

## GRAVIDANZA PROTRATTA (POST-TERM).

### INTRODUZIONE.

Viene definita a termine la gravidanza tra 37 e 41 settimane compiute. Circa l'80 % delle nascite avviene in questo arco di tempo laddove il 10 % avviene prima di tale epoca ed il restante 10 % delle gestazioni prosegue oltre tale età gestazionale. Questo ultimo gruppo di gravidanze viene definito come protratte, "post-term" nella letteratura anglosassone. Sulla base del criterio cronologico quindi la definizione di gravidanza protratta va riservato a quelle che si protraggono oltre la 42° settimana (294 o più giorni) dalla data di inizio dell'ultima mestruazione (1).

Ove non venga applicata la induzione sistematica a 41 settimane ma solo in caso di complicazioni materne e/o fetali e disponendo della datazione ultrasonora della età gestazionale (EG) il 7 % delle gravidanze supera i 294 giorni e l' 1.4 % i 301 (2).

Tale protrazione viene ritenuta come condizione di aumentato rischio di mortalità e morbilità perinatali. Proprio sulla base di questo assunto di recente è stata proposta una definizione "funzionale" della gravidanza protratta prendendo in considerazione la frequenza di mortalità fetale e neonatale per ogni giorno di gravidanza dalla 37° alla 44° settimana di gravidanza (259-308 giorni). Gli Autori concludono che sulla base di questi elementi si dovrebbe definire post-term la gravidanza a 40 settimane + 3 giorni (3). La proposta è senz'altro provocatoria ma gli Autori stessi concludono che le implicazioni cliniche di una simile definizione devono essere ancora determinate. Infatti il 40.9 % delle gravidanze, nella loro casistica, aveva raggiunto le 40 settimane + 3 giorni. Va anche sottolineato che il loro studio si basa sul Registro delle Nascite Svedese dal Gennaio 1987 al Dicembre 1996. Un arco di tempo che è stato caratterizzato da significativi miglioramenti nella semeiotica fetale strumentale.

Tale osservazione è rilevante poiché più di recente non sono state rilevate significative differenze in termini di esito perinatale tra gravidanze a termine o post-termine se non gravate da complicazioni fetali e/o materne (IUGR, ipertensione, diabete, etc).

Comunque ai fini di una necessaria chiarezza in questo documento ci si riferirà solo alla definizione accettata e cioè durata della gestazione superiore a 42 settimane (294 giorni).

Molti dei casi definiti come post-termine sulla base del dato cronologico del giorno d'inizio dell'ultimo flusso mestruale in effetti non lo sono una volta che sia stata verificata ed eventualmente corretta l'età gestazionale sulla base della biometria ultrasonora in epoca precoce della gravidanza.

La causa della effettiva protrazione della gravidanza è generalmente sconosciuta. In alcuni casi questa protrazione può associarsi a condizioni fetali (anencefalia) o placentari (deficit di sulfatasi).

Sono stati ipotizzati anche fattori genetici (4) o legati al sesso fetale (5).

Scopo di questo documento è di offrire un quadro aggiornato su questo complesso problema clinico e di fornire raccomandazioni relative alla diagnostica ed al trattamento della gravidanza protratta nonché alle possibilità di prevenzione primaria e secondaria sulla base delle evidenze disponibili in letterature catalogate secondo i criteri della FISM del 1996 e suddivise, secondo gli stessi criteri, per grado. Per completezza e visto il largo uso fatto nella letteratura anglosassone dei criteri stabiliti dall'ACOG anche questi verranno riportati..

A tal fine è stata interrogata Medline dal 1996, prendendo anche in considerazione pubblicazioni antecedenti di rilevanza clinica.

## DIAGNOSI.

Come già detto considerando gravidanza oltre il termine quella a 42 settimane compiute la diagnosi è in apparenza molto semplice applicando la regola di Naegele. In pratica però un numero significativo di gravidanze, pur in presenza di cicli mestruali regolari, presentano una EG reale diversa da quanto desumibile sulla base della data di inizio dell'ultima mestruazione. L'introduzione nella pratica clinica della biometria fetale ultrasonora ha consentito una datazione più precisa della EG.

Infatti questa metodica è da considerarsi il miglior metodo per stabilire la EG (6). L'accuratezza della metodica è diversa a seconda della EG nella quale viene applicata. La misurazione della lunghezza cranio-caudale (CRL) eseguita tra 7 e 11 settimane ha una accuratezza di +/- 3-4 giorni nel 95 % dei casi. La misura del diametro biparietale (BPD) valutata tra 12 e 16 settimane ha anch'essa una accuratezza di +/- 3-4 giorni nel 95 % dei casi. In tal caso quindi è legittimo correggere la EG qualora la differenza tra EG ecografica e EG cronologica superi i 5-7 giorni. In fasi più avanzate della gravidanza, diminuendo la accuratezza della stima ecografica, si ritiene inopportuna una ridatazione della gravidanza.

L'utilizzo della datazione ecografia della EG ha contribuito a ridurre in modo significativo la riferita incidenza di gravidanze oltre il termine (7).

L'uso uniforme di una definizione e diagnosi precisa di gravidanza oltre termine dovrebbe essere requisito fondamentale per valutare gli esiti clinici. Malauguratamente ciò non è. Crowley (8) in 10 studi considerati riporta 6 differenti definizioni usate dagli Autori:

in 2 studi essa è 287 giorni dopo l'ultimo flusso;

in uno tra 290 e 297 giorni;

in uno tra 292 e 294 giorni;

in uno è 293 giorni;

in uno tra 287 e 301 giorni;

solamente in 4 la definizione è quella indicata dall'ACOG e cioè 294 giorni o più.

E' facile comprendere che questa difformità nella diagnosi o definizione non facilita certo la valutazione dei risultati clinici.

La diagnosi precisa andrebbe basata sulla stima ecografica.

## COMPLICAZIONI.

### A. FETALI

Le possibili complicazioni fetali usualmente riferite in letteratura in caso di gravidanza post-termine sarebbero da ascrivere a presunti fenomeni di senescenza placentare tali da condurre ad una insufficienza della stessa responsabile di ipossiemia fetale e conseguente esito perinatale sfavorevole, principalmente morte endouterina fetale.

Queste osservazioni si basano tutte sull'esame di registri delle nascite (3,9,10,11,). Questi studi retrospettivi hanno in comune delle grandi limitazioni. Si riferiscono a periodi storici abbastanza distanti: 1982-1991 (9), 1989-1991 (10), 1978-1993 (11), 1987-1996 (3). Un altro grande limite di questo tipo di studi è che vengono prese in considerazione solo le EG e non vengono considerate le eventuali complicazioni fetali e/o materne, le modalità del parto (spontaneo, indotto, cesareo) né, tranne che in un caso (11), riferiti i pesi neonatali. Però anche in questo lavoro nella valutazione delle cause di morte nei singoli casi il peso alla nascita e l'eventuale restrizione della crescita non viene considerato.

Questo aspetto oggi è invece della massima importanza in quanto numerosi studi di coorte di recente pubblicazione hanno indicato come l'esito perinatale sfavorevole nelle gravidanze protratte sia frequentemente associato a peso alla nascita piccolo per l'EG possibile indicatore di restrizione della crescita fetale (12,13,14,15,16). In particolare nello studio di Campbell (12) basato anch'esso sul Registro delle Nascite in Norvegia (1978-1987), dove però il peso alla nascita insieme ad altre complicazioni materne viene preso in attenta considerazione, si conclude che una volta che tutti questi fattori siano valutati vi è debole evidenza che la nascita post-termine di per sé abbia un impatto avverso sulla mortalità perinatale in assenza di complicazioni.

In sostanza si deve notare che questi di studi indicano solo "ciò" che è successo ma senza specificare in molti casi il **come** e il **perché**.

Inoltre il presupposto della senescenza placentare e della conseguente "insufficienza" di quest'organo come responsabile dell'eventuale esito avverso deve essere profondamente rivisto.

In primo luogo va ricordato che una delle complicazioni materne e/o neonatali è rappresentata dalla macrosomia. Infatti in caso di gravidanza oltre il termine non complicata da altri fattori la crescita

fetale continua, a testimoniare in modo inequivocabile che il trasporto di nutrienti dalla madre al feto è mantenuto, al contrario di quanto accade in caso di restrizione della crescita fetale.

Inoltre studi recenti hanno documentato che la emodinamica feto-placentare non si modifica nelle gravidanze oltre il termine, non complicate, in modo da indicare segni di insufficienza placentare (vasculopatia) potenzialmente responsabile di ipossiemia fetale (17,18). La variabilità della frequenza cardiaca fetale valutata con sistema computerizzato ha dimostrato un trend significativo di riduzione dalla 41° alla 43° settimana. Tale fenomeno è da ritenersi fisiologico come probabile espressione di maturazione fetale (19).

Un altro recente lavoro ha documentato che non vi è aumento di emazie nucleate nel sangue cordonale (espressione precisa di ipossiemia fetale cronica) nei casi di gravidanza protratta in assenza di complicazioni specifiche della gravidanza (20).

In sostanza non esiste evidenza che il riferito aumento di esito perinatale avverso nelle gravidanze oltre il termine sia dovuto alla protrazione della gravidanza di per sé ma che non sia piuttosto dovuto a complicazioni materne e/o fetali.

## B. NEONATALI.

Viene riferito in letteratura un aumento della mortalità e morbilità neonatale nelle gravidanze post-termine (3,9,11). Per quanto riguarda le complicazioni neonatali quelle più frequentemente indicate sono: distress fetale in travaglio, aspirazione di meconio, basso indice di Apgar, acidemia, ricovero in Terapia Intensiva Neonatale. Inoltre viene anche riferito un aumento di distocie di spalla, travaglio disfunzionale e traumi neonatali, dovuti principalmente alla maggiore frequenza di macrosomia nelle gravidanze post-termine, non complicate.

Per quanto riguarda gli altri aspetti nuovamente il fattore restrizione della crescita fetale non viene considerato. Gli studi che hanno considerato questo aspetto (12,14,15) indicano chiaramente che la restrizione di crescita o il fatto di essere piccoli per età gestazionale è l'elemento che condiziona l'esito neonate avverso e non la gravidanza post-termine per sé. Ciò appare in accordo con i lavori scientifici che indicano che il 52 % delle morti intrauterine "improvvisi e non spiegabili" sono associate a restrizione della crescita fetale (21) e che il 10 % delle morti perinatali è conseguenza del mancato riconoscimento dell'IUGR (22).

Anche per quanto riguarda la paralisi cerebrale vi è consenso che la gravidanza post-termine per sé è meno importante come fattore causale rispetto ad altre condizioni fetali (SGA) o materne (23).

In conclusione anche per quanto riguarda la mortalità e morbilità neonatale non vi è consenso e manca evidenza che la protrazione della gravidanza sia da sola responsabile delle complicazioni.

Fanno eccezione le complicanze neonatali legate all'aumentata frequenza di travagli disfunzionali e parti distocici che sono oggettivamente conseguenza della macrosomia (peso neonatale superiore 4500 grammi) osservabile nel 5.7 % dei casi nella gravidanza post-termine (11).

#### C. MATERNE.

Le complicazioni materne ed il loro relativo aumento nella gravidanza posttermine sono principalmente: aumento dei parti cesarei e aumento dei traumi del canale da parto. Tutte queste situazioni sono anch'esse legate alla aumentata frequenza di macrosomia.

Non va sottaciuta l'ansia che può colpire le gestanti che superano di molto la data attesa del parto.

Anche questo aspetto è controverso. Da alcuni viene riportato un significativo aumento di ansietà tra le gestanti che si trovano oltre il termine (24) mentre altri riportano che il 51 % delle gestanti oltre il termine non ritiene la situazione come anormale e preferisce attendere l'inizio spontaneo del travaglio di parto (25).

#### TRATTAMENTO CLINICO.

Considerato che la protrazione della gravidanza oltre i 294 giorni è di per sé ritenuta una condizione di aumentato rischio feto neonatale, anche se questo criterio non è uniformemente condiviso, vanno comunque considerate due possibili modalità di trattamento. .

1. La prevenzione della protrazione della gravidanza oltre tale limite;
2. La condotta clinica da applicare ove la gravidanza abbia superato tale limite temporale.

#### PREVENZIONE.

Il metodo più largamente impiegato per impedire la protrazione della gravidanza è rappresentato dalla induzione farmacologia.

Poiché le caratteristiche della cervice condizionano il successo della induzione, in caso di cervice non favorevole ("unfavourable cervix" della letteratura anglosassone) la valutazione della stessa riveste significato nel predire l'outcome. Il metodo più largamente usato di basa sullo score di Bishop in cui le caratteristiche della cervice rappresentano 4 elementi su 5 (26). Uno score di 4 o meno è ritenuto come inadatto alla induzione (27). La misurazione della lunghezza della cervice con ecografia transvaginale è stata anche indicata come metodo in condizione di predire la probabilità di Parto Cesareo per mancanza di progressione in seguito ad induzione (28). Di conseguenza sono stati proposti trattamenti, indicati come "preinduzione" aventi come scopo il miglioramento delle caratteristiche della cervice prima della induzione al fine di migliorare le possibilità di successo

Di seguito sono sinteticamente indicate le caratteristiche tecniche delle 2 procedure.

#### TECNICHE DI PREINDUZIONE E INDUZIONE.

## 1. METODI CONVENZIONALI DI PREINDUZIONE

- Farmacologici:
  - o Dinoprostone
  - o Misoprostolo
- Non farmacologici
  - o Metodi meccanici di dilatazione cervicale

Dinoprostone (PGE<sub>2</sub>) (29-33). E' disponibile come gel intracervicale o vaginale e come dispositivo vaginale a rilascio lento. Tutte le formulazioni, comparate con placebo o con nessun trattamento, hanno dimostrato di essere efficaci nella maturazione cervicale, di ridurre l'uso di ossitocina e di ridurre la probabilita' di non partorire in 24 ore. Il dispositivo vaginale sembra essere piu' efficace nel promuovere la maturazione cervicale e l'inizio delle contrazioni uterine in gravide a termine con basso indice di Bishop. L'effetto collaterale piu' importante e' rappresentato dall'insorgenza di ipercontrattilita' e ipertono del miometrio. Il tipo di monitoraggio cardiocografico ottimale (continuo o intermittente) non e' codificato. E' comunque prudente eseguire un periodo di monitoraggio che preceda e segua la somministrazione.

Misoprostolo (PGE<sub>1</sub>) (34-37). Rispetto ad altri metodi di induzione sono segnalati: un minore intervallo induzione-parto, un tasso di TC inferiore e una percentuale maggiore di ipercontrattilita' uterina senza peggioramento dell'outcome neonatale. Tra i vantaggi ci sono il basso costo, la conservazione a temperatura ambiente e la possibile somministrazione orale, oltre che vaginale.

Metodi meccanici (38). Tali metodi (catetere di Foley con o senza soluzione salina extra-amniotica, dilatatori igroscopici naturali o sintetici) determinano dilatazione del canale cervicale mediante pressione meccanica e produzione endogena di prostaglandine. I vantaggi sono rappresentati da basso costo, ridotta incidenza di effetti collaterali come ipercontrattilita' uterina e facile reversibilita'.

## 2. METODI CONVENZIONALI DI INDUZIONE

- Farmacologici:
  - o Ossitocina
  - o Prostaglandine
- Non farmacologici
  - o Scollamento delle membrane amniotiche
  - o Amniorexi
  - o Stimolazione del capezzolo materno

Ossitocina (39). Octapeptide in grado di stimolare contrazioni uterine simili a quelle del travaglio fisiologico. La somministrazione endovenosa prevede l'allettamento e uno stretto monitoraggio

CTG. L'associazione con l'amniotomia e' caratterizzata da un maggior tasso di parti entro 12-24 ore e una minore incidenza di TC rispetto all'amniotomia da sola. Il piu' importante effetto collaterale e' rappresentato dall'insorgenza di ipercontrattilita' uterina.

Prostaglandine (40). Rispetto all'ossitocina, la somministrazione di prostaglandine per l'induzione del travaglio riduce l'incidenza di parto operativo e fallimento dell'induzione, a fronte di un tasso maggiore di effetti collaterali gastro-intestinali, di ipertensione e ipercontrattilita' uterina.

Scollamento delle membrane (41). Prevede la separazione digitale delle membrane dal segmento uterino inferiore a partire da 38 settimane, con conseguente incremento della produzione di PGF2 $\alpha$  da parte dei tessuti corio-deciduali. Il successo e' dimostrato in termini di aumento dei parti in 2-7 giorni, riduzione dell'uso di ossitocina, riduzione dell'intervallo induzione-parto e soddisfazione da parte della paziente. Rispetto ad altri metodi di induzione non sono dimostrati miglioramenti in termini di outcome materno o neonatale.

Amniorexi (42). La rottura artificiale delle membrane amnio-coriali determina localmente la produzione di prostaglandine. I rischi associati comprendono prolasso o compressione del funicolo, infezione materna o neonatale, anomalie del CTG ed emorragia in caso di placenta ad impianto basso. L'associazione con l'infusione ossitocica e' caratterizzata da un intervallo induzione-parto piu' breve rispetto all'amniorexi da sola.

Stimolazione del capezzolo materno (43). Tale metodica, comparata con placebo o con nessun trattamento, e' efficace nel ridurre le donne non in travaglio dopo 72 ore solo in presenza di cervice uterina matura e nel ridurre i casi di emorragia del postpartum mentre non ha mostrato differenze nel tasso di TC. Rispetto all'infusione di ossitocina non sono state riscontrate differenze relative al numero di donne non in travaglio a 72 ore e di incidenza di TC.

EFFETTI.

I potenziali vantaggi di una politica di induzione prima della 42<sup>o</sup> settimana sarebbero una riduzione della mortalità e morbilità fetoneonatale eventualmente osservabili dopo il compimento della 42<sup>o</sup> settimana.

I potenziali svantaggi sono quelli relativi ad un aumento dei parti operativi e segnatamente dei cesarei.

Si è fatto prevalentemente riferimento ad articoli pubblicati dopo il 1990. Infatti sia le tecniche farmacologiche di preinduzione ed induzione che la semeiotica strumentale fetale sono significativamente migliorate a far tempo dalla fine degli anni '80.

La disamina della letteratura che compara i risultati dell'induzione di routine rispetto al trattamento d'attesa con monitoraggio offre posizioni a dir poco controverse.

Per quanto riguarda i parti cesarei viene riportata una riduzione degli stessi nei casi sottoposti ad induzione (44), nessuna differenza (45), un aumento (46) e risultati incerti (47). Per quanto concerne invece gli esiti perinatali nessuno degli studi riportati rileva differenze tra induzione o sorveglianza ed attesa.

Interessante il rilievo in 2 studi randomizzati. (48,49). Nel gruppo selezionato per il trattamento d'attesa il 91.6 % (48) e rispettivamente il 95 % (49) hanno iniziato il travaglio spontaneamente prima della fine della 42° settimana. Anche in questi studi non si sono notate differenze per gli esiti tra induzione e sorveglianza ed attesa.

Inoltre nessuno degli studi disponibili e nemmeno le metaanalisi disponibili hanno la necessaria numerosità per definire con chiarezza i vantaggi o svantaggi del trattamento d'attesa rispetto alla induzione di routine nella 42a settimana. In uno studio viene indicata come numerosità minima necessaria per una valutazione statistica un campione di 16.000 gestanti (50) ed in un altro di 150.000 (51). Poiché studi di questa dimensione non esistono non disponiamo di una evidenza sulla quale fondare raccomandazioni relative alla efficacia della induzione di routine prima del compimento della 42° settimana, rispetto alla sorveglianza ed attesa, come misura di prevenzione delle eventuali complicazioni della gravidanza posttermine.

Uno studio prospettico molto recente e basato su 27.514 gravidanze tra 37 e 42 settimane osservate tra il 1990 e il 2001 conclude che l'induzione per il trattamento della gravidanza posttermine può introdurre addizionali complicazioni che non conducono all'auspicato miglioramento delle cure perinatali (52). Si indica la necessità di nuovi studi randomizzati per comparare la sorveglianza strumentale rispetto alla induzione.

Due revisioni sistematiche con metaanalisi definiscono come "raccomandabile" l'induzione di routine a 41 settimane (8,50). Purtroppo ad un accurato esame dei due documenti si nota che molti studi considerati nella metaanalisi erano stati pubblicati prima del 1990: nel caso di Sanchez-Ramos (50) 9 studi su 16 e nel caso della Crowley (8) 16 studi su 26. Inoltre in ambedue i casi la metaanalisi si basa su una casistica insufficiente per trarre conclusioni statisticamente significative.

L'ACOG si mantiene su una posizione più cauta data la mancanza di dati certi (1,53).

Comunque vi è consenso sul fatto della necessità di informare le gestanti che per prevenire una possibile morte perinatale (senza monitoraggio) sono necessarie da 500 a 1000 induzioni a 41 settimane.

La disamina della letteratura lascia quindi più dubbi che ragionevoli certezze.

La lettura del lavoro di Menticoglou e Hall (54), che presenta una accurata analisi e critica, aiuta a comprendere le molte ragioni di ciò.



Anche per quanto riguarda il problema dei costi le conclusioni sono contrastanti. Nello stesso paese (Canada) nel 1995 veniva indicata una riduzione dei costi per induzione rispetto ad attesa (55) e nel 2005 un aumento significativo (56).

#### TRATTAMENTO DELLA GRAVIDANZA POST-TERMINE (>294 GIORNI)

Il numero di gravidanze che supera la 42° settimana (294 giorni) di gravidanza è limitato. Ciò è dovuto a due circostanze:

- 1) la maggior parte delle gestanti partorisce spontaneamente prima
- 2) il largo uso di induzione durante la 42° settimana.

Ne consegue che il numero degli studi che considerano il trattamento e l'outcome dopo 294 giorni di gestazione è esiguo (2,48,49,57,58,59,60,61,62,63). Quattro studi sono retrospettivi di coorte con controllo (2,60,61,62), due sono prospettici con controllo (57,63), due sono prospettici di coorte, e solo due sono prospettici randomizzati (48,49).

Nello studio di Alfirevic (58) era stata fatta una randomizzazione ma limitata allo scopo di comparare 2 tipi di profilo biofisico fetale.

Le finalità di questi 10 studi sono state diverse e pertanto si prestano a diverse valutazioni.

In 4 studi lo scopo era comparare la politica di induzione a 42 settimane con la sorveglianza ed attesa (48,49,57,61). Non sono state osservate morti perinatali né tra i casi né tra i controlli.

In 2 studi non vi sono state differenze per le frequenze di cesarei e complicazioni materne o fetali (49,57). In uno studio nel gruppo di attesa si sono notati più cesarei e meconio sotto le corde vocali nel neonato (48) ed in un altro uguale frequenza di cesarei ma più parti operativi vaginali nel gruppo sottoposto a induzione (61).

In altri 4 studi uno degli scopi era valutare l'outcome nelle gravidanze oltre 294 giorni comparandolo con la popolazione generale (2,62) o con quelle tra 37 e 41 settimane (60,63). In 2 studi (2,60) non sono state osservate morti perinatali. Su un totale di 3.914 casi sono segnalate 8 morti perinatali, pari allo 0.2 %. Nello studio di Hovi (62) viene riferita una morte intrauterina su 1687 casi per un tasso di mortalità fetale del 0.06 %, valore marcatamente inferiore a quanto osservato sui controlli (0.4 %). Le caratteristiche del caso di morte fetale non sono descritte. Nello studio di Nakling (63) vengono invece riferite 7 morti perinatali: 1 neonatale e 6 fetali per una mortalità perinatale di 0.52 %, il doppio di quanto osservato nei controlli (0.25 %). Le caratteristiche di queste morti sono dettagliatamente riportate e ciò consente una più precisa valutazione relativa al rischio di mortalità perinatale legata esclusivamente alla gravidanza posttermine. Il caso di morte neonatale era associato ad una coartazione aortica. In 1 dei casi di morte intrauterina trattavasi di un feto di 5100 grammi in madre diabetica, in 2 casi di severa restrizione della crescita fetale (IUGR), in 2 casi di morti intrapartum, avvenimento oramai molto

raro in caso di adeguata sorveglianza in travaglio. Quindi in 1 solo caso di morte endouterina la vera causa non è stata identificata con certezza potendola quindi ascrivere alla protrazione della gravidanza di per sé. La ragione della diversità di risultato in questo studio potrebbe essere dovuta al fatto che, al contrario di tutti gli altri studi, la selezione delle gravidanze e la sorveglianza fino alla 42° settimana + 2 giorni non è stata praticata. Gli stessi Autori riconoscono che tale epoca può essere troppo tardiva per impedire morti fetali.

In sostanza, considerando che almeno 6 delle morti non sono ascrivibili alla gravidanza posttermine di per sé e che probabilmente erano evitabili con una condotta clinica diversa, resterebbero su un totale di 3914 casi 2 morti fetali ascrivibili potenzialmente alla protrazione della gravidanza e cioè una mortalità perinatale pari a 0.05 %. Ciò si pone in contrasto con quanto viene indicato dagli studi retrospettivi su registri di nascita.

Una plausibile spiegazione viene trovata nel fatto che in tutti gli studi, tranne quello di Nakling, la selezione delle gravidanze era accurata e la sorveglianza partiva da 41 settimane.

E' pertanto necessario valutare le caratteristiche del monitoraggio che è opportuno applicare, e da che epoca gestazionale, nella sorveglianza della gravidanza posttermine quando il trattamento di sorveglianza ed attesa venga preferito.

Quando si operi questa scelta si pone un altro problema: fin quando è protraibile l'attesa o quando sia comunque da praticare l'induzione? I dati disponibili in letteratura sono esigui poiché nella maggior parte degli studi viene solo segnalata l'EG 42 o più. Solo in 4 studi vengono precisati o è possibile calcolare il numero dei casi seguiti oltre i 301 giorni (2,48,58,63). Non vengono riferite morti perinatali ma, anche sommando i numeri, rispettivamente 103 casi (2), 31 casi (48), 50 casi (58) e 54 casi (63), per un totale di 238 casi, la dimensione della casistica appare insufficiente per trarre conclusioni. E' però ipotizzabile che la stretta sorveglianza applicata abbia prevenuto esiti avversi.

#### MONITORAGGIO NELLE GRAVIDANZE POST-TERMINE

Secondo l'ACOG non c'è evidenza sufficiente ad indicare a quale epoca debba iniziarsi un monitoraggio né quale metodo di monitoraggio sia preferibile ove la gravidanza sia post termine in vista della mancanza di evidenze desumibili da studi clinici controllati (1).

Va comunque sottolineato che la **NON** evidenza di beneficio o danno è diversa dalla evidenza di **NON** beneficio o danno.

Vista la mancanza di evidenze al momento disponibili è pertanto necessario basarsi su considerazioni di ordine logico e di buon senso clinico.

Da sottolineare comunque che ciò va solo riferito a gravidanze oltre il termine NON complicate poiché è ovvio che in caso di complicazioni fetali e/o materne la gestione clinica prescinde dalla EG.

Per cui se si accetta il concetto che la protrazione della gravidanza rappresenta di per sé un significativo aumento del rischio per il feto e/o per la madre la logica conseguenza è di applicare ogni disponibile mezzo di sorveglianza indicato nelle gravidanze a rischio a partire dall'EG nella quale si ritiene vi sia un significativo aumento dello stesso.

In ragione quindi di questa premessa, visto che gli studi che sostengono l'esistenza di tale aumento lo collocano nella 42° settimana, appare opportuno indicare come EG alla quale iniziare la sorveglianza la settimana 40 + 6/7.

In modo particolare la sorveglianza va diretta a riconoscere quelle condizioni o il rischio di svilupparle che vengono indicate come responsabili dell'esito fetale sfavorevole e che possono condizionare le scelte cliniche: nascita o sorveglianza ed attesa.

Esse sono:

1. Restrizione della crescita fetale (IUGR);
2. Insufficienza placentare da presunta senescenza (causa dell'IUGR e della ipossiemia fetale crinica).

Le tecniche a disposizione per valutare queste condizioni sono:

1. Biometria fetale ultrasonora
2. Valutazione ultrasonora Liquido Amniotico.
3. Flussimetria Doppler
4. Cardiotocografia
5. Profilo Biofisico Fetale.

Di esse va valutato il significato in genere ed in particolare in caso di gravidanza oltre il termine.

1. Biometria fetale. Valuta le caratteristiche dell'accrescimento fetale. Esiste buona evidenza che la restrizione della crescita è un'importante causa di morte fetale. La efficacia della metodologia è documentata ed è stata dimostrata la sua utilità nel predire l'IUGR nelle gravidanze post-termine (64)

2. Valutazione liquido amniotico. Appare essere di limitata utilità sia che si misuri l'AFI (amniotic fluid index) che la profondità della tasca maggiore. Va ricordato che la riduzione di liquido amniotico (oligoamnios) ha differente significato fisiopatologico in caso di IUGR o di gravidanza posttermine non complicata. Il riscontro di un oligoamnios isolato non è ritenuta indicazione all'induzione nelle gravidanze post-termine (65,66). Due recenti studi, uno randomizzato prospettico (67) ed uno prospettico in doppio cieco (68) che hanno comparato il significato dell'AFI

rispetto alla misurazione della profondità della tasca maggiore, concludono che l'impiego dell'AFI nelle gravidanze posttermine induce verosimilmente un aumento degli interventi ostetrici senza miglioramento dell'esito perinatale.

3. Cardiotocografia. In caso di gravidanza a rischio aumentato, o ritenuta tale, la CTG dovrebbe essere preferenzialmente valutata con metodo computerizzato. In tal modo è osservabile on line la variabilità della frequenza cardiaca fetale (FCF) che si correla molto strettamente con ipossiemia ed acidemia fetale. Una significativa riduzione della variabilità indica con precisione la presenza di ipossiemia ed acidemia ed il suo impiego come mezzo di sorveglianza migliora l'esito perinatale (69). La presenza di tachicardia o bradicardia non complicata da riduzione della variabilità e/o decelerazioni non indica nelle gravidanze posttermine compromissione fetale (70).

4. Flussimetria Doppler. Esiste evidenza che l'utilizzo della valutazione Doppler flussimetrica delle arterie ombelicali migliora l'esito perinatale nelle gravidanze a rischio (71). Una flussimetria normale indica una normalità degli scambi materno-fetali e può ritenersi il miglior test di funzionalità placentare. Nella gravidanza posttermine non complicata l'indice di pulsatilità (PI) delle arterie ombelicali tende ad abbassarsi tra la 42° e la 43° settimana (72). E' stato peraltro segnalato che valori di PI abnormemente bassi (inferiori alla 2° SD) potrebbero essere indicatori di distress in travaglio (70). Il significato di questo fenomeno paradossale era stato eventualmente ascritto alla presenza di lattato che può esercitare un effetto vasodilatatore sui vasi placentari. Più larghi studi hanno documentato che un PI in arterie ombelicali inferiore alla 2° SD non indica rischio di distress fetale ma anzi è da ritenersi espressione di risposta alle richieste fetali (73,74).

Volendo utilizzare il Cerebro-Placental Ratio va ricordato che nelle gravidanze posttermine il range di variabilità di questo parametro è più ampio rispetto alle gravidanze prima del termine o a termine (75).

5. Profilo biofisico fetale. Non c'è evidenza che il suo impiego sia efficace nella sorveglianza delle gravidanze a rischio (76).

Per quanto riguarda la indicazione relativa ad una EG alla quale sia necessario o opportuno iniziare il monitoraggio la risposta è più difficile. Osservando la letteratura che sostiene un aumentato rischio fetale (prevalentemente morte intrauterina) nella maggior parte degli studi si indica la soglia della 41° settimana, pur con marcate diversità. Per cui nuovamente accettando questo assunto appare che iniziare la sorveglianza strumentale (monitoraggio) a 41 settimane (287 giorni) sia una proposta ragionevole. Come già detto non si dispone di studi clinici controllati mirati a valutare l'effetto di un qualsiasi monitoraggio sull'esito perinatale. Fa eccezione lo studio di Alfirevic (57) che compara però, e su un numero limitato di pazienti, 2 tipi di profilo biofisico.

Comunque va fatta una distinzione tra accertamento dello stato fetale e sorveglianza.

A tale epoca l'accertamento dovrebbe avere come finalità definire con precisione le caratteristiche della crescita fetale (Biometria) la funzionalità placentare (Doppler delle arterie ombelicali) e lo stato fetale (CTG).

Se non si rilevano anormali condizioni fetali e si opta per un trattamento di sorveglianza ed attesa, pur non essendo disponibili studi utili a fornire precise indicazioni, il buon senso clinico suggerirebbe l'esecuzione di un monitoraggio con frequenza bisettimanale con eventuale aumentata frequenza di ripetizione dopo i 294 giorni.

In sostanza se si accetta il concetto che la protrazione della gravidanza configura un aumentato rischio per il feto, appare ovvio che vadano impiegati tutti i possibili metodi di sorveglianza strumentale del benessere fetale oggi disponibili a partire dall'età gestazionale dopo la quale si ritiene che il rischio di esito sfavorevole aumenti.

Non va tralasciato il possibile aspetto di medicina di difesa anche in assenza di prove certe per le possibili scelte di sorveglianza e trattamento.

## CONCLUSIONI

La protrazione della gravidanza oltre la data presunta del parto ed in particolare oltre la 41° settimana (287 giorni) è storicamente ritenuta responsabile di aumentato rischio per il feto e per la gestante. Per quanto riguarda il rischio fetale e neonatale un processo di revisione è in corso e manca di conseguenza consenso unanime sul fatto che la protrazione della gravidanza (non complicata) rappresenti di per sé una condizione di rischio. Ne deriva quindi anche una marcata diversità tra le proposte sia di prevenzione (basate sul presupposto che vi sia l'aumentato rischio) che di trattamento clinico.

E'al contrario pressoché unanime il riscontro di un significativo aumento complicazioni materne e neonatali principalmente causate dalla aumentata frequenza di macrosomia nelle gravidanze oltre il termine non complicate.

Sulla base di questi presupposti la induzione di routine prima della 42° settimana compiuta è stata proposta e praticata come politica di prevenzione. Gli studi disponibili riportano pareri contrastanti relativi sia alla prevenzione delle complicanze fetali che materne che ai possibili aspetti negativi, segnatamente aumento dei parti cesarei.

Consenso ampio esiste invece sulla necessità di una accurata selezione delle gestanti escludendo ogni fattore di rischio (fetale e/o materno) e su un accurata sorveglianza strumentale (monitoraggio) in caso di attesa e sorveglianza. Ove questi criteri siano stati applicati non si sono riscontrati esiti fetali sfavorevoli nel mentre le complicazioni neonatali e materne risultano più frequenti.

Per quanto riguarda le gravidanze che superano la 42° settimana, sicuramente non complicate, l'esame della casistica consultata non riporta un aumento di esiti fetali avversi rispetto alle epoche gestazionali precedenti purchè venga applicato uno stretto monitoraggio.

In sostanza è molto difficile fornire raccomandazioni basate su chiara evidenza. Comunque ogni tipo di scelta clinica deve essere operata nel rispetto delle scelte della gestante e sulla base di una accurata valutazione delle condizioni sia fetali che materne.

Per quanto riguarda la sorveglianza strumentale (monitoraggio) nella valutazione dei dati osservati è necessario tener conto delle variazioni fisiologiche riscontrabili nelle gravidanze posttermine rispetto a quanto osservabile in età gestazionali più precoci.

#### RACCOMANDAZIONI.

1. Ove disponibile una biometria fetale in gravidanza precoce (I° trimestre o prima della 20° settimana) l'età gestazionale deve essere stabilita su questa base.

Livello di raccomandazione A (ACOG A-I)

2. Pur in mancanza di evidenze è ragionevole raccomandare l'inizio della sorveglianza a 41 settimane (287 giorni). Scopo principale a tale epoca è l'esclusione di complicazioni materne e/o fetali e di fattori di aumentato rischio. E' raccomandabile che la successiva sorveglianza clinica e strumentale venga eseguita ogni 2-3 giorni.

Livello di raccomandazione B (ACOG C)

3. Come misura di prevenzione della gravidanza posttermine l'induzione di routine prima dei 294 giorni viene proposta. Non esiste evidenza che questa politica migliori l'esito perinatale e il suo influsso sulla frequenza dei parti cesarei è incerto.

Livello di raccomandazione B (ACOG B)

4. Alle gestanti post-termine (> 294 giorni) in assenza di complicazioni può essere offerta l'induzione o la sorveglianza ed attesa.

Livello di raccomandazione A (ACOG A-I)

5. In caso di cervice sfavorevole le prostaglandine possono essere usate per maturare la cervice ed indurre il parto.

Livello di raccomandazione A (ACOG A-I)

6. Qualunque sia la scelta (induzione o sorveglianza ed attesa) la gestante deve essere dettagliatamente informata sulla reale dimensione del rischio feto/neonatale e che il rischio di parto cesareo è significativamente aumentato per le nullipare in caso di cervice non favorevole

Livello di raccomandazione A (ACOG B)

7. In vista delle molte incertezze relative al trattamento ed agli esiti della gravidanza posttermine è raccomandabile ottenere un consenso o rifiuto informato. Il modulo deve essere informativo e non direttivo.

Livello di raccomandazione B (ACOG C)

8. Il parto deve essere tempestivamente effettuato se vi sono segni di compromissione fetale.

Livello di raccomandazione A (ACOG A)

#### BIBLIOGRAFIA.

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Number 55, September 2004 (replaces practice pattern number 6, October 1997). Management of Postterm Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:639. Livello VI (ACOG III).
2. Meir YJ, Mandruzzato GP, D'Ottavio G, Buonomo F, Conoscenti G. Postterm pregnancies. Evaluation, management and outcome. In FA. Chervenak and A. Kurjak Editors. *Fetal Medicine: The clinical care of The Fetus as a Patient.* The Parthenon Publishing Group, New York USA, 1999, pag 362. Livello V (ACOG II-2).
3. Divon MY, Ferber A, Sanderson M, Nisell H, Westgren M. A functional definition of prolonged pregnancy based on daily fetal and neonatal mortality rates. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 May;23(5):423-6. Livello V (ACOG II-2).
4. Laursen M, Bille C, Olesen AW, Hjelmberg J, Skytthe A, Christensen K. Genetic influence on prolonged gestation: A population-based Danish twin study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:489. Livello V (ACOG II-2).
5. Divon MY, Ferber A, Nisell H, Westgren M. Male gender predispose to prolongation of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187:1081. Livello V (ACOG II-2).
6. Kalish RB, Chervenak FA. Sonographic determination of gestational age. *Ultrasound Review of Obstet.Gynecol.* 2005; 5:254. Livello V (ACOG III).
7. Bennet KA, Crane JMG, O'Shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:1077. Livello II (ACOG I).
8. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *The Cochrane Library, Issue 3, 1999.* Livello I (ACOG I).
9. Ingemarsson I, Kallen K. Stillbirths and rate of neonatal deaths in 76,761 postterm pregnancies in Sweden, 1982-1991: a register study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76:658. Livello V (ACOG II-3).

10. Hilder L, Costelo K, Thilaganathan B. Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality. *BJOG*. 1998; 105:169. Livello V (ACOG II-3).
11. Olesen AW, Westergaard JG, Olsen J. Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: A national register-based study, 1978-1993. *Am J Obstet Gynaecol*. 2003; 189:222. Livello V (ACOG II-3).
12. Campbell MK, Ostbye T, Irgens LM. Post-term births: Risk factors and Outcomes in a 10 year Cohort of Norwegian Births. *Obstet Gynecol*. 1997; 89:543. Livello V (ACOG II-3).
13. Campbell MK. Factors affecting outcome in post-term birth. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1997; 9:356. Livello VI (ACOG III).
14. Divon MY, Haglund B, Nisell H, Olausson P, Westgren M. Fetal and neonatal mortality in postterm pregnancy: The impact of gestational age and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178:726. Livello V (ACOG II-3).
15. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term Births: The role of Fetal Growth Restriction and Malformations. *Obstet Gynecol*. 1999; 94:758. Livello V (ACOG II-2).
16. Hollis B. Prolonged Pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002; 14:203. Livello VI (ACOG III).
17. Malcus P, Marsal K, Persson PH. Fetal and uteroplacental blood flow in prolonged pregnancies. A clinical study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991; 1:40. Livello V (ACOG II-2).
18. Zimmerman P, Alback T, Koskinen J, Vaalamo P, Tuimala R, Ranta T. Doppler flow velocimetry of the umbilical artery, uteroplacental arteries and fetal middle cerebral artery in prolonged pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995; 5:189. Livello V (ACOG II-2).
19. Mandruzzato GP, Meir YJ, D'Ottavio G, Conoscenti G, Dawes G. Computerised evaluation of fetal heart rate in post-term fetuses: long term variation. *BJOG*. 1998; 105:356. Livello V (ACOG II-2).
20. Perry T, Ferber A, Digli A, Rabizadeh E, Weissmann-Brenner A, Divon MY. Nucleated red blood cells in uncomplicated prolonged pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004; 104:372. Livello IV (ACOG II-2).
21. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83:801. Livello V (ACOG II-2).
22. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP. Euro Natal International audit Panel. *BJOG*. 2003; 110:97. Livello V (ACOG II-2).
23. ACOG, American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:780. Livello VI (ACOG III).



24. Sarkar PK, Hill L. Maternal anxiety and depression - The experience of prolonged pregnancy. *J Obstet Gynecol.* 1996; 16:488. Livello V (ACOG II-3).
25. Luckas M, Buckett W, Alfircvic Z. Comparison of outcome in uncomplicated term and post-term pregnancy following spontaneous labor. *J Perinat Med.* 1998; 26:475. Livello IV (ACOG II-2).
26. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964; 24:266. Livello V (ACOG II).
27. MacKenzie IZ. Induction of Labour at the start of the new millennium. *Reproduction.* 2006; 131:989. Livello VI (ACOG III).
28. Rane SM, Giorgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. Pre-induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of the need of Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22:45. Livello V (ACOG II-3).
29. Kelly AJ, Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J.. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4):CD003101. Livello I (ACOG I)
30. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N, Yonekura ML. An intravaginal controlled-release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. *Obstet Gynecol* 1992; 79:374. Livello II (ACOG I)
31. Witter FR, Mercer BM, for the Prostaglandin E2 Insert Study Group. Improved intravaginal controlled-release prostaglandin E2 insert for cervical ripening at term. *J Maternal-Fetal Med* 1996; 5:64. Livello II (ACOG I).
32. Crane JMG, Bennett KA. A meta-analysis of controlled-release prostaglandin for cervical ripening and labour induction. *J Soc Obstet Gynaecol Canada* 2000; 22:692. Livello I (ACOG I).
33. ACOG Practice Bulletin. Induction of labor. No.10, 1999. Livello VI (ACOG III).
34. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in late pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1):CD000941. Livello I (ACOG I).
35. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:475. Livello I (ACOG I).
36. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18; (4):CD004221. Livello I (ACOG I).
37. Alfircvic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19; (2):CD001338. Livello I (ACOG I).

38. Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Stan C, Irion O. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (4):CD001233. Livello I (ACOG I).
39. Keirse MJNC. Amniotomy plus early vs late oxytocin infusion for induction of labour. In: *The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database* (1995, Issue 2). Livello I (ACOG I).
40. Keirse MJNC. Any prostaglandin (by and route) vs oxytocin (any route) for induction of labour. In: *The Cochrane Pregnancy & Childbirth Database* (1995, Issue 2). Livello I (ACOG I).
41. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25; (1):CD000451. Livello I (ACOG I).
42. Moldin PG, Sundell G. Induction of labour: a randomised clinical trial of amniotomy versus amniotomy with oxytocin infusion. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103:306. Livello II (ACOG I).
43. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20; (3):CD003392. Livello I (ACOG I).
44. Hannah ME, Hannah WJ, Hellmenn J, Hewson S, Milner R, Willan A. Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy. *N Engl J Med.* 1992; 326:1587. Livello II (ACOG I).
45. The National Institute of Child Health. A clinical Trial of induction of labor versus expectant management in postetrm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170:716. Livello II (ACOG I).
46. Alexander JM, McIntire D, Leveno KJ. Forty weeks and beyond: pregnancy outcome by week of gestation. *Obstet Gynecol.* 2000; 96:291. Livello IV (ACOG II-2).
47. Sue-A-Quan AK, Hannah ME, Cohen MM, Foster GA, Liston RM. Effect of labour induction on rates of stillbirths and caesarean section in post-term pregnancies. *CMAJ.* 1999; 160:1145. Livello VI (ACOG II-3).
48. Roach VJ, Rogers MS. Pregnancy outcome beyond 41 weeks gestation. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 59:19. Livello II (ACOG I).
49. Chanrachakul B, Herabutya Y. Postterm with favourable cervix: is induction necessary? *Eur J Obstet Gynecol* 2003; 106:154. Livello II (ACOG I).
50. Sanchez-Ramos L, Olivier F, Delke I, Kaunitz AM. Labor induction versus expectant management for postterm pregnancies: A systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2003; 101:1312. Livello I (ACOG I).
51. Rand L, Robinson JN, Economy KE, Norwitz ER. Post-term induction of labor revisited. *Obstet Gynecol.* 2000; 96:779. Livello VI (ACOG III).
52. Heimstad R, Romundstad PR, Eik-Nes SH, Salvesen KA. Outcomes of pregnancy beyond 37 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:500. Livello III (ACOG II).

53. ACOG practice patterns. Management of postterm pregnancy. N.6 October 1997. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 60:86. Livello VI (ACOG III).
54. Menticoglou SM, Hall PF. Routine induction of labour at 41 weeks gestation: nonsensus consensus. *BJOG.* 2002; 109:485. Livello VI (ACOG III).
55. Goeree R, Hannah M, Hewson S, Cost-effectiveness of induction of labour versus serial Antenatal monitoring in the Canadian Multicentre Postterm Pregnancy Trial. *CMAJ.* 1995; 152:1445. Livello II (ACOG I).
56. Allen VM, O'Connell CM, Farrel SA, Baskett TF. Economic implications of method of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193:192. Livello III (ACOG II-2).
57. Almstrom H, Granstrom L, Ekman G. Serial antenatal monitoring compared with labor induction in post-term pregnancies. *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 1995; 74:509. Livello III (ACOG II-1).
58. Alfirevic Z, Walkinshaw SA. A randomised controlled trial of simple compared with complex antenatal fetal monitoring after 42 weeks of gestation. *BJOG.* 1995; 102:638. Livello II (ACOG I).
59. Olofsson P, Saldeen P. The prospects for vaginal delivery in gestation beyond 43 weeks. *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 1996; 75:645. Livello V (ACOG II-3).
60. Abotalib ZM Soltan MH Chowdury N Adelusi B Obstetric outcome in uncomplicated prolonged pregnancy *Int J Gynaecol Obstet.* 1996; 55:225. Livello IV (ACOG II-2).
61. Parry E, Parry D, Pattison N. Induction of labour for post term pregnancy: an observational study. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1998; 38:275. Livello III (ACOG II-2).
62. Hovi M, Raatikainen K, Heiskanen N, Heinonen S. Obstetric outcome in post-term pregnancies: time for reappraisal in clinical management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85:805. Livello III (ACOG II-2).
63. Nakling J, Backe B. Pregnancy risk increases from 41 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85:663. Livello III (ACOG II-2).
64. O'Reilly-Green C, Divon MY. Receiver operating characteristic curves of ultrasonographic estimates of fetal weight for prediction of fetal growth restriction in prolonged pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181:1133. Livello III (ACOG II-2).
65. O'Reilly-Green CP, Divon MY. Predictive value of amniotic fluid index for oligohydramnios in patients with prolonged pregnancy. *J Matern Fetal Med.* 1996; 5:218. Livello III (ACOG II-2).
66. Conway DL, Adkins WB, Schroeder B, Langer O. Isolated oligohydramnios in the term pregnancy: is it a clinical entity? *J Matern Fetal Med.* 1998; 7:197. Livello IV (ACOG II-2).

67. Alfirevic Z, Luckas M, Walkinshaw SA, McFarlane M, Curran R. A randomized comparison between amniotic fluid index and maximum pool depth in the monitoring of post-term pregnancy. *BJOG*. 1997; 104:207. Livello II (ACOG I).
68. Morris JM, Thompson K, Smithey J, Gaffney G, Cooke I, Chamberlain P, Hope P, Altman D, MacKenzie IZ. The usefulness of ultrasound assessment of amniotic fluid in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy: a prospective blinded observational study. *BJOG*. 2003; 110:989. Livello III (ACOG II-2).
69. Weiner Z, Farmakides G, Schulman H, Kellenr L, Plancher S, Maulik D. Computerized analysis of fetal heart rate variation in postterm pregnancy: prediction of intrapartum distress and fetal acidosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171:1323. Livello V (ACOG II-2).
70. Sherer DM, Onyeije CI, Binder D, Bernstein PS, Divon MY. Uncomplicated baseline fetal tachycardia or bradycardia in postterm pregnancies. *Am J Perinatol*. 1998; 15:335. Livello IV (ACOG II-2).
71. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. 2000 *Cochrane Database Syst Review*. 2 CD000073. Livello I (ACOG I).
72. Olofsson P, Saldeen P, Marsal K. Fetal and uteroplacental circulatory changes in pregnancies proceeding beyond 43 weeks. *Early Hum Dev*. 1996; 20:46. Livello III (ACOG II-2).
73. Olofsson P, Saldeen P, Marsal K. Association between a low umbilical artery pulsatility index and fetal distress in labor in very prolonged pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol*. 1997; 73:23. Livello V (ACOG II-2).
74. Olofsson P, Olofsson H, Molin J, Marsal K. Low umbilical artery vascular flow resistance and fetal outcome. *Acta Obstet Gynaecol Scand*. 2004; 83:440. Livello III (ACOG II-2).
75. Palacio M, Figueras F, Zamora L, Jimenez JM, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Reference range for umbilical and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio in prolonged pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24:647. Livello IV (ACOG II-2).
76. Alfirevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. 2000 *Cochrane Database Syst Rev* 2 CD000038. Livello I (ACOG I).