMC continuativa per quanto possibile (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata)
- KMC intermittente, se non è possibile praticarla in maniera continuativa (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata)



Raccomandazioni OMS per migliorare gli esiti a distanza del neonato pretermine

Interventi neonatali (continua)

Kangaroo mother care (KMC)

Neonati instabili sotto i 2000 grammi alla nascita che non possono ricevere la KMC dovrebbero essere tenuti sotto calore radiante o in incubatrice (raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa).

Non vi è evidenza a supporto dell'uso routinario di coperte in plastica per riscaldare il neonato alla nascita, tuttavia esse possono essere usate durante la stabilizzazione ed il trasporto per prevenire l'ipotermia (raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa)

Continuous positive airway pressure (CPAP) è raccomandata per i neonati pretermine con sindrome da distress respiratorio e dovrebbe essere iniziata appena viene posta diagnosi di distress.



Raccomandazioni OMS per migliorare gli esiti a distanza del neonato pretermine

Interventi neonatali (continua)

Somministrazione di surfattante

- Nelle strutture dove sono disponibili intubazione, ventilatori, analizzatori dei gas ematici ed adeguata assistenza infermieristica è raccomandato l'uso di surfattante (di derivazione animale o sintetico) ai neonati con sindrome da distress respiratorio (RDS). Il surfattante non dovrebbe essere usato in maniera profilattica prima dell'insorgenza dei segni di distress.
- Nei neonati pretermine intubati con RDS il surfattante dovrebbe essere somministrato precocemente (entro 2 ore dalla nascita) piuttosto che al peggioramento dei segni di distress come rescue therapy (terapia di salvataggio).

Ossigeno terapia

- I nati pretermine di EG \leq 32 settimane dovrebbero iniziare l'ossigenoterapia con il 30% e non il 100% ossigeno (raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa).
- L'uso di concentrazioni di ossigeno progressivamente più elevate solo se la frequenza cardiaca permane al di sotto dei 60 bpm dopo 30 secondi di adeguata ventilazione con il 30% di ossigeno. (raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa).
- La concentrazione di ossigeno dovrebbe essere guidata dalla saturazione, misurata dopo i primi atti rianimatori. Prima dell'inizio del monitoraggio della saturazione altri segni, quali la cianosi, possono essere osservati.



Raccomandazioni OMS per migliorare gli esiti a distanza del neonato pretermine

Interventi sulla madre

Corticosteroidi prenatali

- La terapia corticosteroidica prenatale è raccomandata per le donne a rischio di parto pretermine tra le 24 e le 34 settimane di EG, in presenza delle seguenti condizioni:
 - accurata determinazione dell'età gestazionale
 - il parto pretermine è considerato imminente
 - non vi sono segni di infezione materna
 - vi è disponibilità di assistenza al parto ed al nato pretermine
 - il neonato pretermine può ricevere cure adeguate se necessarie (rianimazione, stabilizzazione termica, supporto nutrizionale, trattamento delle infezioni e somministrazione sicura di ossigeno)
- Per le donne eleggibili per il trattamento, la terapia corticosteroidica prenatale dovrebbe essere iniziata quando il parto è previsto entro i sette giorni successivi all'inizio della terapia, incluse anche le 24 ore precedenti. (raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa).



Raccomandazioni OMS per migliorare gli esiti a distanza del neonato pretermine

Interventi sulla madre (continua)

La terapia corticosteroidica prenatale è raccomandata nelle donne:

- A rischio di parto pretermine, in corso di gravidanza singola o multipla (raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa).
- Con ipertensione gestazionale e a rischio di parto pretermine imminente.
- A rischio di parto pretermine imminente e con feto con restrizione di crescita intrauterina (raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa).
- Con diabete pregravidico o gestazionale e a rischio di parto pretermine imminente. In queste donne è necessario intervenire per mantenere ottimale il controllo della glicemia (raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa).

La terapia corticosteroidica prenatale **NON** è raccomandata nelle donne

- Con parto cesareo programmato pretermine tardivo (34–36+6 settimane). (Raccomandazione non forte e basata su evidenze di qualità molto bassa per gli esiti materni e neonatali).



Raccomandazioni OMS per migliorare gli esiti a distanza del neonato pretermine

Interventi sulla madre (continua)

Uso di corticosteroidi prenatali in donne gravide con sepsi

- I risultati di revisioni sistematiche e meta-analisi (Amiya et al., 2016; Been et al., 2011 and Roberts et al., 2017) hanno mostrato come l'uso di corticosteroidi prenatali riduca la mortalità neonatale nei nati da donne con pPROM e da donne a rischio di imminente parto pretermine con corionamniotite. La qualità delle review Cochrane citate è di grado moderato. Tuttavia, dal momento che la maggior parte della letteratura proviene da paesi ricchi e strutture ospedaliere avanzate, questi benefici potrebbero non essere riscontrati nei paesi in via di sviluppo, dove i tassi di infezione sono alti.
- L'OMS raccomanda l'uso di corticosteroidi prenatali nelle donne con pPROM ma senza segni clinici di infezione (raccomandazione forte basata su evidenza di qualità moderata per gli outcome neonatali e e bassa per gli outcome materni)
- L'OMS NON raccomanda l'uso di corticosteroidi prenatali nelle donne con corionamniotite che hanno probabilità di partorire pretermine, poichè l'equilibrio tra rischi e benefici dipende dal contesto. (raccomandazione condizionale, basata su evidenza di qualità molto bassa)
- Di conseguenza, in base al contesto in cui si opera, i clinici dovrebbero valutare il rapporto tra rischi e benefici dell'uso di corticosteroidi in casi di infezioni materne.

Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2016 Feb 3;11(2):e0147604.

Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJI. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. BJOG. 2011 Jan;118(2):113-22.

Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In: The Cochrane Library. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 Mar 21.

WHO. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. World Health Organization, 2015.



Raccomandazioni OMS per migliorare gli esiti a distanza del neonato pretermine

Interventi sulla madre (continua)

Terapia corticosteroidica prenatale

- Quando il parto pretermine è imminente, i corticosteroidi di scelta sono o il desametasone i.m. o il betametasone i.m. (totale 24 mg in due dosi) (Raccomandazione forte basata su evidenza di bassa qualità)
- Si può ripetere un ciclo di corticosteroidi se il parto pretermine non avviene nei 7 giorni successivi al ciclo iniziale, ma vi è un alto rischio di parto pretermine nei 7 giorni a seguire. (raccomandazione debole basata su evidenza di qualità moderata per gli outcome neonatali e bassa per gli outcome materni)



Raccomandazioni OMS per migliorare gli esiti a distanza del neonato pretermine

Interventi sulla madre (continua)

Tocolisi per fermare il travaglio pretermine e migliorare gli esiti neonatali

- Terapie tocolitiche, in acuto e di mantenimento, non sono raccomandate nelle donne a rischio di parto pretermine imminente allo scopo di migliorare gli esiti neonatali (raccomandazione debole basata su evidenza di qualità molto bassa)

Solfato di magnesio per la protezione del feto dalle complicanze neurologiche

- L'uso di solfato di magnesio è raccomandato nelle donne con rischio di parto pretermine imminente prima delle 32 settimane di età gestazionale, per la prevenzione della paralisi cerebrale. (raccomandazione forte basata su evidenza di qualità moderata)



Raccomandazioni OMS per migliorare gli esiti a distanza del neonato pretermine

Interventi sulla madre (continua)

Antibiotici per le donne in travaglio pretermine (con e senza pPROM)

- La somministrazione routinaria di antibiotici **non** è raccomandata per le donne in travaglio pretermine con membrane integre e senza segni clinici di infezione. (raccomandazione forte basata su evidenza di qualità moderata)
- La somministrazione di antibiotici **è** raccomandata per le donne con pPROM (raccomandazione forte basata su evidenza di qualità moderata)
- L'eritromicina **è** raccomandata come antibiotico di scelta nella profilassi di donne con pPROM (raccomandazione debole basata su evidenza di qualità moderata)

Tipo di parto ottimale in caso di travaglio pretermine inarrestabile

- Il parto cesareo non è raccomandato come pratica di routine per migliorare gli esiti neonatali, indipendentemente dalla presentazione fetale cefalica o podalica. (raccomandazione debole basata su evidenza di qualità molto bassa)



Il modulo è terminato. Il partecipante dovrebbe essere in grado di:

- Definire le varie categorie di parto pretermine e basso peso alla nascita.
- Conoscere il rischio globale di parto pretermine e calcolarne l'incidenza.
- Identificare I fattori di rischio di parto pretermine.
- Elencare le conseguenze a lungo termine della nascita pretermine.
- Conoscere gli obiettivi globali per la riduzione delle morti correlate alla nascita pretermine e quelli del progetto Global Nutrition 2025.
- Conoscere i vari metodi per la stima dell'età gestazionale in gravidanza, con i loro limiti e punti di forza.
- Stabilire l'età gestazionale dal CRL e dalla misura della distanza sinfisi-fondo usando I rispettivi standard internazionali INTERGROWTH-21st.
- Effettuare una valutazione antropometrica del neonatopretermine.
- Utilizzare gli standard di crescita postnatale INTERGROWTH-21st per I neonati pretermine ed il INTERGROWTH-21st Newborn Size Application Tool.
- Conoscere le raccomandazioni OMS sulle seguenti procedure relative alla nascita pretermine: Kangaroo mother care, CPAP, somministrazione di surfattante, ossigeno terapia, somministrazione di corticosteroidi prenatali, tocolisi in corso travaglio pretermine e somministrazione di solfato di magnesio.



Bibliografia

- Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2016 Feb 3;11(2):e0147604. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0147604>
- Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJI. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. BJOG. 2011 Jan;118(2):113-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02751.x>
- Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, Casey PH, McCormick MC. Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. J Pediatr. 2013;163(6):1564-9.e2. Epub 2013/07/30. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.032.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- Engle WA, Newborn AAoPCoFa. Age terminology during the perinatal period. Pediatrics. 2004;114(5):1362-4. doi: 10.1542/peds.2004-1915.
- Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, Culhane J, Barros F, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Knight HE, Villar J. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am J Obstet Gynecol. 2012 Feb;206(2):113-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.865>
- Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE, Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. Reprod Health. 2013;10 Suppl 1:S1. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S1>
- Intergrowth 21st Video. YouTube; 2016 Sep 27. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=bWJkDmZ6qPc>
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 2016;388(10063):3027-35. Epub 2016/11/11. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
- March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
- Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. Acta Paediatr. 2015;104(10):974-86. doi: 10.1111/apa.13128.



Bibliografia

- Papageorgiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, Lambert A, Carvalho M, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Bhutta ZA, Villar J. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown–rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Dec;44(6):641-8. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.13448>
- Papageorgiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, Hirst J, Silveira MF da, Lambert A, Carvalho M, Jaffer YA, Altman DG, Noble JA, Bertino E, Purwar M, Pang R, Ismail LC, Victora C, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J. International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries. *BMJ.* 2016 Nov 7;355:i5662. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5662>
- Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, Griffin I, Anderson D, Hay WW, et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):648S-78S. Epub 2016/01/20. doi: 10.3945/ajcn.115.117309.
- Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In: *The Cochrane Library.* John Wiley & Sons, Ltd; 2017 Mar 21. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
- Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, Kramer M, Culhane JF, Barros FC, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Goldenberg RL. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2012 Feb 1;206(2):119-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.866>
- Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health.* 2015;3(11):e681-91. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1.
- WHO. Global Nutrition Targets 2025: Policy brief series. Geneva: World Health Organization, 2014. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_overview/en/
- WHO. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. World Health Organization, 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183037/1/9789241508988_eng.pdf
- World Bank Group. Mortality rate, neonatal (per 1,000 live births) Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA Population Available from: http://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.NMRT?end=2015&name_desc=true&start=1990