Ministerul Sănătăţii

Comisia Consultativă de
Obstetrică şi Ginecologie

Colegiul Medicilor din România

Comisia de Obstetrică
şi Ginecologie

Societatea de Obstetrică
şi Ginecologie din România

Nașterea înainte de termen

Revizuit 2024

Publicat de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România şi Colegiul Medicilor din România

Editori Ghid revizuit 2024: Prof. Dr. Daniel Mureșan, Conf. Dr. Ștefania Tudorache, Prof. Dr. Radu Vlădăreanu

Editori Ghid 2019: Prof. Dr. Daniel Mureșan, Conf. Dr. Ștefania Tudorache, Prof. Dr. Dan Mihu

©Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2024.

Grupul de Coordonare al procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber şi punerea la dispoziţie în comun a informaţiilor şi dovezilor cuprinse în acest ghid, precum şi adaptarea lor la condiţiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reprodusă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiţii: (a) materialul să nu fie copiat, reprodus, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale; (b) persoanele sau instituţiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie materialul, să informeze Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România; şi (c) Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România să fie menţionate ca sursă a acestor informaţii în toate copiile, reproducerile sau distribuţiile materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii prin Ordinul ..... cu modificările şi completările ulterioare şi avizat favorabil de Colegiul Medicilor din România şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Precizări

Ghidul "Naşterea înainte de termen" este un ghid de sinteză care reprezintă revizia integrată într-un singur material a celor trei ghiduri elaborate și publicate în 2007-2010: "Ruptura prematură și precoce de membrane", "Conduita în naşterea prematură" și "Tocoliza". Odată cu implementarea ghidului "Naşterea înainte de termen", cele 3 ghiduri amintite mai sus îşi pierd valoarea de ghid.

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate sistematic la nivel naţional cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflecta in mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientei, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Cuprins

1 Introducere 10

2 Scop 11

3 Medologia de elaborare și revizie 12

3.1. Etapele procesului de elaborare 12

3.2. Principii 12

3.3. Etapele procesului de revizie 13

3.4. Data reviziei 13

4 Structură 13

5 Evaluarea riscului de naștere înainte de termen și diagnosticul de naștere înainte de termen 14

5.1 Evaluarea inițială a gravidelor cu suspiciune de travaliu înainte de termen și precizarea diagnosticului de travaliu înainte de termen 14

5.2 Evaluarea gravidelor cu suspiciune de travaliu înainte de termen și trierea cazurilor care necesită spitalizare 19

6 Managementul pacientelor internate pentru iminență de naștere înainte de termen și cu diagnostic de naștere înainte de termen în curs de desfășurare 20

6.1 Stabilirea unui plan de management pentru pacientele internate 20

6.2 Transferul intrauterin ..... **Eroare! Marcaj în document nedefinit.**

6.3 Administrarea corticoterapiei în perioada prenatală 22

6.4 Tocoliza 23

6.5 Administrarea de progesteron 29

6.6 Tratamentul cu antibiotice 29

6.7 Cerclajul 31

6.8 Montarea de pesar 32

6.9 Terapia de întreținere. Repetarea regimurilor de tocoliză 32

6.10 Tocoliza în sarcina multiplă 33

7 Urmărirea parturientei și monitorizarea fetală ..... Eroare! Marcaj în document nedefinit.

7.1 Monitorizarea fetală ..... **Eroare! Marcaj în document nedefinit.**

7.2 Monitorizarea maternă 34

7.3 Calea de naștere la nașterea înainte de termen (vezi Anexa 7) 35

8 Aspecte administrative 37

9 Bibliografie 39

Anexa 1. Lista participanţilor la Întâlnirea de Consens de la Bucureşti, 29 – 30 martie 2018 52

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor științifice 53

Anexa 3. Factorii de risc asociați cu nașterea înainte termen 54

Anexa 4. Lungimea colului și riscul de naștere înainte de termen 55

Anexa 5. Neuroprotecția fetală cu sulfat de magneziu – protocol 56

Anexa 6. Agenții tocolitici și profilul lor de siguranță 58

Anexa 7. Calea de naștere la nașterea înainte de termen 59

Anexa 8. Algoritm de diagnostic și management în cazul pacientelor cu amenințare/iminență de naștere înainte de termen 60

RUPTURA PREMATURĂ ȘI PRECOCE DE MEMBRANE

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor (2007)

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, președinte

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Vlad Tica, președinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România

Profesor Dr. Florin Stamatian, președinte

Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte – Profesor Dr. Florin Stamatian

Co-preşedinte – Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Secretar – Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului (2007)

Coordonator

Profesor Dr. Florin Stamatian

Scriitor

Șef de Lucrări Dr. Gheorghe Cruciat

Membri

Șef de Lucrări Dr. Daniel Mureșan

Dr. Gabriela Caracostea

Preparator Dr. Tunde Kovacs

Integrator

Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Decebal Hudiță

Profesor Dr. Béla Szabó

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

CONDUITA ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor (2010)

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii

Profesor Dr. Szabó Béla

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Vlad Tica

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România

Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Institutul pentru Ocrotirea Mamei şi Copilului "Alfred Rusescu" Bucureşti

Profesor Dr. Gabriel Bănceanu

Institutul Est European de Sănătate a Reproducerii

Dr. Mihai Horga

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului (2010)

Coordonator

Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Scriitor

Dr. Dorina Codreanu

Membri

Dr. Andreea Vultur

Dr. Mircea Preda

Mulţumiri

Mulţumiri experţilor care au revizuit ghidul (2010): Profesor

Dr. Gabriel Bănceanu

Profesor Dr. Mugur Dimitrie Nanu

Mulţumim Fondului ONU pentru Populaţie pentru sprijinul tehnic şi financiar acordat procesului dezvoltării ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie

Mulţumim Dr. Alexandru Epure pentru coordonarea și integrarea activităţilor de dezvoltare a ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie.

TOCOLIZA

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor (2010)

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii

Profesor Dr. Szabó Béla

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Vlad Tica

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România

Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Institutul pentru Ocrotirea Mamei şi Copilului "Alfred Rusescu" Bucureşti

Profesor Dr. Gabriel Bănceanu

Institutul Est European de Sănătate a Reproducerii

Dr. Mihai Horga

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului (2010)

Coordonator

Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Scriitor

Dr. Andreea Vultur

Membri

Dr. Dorina Codreanu

Dr. Mircea Preda

Mulţumiri

Mulţumiri experţilor care au revizuit ghidul (2010):

Profesor Dr. Gabriel Bănceanu

Profesor Dr. Mugur Dimitrie Nanu

Mulţumim Fondului ONU pentru Populaţie pentru sprijinul tehnic şi financiar acordat procesului dezvoltării ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie

Mulţumim Dr. Alexandru Epure pentru coordonarea și integrarea activităţilor de dezvoltare a ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor (2019)

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, preşedinte

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice

Profesor Dr. Nicolae Suciu, preşedinte

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, preşedinte

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului (2019)

Coordonator

Profesor Dr. Daniel Mureșan

Conferențiar Dr. Ștefania Tudorache

Profesor Dr. Dan Mihu

Scriitor

Șef de Lucrări Dr. Ioana Rotar

Asistent Univ. Cristian Ioan Iuhas

Conferențiar Dr. Ștefania Tudorache

Membri

Șef de Lucrări Dr. Răzvan Grigoraș Căpitănescu

Șef de Lucrări Florentina Tănase

Integrator

Dr. Alina-Gabriela Marin

Evaluatori externi

Profesor Dr. Claudiu Mărginean

Profesor Dr. Răzvan Socolov

Grupul de Coordonare a Reviziei ghidurilor (2024)

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România

Profesor Dr. Daniel Mureșan, Preşedinte

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, Preşedinte

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii

Profesor Dr. Daniel Mureșan, Preşedinte

Membrii Grupului Tehnic de Revizie a ghidului (2024)

Coordonatori

Profesor Dr. Daniel Mureșan

Conferențiar Dr. Ștefania Tudorache

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Scriitori

Șef de Lucrări Dr. Ioana Rotar

Asistent Univ. Cristian Ioan Iuhas

Conferențiar Dr. Ștefania Tudorache

Asist. Univ. Dr. Alina-Gabriela Marin

Integrator

Asist. Univ. Dr. Alina-Gabriela Marin

Evaluatori externi

Profesor Dr. Daniel Mureșan

Profesor Dr. Elvira Brătilă

Profesor Dr. Claudiu Mărginean

Profesor Dr. Vlad Tica

Profesor Dr. Dominic Iliescu

Conferențiar Dr. Ștefania Tudorache

Abrevieri

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare și Evaluare)
AV	Alură ventriculară
BCF	Bătăi cardiace fetale
bpm	Bătăi pe minut
°C	Grade Celsius
Ca^{2+}	Calciu
C.I.	Contraindicație
CI	Interval de încredere (confidence interval)
CF	Cord fetal
cm	Centimetri
CTG	Cardiotocografie
CU (D)	Contracții uterine (dureroase)
DPPNI	Dezlipirea prematură a placentei normal inserate
DV	Duct venos
f	Fiolă
FO	Foaie de observație
g	Grame
GTE	Gup tehnic de elaborare
GTR	Gup tehnic de revizie
DALY	Disability-Adjusted Life Year (numărul de ani de viață în stare de sănătate pierduți)
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
RCIU	Restricție de creștere intrauterină
Kg	Kilogram
KOH	Hidroxid de potasiu
l	Litru
LA	Lichid amniotic
LLETZ	Large loop excision of transformation zone
mcg	Microgram
mg	Miligram
$MgSO_4$	Sulfat de magneziu
mil	Milioane
min	Minut
MI	Membrane intacte
ml	Mililitru
mUI	Miliunităţi internaționale
mmHg	Milimetri coloană de mercur
mm^3	Milimetri cubi
ng	Nanogram
NpT	Naștere înainte de termen (nașterea pretermen)
OC	Operație cezariană
ONU	Organizația Națiunilor Unite
OR	Valoarea predictivă pozitivă (odds ratio)

p	Prag de semnificație statistică (p value)
pic/min	Picături pe minut
PEV	Perfuzie endovenoasă
pH	Potențial de hidrogen (logaritmul zecimal cu semn schimbat al concentrației ionilor de hidrogen dintr-o soluție)
p.o.	Per os (administrare orală)
RSM	Ruptura spontană de membrane
RR	Risc relativ
SA	Săptămâni de amenoree
SpO_2	Saturația arterială în oxigen
SF	Ser fiziologic
SGB	Streptococ de grup B
sec	Secundă
SNC	Sistem nervos central
SNF	Sală de naștere fiziologică
STV	Variabilitate pe termen scurt (short-term variation)
TA	Tensiune arterială
TNS	Test non stres
TV	Transvaginal
UI	Unități internaționale
VG	Vârstă gestațională

1 INTRODUCERE

Naşterea înainte de termen (naşterea pretermen – NpT) este naşterea care survine înainte de 37 de săptămâni de amenoree (SA) complete (sau 259 de zile de amenoree). Avortul spontan este definit ca expulzia spontană a fătului în afara organismului matern înaintea atingerii vârstei de viabilitate fetală.

"Vârsta de viabilitate fetală" defineşte VG la care este posibilă supraviețuirea noului-născut în afara organismului matern. În România, limita inferioară a vârstei gestaționale (VG) care separă avortul tardiv de naşterea înainte de termen este stabilită la 24 de săptămâni complete de amenoree. În unele state (Canada) se consideră în prezent că această limită se situează în jurul a 20 de săptămâni de amenoree. [1] În situații speciale și la dorința părinților, evacuarea produsului de concepție între 20 și 24 de săptămâni de amenoree poate fi considerată NpT și nu avort tardiv, ceea ce impune măsuri adecvate de resuscitare și susținere a funcțiilor vitale ale nou-născutului. [1,2]

NpT este o condiție multifactorială și se asociază cu rate înalte de morbiditate și mortalitate neonatală. Între 66% și 75% din NpT se produc spontan, restul survenind iatrogen (extracție prin operație cezariană sau inducerea travaliului înainte de termen) pentru indicații materne sau fetale. [3-5] Cea mai frecventă indicație maternă pentru finalizarea înainte de termen a sarcinii este preeclampsia, și cea mai frecventă indicație fetală este restricția de creștere intrauterină (RCIU) cu evidențe de suferință fetală. [6]

NpT spontană complică 5 – 18 % din sarcini (incidența globală în lume în 2005 - 9,6%, cea mai mică fiind regăsită în Europa – 6,2%, [7] se produc aproximativ 15 milioane de NpT anual) și este cea mai importantă cauză de mortalitate și morbiditate perinatală la nivel mondial, cu o incidență în creștere. [8]

În 22% din cazuri naşterea spontană înainte de termen se produce în afara oricărui factor de risc detectabil clinic, matern, fetal sau placentar, [9,10] iar predicția ei este extrem de dificilă, mai ales la primipare. [11]

În general, la baza inițierii naşterii spontane înainte de termen stau 3 mecanisme: [12]

- travaliul spontan înainte de termen,
- ruptura spontană de membrane (RSM) în afara travaliului, înainte de termen
- incompetența cervico-istmică.

Literatura recentă subliniază implicarea mecanismelor mediate de infecțiile microbiene intraamniotice și de inflamația specifică acestora, „îmbătrânirea” placentei, hemoragia deciduală și boala vasculară, scăderea toleranței materno-fetale, scăderea activității progesteronice, și rolul ADN-ului liber celular din sângele matern periferic, [13] ca și complexitatea influențelor genetice. [14,15]

Intervențiile medicale ce au ca scop prelungirea duratei sarcinii sunt benefice, prin reducerea morbidității și a mortalității perinatale. Dar în afară de beneficiile demonstrate ale corticoterapiei și ale administrării sulfatului de Mg, managementul de diagnostic și tratament (substanțele farmaceutic active introduse în ultimii 30 de ani în tratamentul NpT) au dus la rezultate suboptimale. [16] În literatura recentă, și efectele benefice ale acestora sunt contestate la feții de VG și de greutate foarte mică. [17].

Observațiile recente ridică și întrebări cu privire la limita superioară a prematurității: se pare că ratele de complicații neonatale sunt similare la 36, 37 și 38 de SA. La 37 SA (și, mai rar, chiar la 38 SA) maturitatea noului-născut nu este deplină. [18] Deși riscurile prin mortalitate și morbiditate sunt mult mai mari la VG mai mici (sub 34 SA), și sunt invers proporționale cu durata sarcinii, NpT tardivă (între 34 și 37 SA) este mai frecventă, iar nou-născuții din această categorie (care sunt în număr mult mai mare) au riscuri semnificativ mai mari de a avea un prognostic nefavorabil, în comparație cu cei născuți la termen. [19-21]

De aceea, chiar dacă NpT se produce la VG mai mari, ea trebuie privită ca o problemă importantă de sănătate publică.

Dacă nu există indicații materne și/sau fetale de terminare a sarcinii, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă naşterea electivă (prin inducerea travaliului sau prin operație cezariană) după 39 SA împlinite.

Morbiditatea specifică prematurității include pe termen scurt: sindromul de detresă respiratorie, hemoragia intraventriculară, enterocolita ulcero-necrotică, sepsisul, iar pe termen lung - parapareza spastică, deficitul neuromotor și/sau intelectual, retinopatia de prematuritate, sechelele respiratorii, deficitele de auz și vedere [12,22]. Dovezi recente arată de asemenea că prematurii sunt predispuși la alterări metabolice și complicații în viața de adult [23-25]. Prematuritatea alterează intens parametrii demografici ca: numărul de ani de viață în stare de sănătate pierduți (DALY - disability-adjusted life years), numărul de ani de viață în stare de boală/dizabilitate, mortalitatea

precoce și, de asemenea, crește costurile vitale/an. [13,26]

Datele recente arată și riscuri materne importante, asociate NpT. [27]

OMS împarte în trei clase nașterile înainte de termen, în funcție de VG la care se produc, în: [18,26]

- sub 28 de săptămâni complete de amenoree (NpT foarte precoce)
- între 28 și 32 de săptămâni complete de amenoree (NpT precoce)
- între 32 și 37 de săptămâni complete de amenoree (NpT tardivă)

Frecvența cu care apare fiecare subtip variază în funcție de factori multiplii: caracteristicile populației de parturiente, rasă, tip de îngrijire perinatală, criterii de stabilire a vârstei de gestație și metodologia de raportare.

Definiții:

a) **iminența de naștere înainte de termen** (nașterea înainte de termen iminentă) – apariția contracțiilor uterine regulate la o VG între 24 și 37 SA complete, împreună cu oricare din următoarele:
   - ștergerea și/sau dilatația colului uterin până la 4 cm (modificări evolutive subsecvente ale colului uterin), ȘI/SAU
   - ruptura spontană a membranelor amniocoriale (RSM) înainte de termen.

   Termenul definește o situație clinică cu un risc substanțial ca NpT să se producă în următoarele 24 de ore.

b) **travaliul înainte de termen** (nașterea înainte de termen în curs, NpT în desfășurare) - apariția contracțiilor uterine regulate la o VG între 24 și 37 SA complete, însoțite de o dilatație a colului de peste 4 cm. Fără intervenție medicală, situația evoluează invariabil spre NpT. Poate fi însoțită sau nu și de ruptura spontană a membranelor (RSM).

   Precizăm că termenul de *iminență de naștere înainte de termen* nu este utilizat în literatura anglo-saxonă, ambele situații descrise de mai sus fiind asimilate termenului de „travaliu înainte de termen" (*preterm labor*). În obstetrica românească a fost urmat modelul francofon, care utilizează termenii de **iminență** (*accouchement prématuré imminent)* și de **amenințare** de naștere înainte de termen - *menace de travail pré-terme.*

c) **ruptura spontană de membrane – RSM** – se poate produce:
   - **înaintea travaliului, înainte de termen** – ruptura spontană a membranelor amniocoriale la o VG între 24 și 37 SA complete, înainte de debutul travaliului. [28,29]
   - **înaintea travaliului, dar la termen** – ruptura spontană a membranelor amniocoriale la o VG de peste 37 SA complete, înainte de debutul travaliului. [28,30]
   - **la debutul travaliului, la termen,** adică *precoce,* - la o VG de peste 37 SA complete, după începerea travaliului, la debutul său (înainte de se atinge o dilatație cervicală de 5-6 cm). [12,29,30]

   RSM înaintea travaliului și înainte de termen complică 2-20% din totalul nașterilor, și se asociază cu o mortalitate perinatală înaltă. [28]

d) **corioamniotita** - inflamația membranelor amniocoriale, a placentei, a cordonului ombilical și a zonei deciduale; [31,32] fenomenul poate surveni atât în cazul RSM, cât și în cazuri cu membrane intacte (MI).

2 Scop

Obiectivul principal al acestui ghid este acela de a oferi o standardizare a conduitei în cazul nașterii înainte de termen, în încercarea de a alinia practica medicală românească la principiile medicale acceptate la nivel internațional, având ca scop final în primul rând îmbunătățirea prognosticului fetal, dar și matern. El se referă la o problemă importantă de sănătate publică, și are potențialul de a influența un număr mare de indicatori specifici.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în nașterea înainte de termen prezintă informația și documentația corespunzătoare în mod structurat. El se adresează personalului din specialitatea obstetrică- ginecologie, dar și personalului medical din alte specialități (medicul de familie, medicul pediatru-neonatolog, medicul de anestezie-terapie intensivă) ce se confruntă cu problematica abordată.

Obiectivele secundare specifice ale ghidului sunt:

- creșterea calității îngrijirilor medicale acordate pacientelor cu risc de NpT și cu NpT în curs;
- reducerea variațiilor nenecesare în practica medicală, în cazul pacientelor cu risc de NpT și cu NpT în curs;
- reducerea riscurilor și diminuare/eliminarea incertitudinilor în tratamentul și managementul pacientelor cu risc de NpT și cu NpT în curs;
- încurajarea aplicării evidențelor științifice în îngrijirea medicală a pacientelor cu risc de NpT și cu NpT în curs;
- ajutarea diseminării noutăților științifice din domeniul NpT;
- facilitarea implementării de servicii și/sau proceduri intra- și interdisciplinare în NpT;
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatele măsurilor actelor medicale oferite pacientelor cu risc de NpT și cu NpT în curs;
- protejarea practicienilor în cazul litigiilor/acuzațiilor de malpraxis;
- asigurarea continuității serviciilor medicale oferite de medici și de personalul auxiliar pacientelor cu risc de NpT și cu NpT în curs.

Prezentul ghid clinic este conceput pentru aplicare la nivel național. În el se precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului pacientelor cu risc de NpT și cu NpT în curs, în conformitate cu stadiul actual al cunoașterii. Este dezirabil ca acestea să fie respectate de practicieni indiferent de nivelul unității sanitare în care activează. Dar ghidul poate fi adaptat la nivelul secțiilor de obstetrică și ginecologie sub forma unor protocoale interne.

Ghidurile clinice sunt mai rigide decât protocoalele interne, ele fiind realizate la nivel național de grupuri tehnice de elaborare. Ghidurile sunt structurate subliniindu-se gradele de recomandare, forța lor și nivelele de evidență științifică care justifică gradul recomandării. Protocoalele reprezintă modalitatea de aplicare a ghidurilor clinice naționale în context local. În acestea sunt permise specificări exacte cu privire la o situație clinică particulară: ce anume trebuie făcut, de către cine și când. Ele permit un grad mai mare de flexibilitate și reflectă circumstanțele și variațiile locale impuse de particularitățile instituției în care se implementează principiile ghidului.

3 METODOLOGIA DE ELABORARE ȘI REVIZIE

3.1. Etapele procesului de elaborare

În luna Februarie 2018, conducerea Societății de Obstetrică și Ginecologie (SOGR) a inițiat primii pași pentru revizia și elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie, stabilindu-se o listă a revizorilor, respectiv editorilor. În cadrul celui de al 17- lea Congres Național de Obstetrică-Ginecologie, din 20-22 Septembrie 2018, s-a luat decizia ca noua conducere să aibă ca prioritate revizia și elaborarea imediată a ghidurilor clinice.

Astfel, noua conducere a SOGR a definitivat și aprobat coordonatorii Grupului Tehnic de Revizie (GTR) și elaborare (GTE) pentru fiecare subiect. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa GTR și GTE, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor, SOGR a contractat un integrator.

Ghidul elaborat, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizia externă la 2 experţi selectaţi. De asemenea, forma revizuită a fost postată pentru transparență, propuneri și comentarii pe site-ul SOGR: *https://sogr.ro/ghiduri-clinice*. Coordonatorul şi GTE a luat în considerare şi a încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și de pe site şi au redactat versiunea finală a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la București, 29-30 martie 2019, organizată și finanțată de SOGR. Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în Anexa 1. Revizia ghidului a fost dezbătută şi a fost agreată prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a elaborării ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree. Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiul Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România, inițiatorul.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul .....şi de Colegiul Medicilor prin documentul .....şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de .....

3.2. Principii

Prezentul ghid clinic a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie, aprobate de Grupul de Coordonare al elaborării ghidurilor și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Fiecare recomandare este bazată pe dovezi științifice. Afirmațiile (Standard, Recomandare sau Opțiune) au explicații bazate pe nivelul evidențelor științifice și, dacă există date publicate, este precizată puterea lor științifică, conform definițiilor din Anexa 2 (Grade de recomandare și nivele ale dovezilor științifice).

Pe parcursul ghidului, dacă nu este specificat diferit, prin termenul de medic se va înțelege medicul specialist în obstetrică și ginecologie, căruia îi este dedicat ghidul clinic.

3.3. Etapele procesului de revizie

Comitetul executiv al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România a organizat o întâlnire pentru desemnarea unor responsabili în revizia ghidurilor clinice cu privire la afecțiuni cu puternic impact în specialitatea obstetrică-ginecologie. A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare. În cadrul întâlnirii, s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de revizie a ghidurilor.

A fost, de asemenea, prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi experţi coordonatori ai grupurilor tehnice de revizie pentru fiecare subiect. Au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de revizie şi formatului ghidurilor. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Revizie (GTR).

Ghidul revizuit, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizia externă către un grup de experţi selectaţi. De asemenea, forma revizuită a fost postată pentru transparență, propuneri și comentarii pe site-ul SOGR: https://sogr.ro/ghiduri-clinice. Coordonatorul şi GTR au luat în considerare şi încorporat, după caz, comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea finală a ghidului.

Această versiune a ghidului „Nașterea înainte de termen” este rezultatul revizuirii ghidului „Nașterea înainte de termen” elaborat, în 2019, de către GTE coordonat de către Prof. Dr. Daniel Mureșan, Conf. Dr. Ștefania Tudorache, Prof. Dr. Dan Mihu: 3.-Nasterea-Inainte-de-termen.pdf (sogr.ro)

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate în cadrul Reuniunilor de Consens care au avut loc prin întâlniri directe și online ale Consiliului Director al SOGR, în perioada 12-14 Septembrie 2024, Târgu Mureș. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE. Ghidul a fost aprobat formal de către Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România, inițiatorul, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiul Medicilor din România şi Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii.

3.4. Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4 Structură

Ghidul clinic pentru Conduita în nașterea înainte de termen este structurat în 4 capitole:

- Evaluarea riscului de naștere înainte de termen și diagnosticul de naștere înainte de termen;
- Managementul pacientelor cu iminență de naștere înainte de termen și cu diagnostic de naștere înainte de termen în curs de desfășurare;
- Urmărirea parturientei și monitorizarea fătului;
- Aspecte administrative.

5 EVALUAREA RISCULUI DE NAȘTERE ÎNAINTE DE TERMEN ȘI DIAGNOSTICUL DE NAȘTERE ÎNAINTE DE TERMEN

5.1 Evaluarea inițială a gravidelor cu suspiciune de travaliu înainte de termen și precizarea diagnosticului de travaliu înainte de termen

Standard

Medicul trebuie să precizeze diagnosticul de **iminență de naștere înainte de termen (NpT)** la o gravidă cu vârsta gestațională (VG) între 24 și 37 SA complete, în prezența asocierii următoarelor condiții: **C**

– contracții uterine obiectivate de către medic, cu o durată de cel puțin 30 secunde și care apar cu o frecvență de cel puțin una la 10 minute.

și oricare dintre următoarele:

– RSM

– modificări cervicale: dilatația colului până la 4 cm sau ștergerea lui cu peste 80% (în prezența membranelor intacte (MI))

Medicul trebuie să precizeze diagnosticul de **NpT** în curs de desfășurare la o gravidă cu VG între 24 și 37 SA complete, în prezența asocierii următoarelor condiții:

– contracții uterine obiectivate de către medic, cu o durată de cel puțin 30 secunde și care apar cu o frecvență de cel puțin una la 10 minute.

și:

– modificări cervicale: dilatația colului peste 4 cm (cu MI sau ruptura spontană a membranelor (RSM)).

Argumentare

Identificarea pacientelor care vor naște înainte de termen este foarte dificilă. Simptomele, deși prezente, se pot remite în 30% din cazuri. [1] Doar 10% din pacientele diagnosticate cu amenințare/iminență de NpT vor naște cu adevărat în următoarele 7 zile (vezi Anexa 4). [2] **IV**

Precizarea diagnosticului este necesară pentru a se evita intervențiile terapeutice în exces. În terminologia românească *iminența de naștere înainte de termen* presupune un proces evolutiv, dar care poate fi temporizat, încetinit sau oprit, prin intervenția medicală.

În mod contrar, *nașterea înainte de termen în curs de desfășurare* (travaliul instalat înainte de termen) evoluează invariabil și rapid (de obicei în următoarele 24 de ore) spre NpT și implică sistarea tratamentelor ce încearcă să evite NpT.

Principala problemă de diagnostic diferențial o pune „așa-numitul" *fals travaliu*, care se caracterizează prin apariția contracțiilor uterine neregulate, ale căror parametrii nu se modifică progresiv (durată, intensitate, frecvență), și nu induc modificări cervicale subsecvente.

Standard

Medicul trebuie să evalueze sarcina (gravida și fătul) prin următoarele metode: **B**

- să analizeze dosarul de sarcină al pacientei – (dacă aceasta îl poate pune la dispoziție);
- să stabilească VG cât mai exact cu putință; în multe situații aceasta impune reevaluarea documentelor de la debutul sarcinii;
- să practice anamneza (adaptată la condițiile de prezentare) cât mai corectă și mai completă;
- să practice examenul clinic general al mamei;
- să practice examinarea locală (inspecția), prin aplicarea de valve sterile sau

specul steril;

- să practice examinarea locală (palparea), prin executarea tușeului vaginal folosind mânuși sterile, dacă nu există contraindicații; să stabilească scorul Bishop ;
- să practice auscultația bătăilor cordului fetal (BCF);
- să evalueze clinic contracțiile uterine, notând durata, intensitatea și frecvența lor;
- să practice examinarea ecografică minimală: biometria fetală, stabilirea părții fetale situate distal, localizarea placentei, excluderea malformațiilor majore vizualizabile pe secțiunile standard, evaluarea subiectivă a lichidului amniotic, evaluarea mișcărilor respiratorii;
- să solicite un bilanț biologic (analize de laborator minimale: hemoleucogramă completă, glicemie, transaminaze hepatice, uree, creatinină, examen sumar de urină, urocultură).

Argumentare

VG este un parametru de o importanță critică în managementul pacientelor ce se adresează pentru îngrijiri și au un risc crescut de NpT. **IIa**

Nomogramele de creștere arată că variabilitatea individuală este direct proporțională cu VG (este foarte mică la VG mici). [5,6]

Istoricul (medical, chirurgical, obstetrical) dă informații cu privire la prezența factorilor de risc pentru NpT (vezi Anexa 3).

De asemenea, permite obținerea de informații despre particularitățile psihosociale și stilul de viață a pacientei.

Bilanțul clinic și paraclinic al mamei oferă indicii cu privire la starea ei de sănătate și la probabilitatea ca nașterea să se desfășoare într-un interval de timp scurt. [7]

Utilizarea de valve sterile (sau specul steril) minimizează contaminarea microbiană, care este implicată în scurtarea perioadei de latență (intervalul dintre momentul RSM și cel al declanșării nașterii).

Pentru diagnosticul (pozitiv și/sau diferențial) de RSM, examinarea clinică este pentru suficientă în multe cazuri (vizualizarea scurgerii de lichid amniotic (LA) prin orificiul cervical va stabili diagnosticul de RSM, în mod direct). [8,9]

Inspecția cu valve are și alte beneficii: se obiectivează colul lung și închis versus șters și/sau dilatat, poate fi confirmată/exclusă procidența/prolabarea de cordon ombilical, ajută la diagnosticul diferențial LA versus leucoree abundentă, la evaluarea aspectului acestuia în RSM (clar, meconial, sangvinolent), și la recoltarea de probe pentru cultură de germeni și antibiogramă.

Aplicarea de valve sterile nu crește riscul de infecție amniotică.

Cea mai comună secvență în NpT este: „ramolirea” și scurtarea colului, urmată de activarea mecanismelor biochimice si enzimatice de la nivelul membranelor deciduale (eliberarea de prostaglandine) și de apariția contracțiilor uterine (CU). [7,10]

Simultan, pot să apară clinic: senzație de presiune pelvină, dureri în etajul abdominal inferior, dureri lombare și îmbogățirea secrețiilor vaginale (mucoase, sanghinolente sau apoase).

Stabilirea situației colului prin tușeu vaginal a rămas tehnica de elecție în evaluarea clinică a pacientelor cu fenomene de pretravaliu. [11,12]

Examinarea digitală prin stabilirea scorului Bishop dă relații importante de predicție a NpT, [13] mai ales în al treilea trimestru, și mai ales în conjuncție cu măsurarea ecografică TV a colului. [14]

Informațiile obținute ecografic permit stabilirea numărului de feți, iar în sarcină unică – dau relații despre greutatea, vârsta și starea fătului. În anumite cazuri pot exclude anomalii majore nediagnosticate.

Frecvența cardiacă fetală este un factor important de confirmare a viabilității, a bunăstării intrauterine și de estimare indirectă a prognosticului neonatal. [15]

La pacientele simptomatice, care impun internarea pentru amenințare de NpT între 24 și 36 SA, absența mișcărilor respiratorii pe parcursul examinării ecografice cu o durată de 20 de minute pare a fi un bun predictor pentru progresia către NpT în următoarele 48 de ore până la 7 zile [16,17] (specificitate 0,76, sensibilitate 0,90, la 90% CI). [16] De aceea, este considerat un test ieftin, cu o valoare clinică bună. [18]

Opțiune — **C**

În cazul incertitudinii diagnosticului de RSM, medicul poate opta pentru indicarea uneia dintre metode tradiționale (standard) de creștere a acurateței diagnosticului: examinarea ecografică, „proba de torșon”, testarea pH-ului vaginal, testul Zeiwang și/sau testul de cristalizare pe lamă.

Argumentare — **IV**

În unele situații, diagnosticul RSM este mai dificil, mai ales după un interval mai lung de timp, când fluxul de lichid amniotic prin canalul cervical scade.

Uneori, examinarea ecografică oferă informații adiționale, indirecte: la un interval de câteva ore după RSM cantitatea de LA scade. În trimestrul III aceasta poate fi evaluată subiectiv, prim măsurarea indicelui de LA sau prin măsurarea celui mai înalt buzunar vertical de LA.

Proba de torșon constă în evaluarea imbibiției cu lichid a unui torșon vulvar, menținut câteva ore.

În mod normal, pH-ul vaginal este acid. LA antrenează alcalinizarea acestuia. Folosirea de reactivi sau indicatori colorați poate confirma schimbarea pH-ului. Testul poate fi influențat de tratamentele locale.

Testul Zeiwang reprezintă studiul microscopic al citologiei fetale și este mai eficace după 32 SA. După uscare, se colorează lama cu albastru de Nil și se vizualizează celule fetale cutanate, care rămân colorate în oranj.

Testul cristalizării pe lamă constă în evaluarea microscopică a unei lame pe care s-a aplicat emisia vaginală lichidiană. LA, la uscare, cristalizează pe aceasta sub forma unor arborizații.[3]

Recomandare — **C**

În absența complicațiilor, tușeul vaginal este contraindicat dacă diagnosticul de RSM este de certitudine și colul uterin are aspect normal.
Tușeul vaginal este contraindicat în prezența hemoragiei cu sânge roșu, indiferent de fluxul acesteia, cel puțin până la excluderea suspiciunii de placenta praevia, cu ajutorul examinării ecografice.

Argumentare — **IV**

Tușeul vaginal nu oferă relații clinice suplimentare (în plus față de cele obținute prin inspecție).

Tușeul vaginal poate induce CU dacă sunt absente sau le poate stimula când sunt prezente. [3]

Recomandare — **B**

Dacă există facilitățile necesare, medicul trebuie să practice cardiotocografia (CTG) sau testul non-stres (TNS) la cazurile cu VG peste 28 SA: înregistrarea activității cardiace fetale pe o perioadă de cel puțin 30 minute (pentru a exclude suferința fetală prin obținerea unui traseu reactiv) și înregistrarea activității contractile a uterului, cu corelarea în timp a celor două tipuri de informație.

Argumentare	Există date atât pro [19-23] cât și contra [15,22, 24-26] utilizării CTG de rutină în sala de supraveghere a pacientelor în pretravaliu și travaliu, în cazul nașterilor înainte de termen. Medicii trebuie să interpreteze cu precauție traseele CTG la feții prematuri, [27] și să considere importanța lor în schimbarea managementului cazului numai după consultarea cu medicul șef de secție/medicul șef de gardă. Există date insuficiente care să sprijine efectuarea zilnică a TNS în îmbunătățirea prognosticului neonatal sau matern. [28] Trebuie cunoscute particularitățile traseelor CTG la VG mici: − decelerațiile sunt comun întâlnite între 20 și 30 SA. [29] Ulterior, decelerațiile apar mai rar și crește frecvența accelerațiilor și a secvențelor accelerare-decelerare; − tahicardia, variabilitatea scăzută și decelerațiile variabile sunt frecvente; [30] − tahicardia și variabilitatea scăzută sunt mai frecvent întâlnite la pacientele tratate cu beta-mimetice; la acestea, acidoza fetală nu se corelează cu schimbarea frecvenței cardiace; [30] − coexistența corioamniotitei influențează variabilitatea frecvenței cardiace și impune atenție în cazul NpT cu RSM. [31]	**IIb**
Opțiune	Dacă există facilitățile necesare, medicul poate să indice CTG continuă la cazurile cu VG peste 28 SA.	**A**
Argumentare	Nu s-a demonstrat că monitorizarea intensivă ar avea un efect de protecție împotriva paraliziei cerebrale în comparație cu auscultația intermitentă. [32,33] CTG continuă nu a îmbunătățit mortalitatea perinatală, dar a scăzut incidența convulsiilor în perioada neonatală. [33,34] CTG continuă crește incidența operațiilor cezariene (OC) și a intervențiilor obstetricale la naștere. [24,33,34]	**Ia**
Opțiune	Dacă există facilitățile necesare, medicul poate să indice CTG computerizată la cazurile cu VG peste 28 SA.	**C**
Argumentare	Interpretarea vizuală a traseelor CTG are o siguranță inferioară celei computerizate, și o variabilitate interobservator mai mare. [35] CTG computerizată are o acuratețe mai mare în a distinge feții periclitați in utero prin apariția hipoxiei, de cei normali în sarcina la termen. Controlul fiziologic al frecvenței cardiace face interpretarea CTG electronice continue foarte dificilă la feții prematuri. [27,36] Traseele normale de CTG computerizată suferă modificări longitudinale în sarcină. [36,37] Există o variabilitate inter-fetală mare, dar variabilitatea intra-fetală este mai mică. [37] Deși scăderea variabilității este mai frecventă la feții ce vor dezvolta hemoragie intraventriculară, valoarea predictivă a acesteia este mică (CTG electronică nu identifică feții cu prematuritate severă cu risc mai mare de a dezvolta hemoragie intraventriculară.[38] La feții restricționați, la 26-32 SA, reducerea variațiilor pe termen scurt (short-term variation - STV) la CTG poate fi folosită, împreună cu interogarea Doppler spectral al ductului venos (DV), în deciderea momentului nașterii elective, pentru a crește șansele de supraviețuire fără deficit de dezvoltare neurologică. [20,39] Studiile mai recente sugerează că la feții cu restricție de creștere cu instalare foarte precoce CTG trebuie repetată de mai multe ori/zi. Scăderea STV și /sau decelerațiile	**IV**

persistente nu se asociază întotdeauna cu prognosticul neonatal întunecat și nu impun intervenția dacă spectrele Doppler la nivelul DV se mențin normale. [40]

Terapia cu corticoizi crește șansele de reducere a STV și scade frecvența cardiacă fetală în primele 48-72 (până la 96 de ore) [41] de la administrare; persistența acestora trebuie considerată semn de suferință fetală, și impun un management activ. [42]

Recomandare

Dacă există facilitățile necesare, este recomandat ca medicul să practice evaluarea lungimii cervicale (măsurarea colului) prin examinare ecografică transvaginală (TV) în toate cazurile examinate la peste 24 de săptămâni. **C**

Este dezirabil ca operatorul să aibă pregătirea corespunzătoare pentru practicarea tehnicii.

Absența condițiilor necesare pentru măsurarea ecografică TV a colului nu impune transferul într-o instituție spitalicească superioară.

Dacă lungimea canalului cervical este mai mică de 25 de mm se pot lua în considerare măsuri terapeutice.

Argumentare

Aprecierea lungimii colului prin măsurare ecografică este superioară celei obținute prin tact vaginal. [43,44,46,47] Măsurarea lungimii cervicale prin ecografie TV are o valoare predictivă negativă mare (când lungimea colului este mai mare de 30 mm este foarte puțin probabilă NpT). Folosirea acestei tehnici permite evitarea măsurilor terapeutice nenecesare. [48] **IV**

Au fost folosite diferite valori prag (înainte de 24 SA) pentru a se defini grupul pacientelor cu risc înalt de NpT:

- sub 25 mm [10,45,49]
- sub 20 mm [50]
- sub 15 mm [51,52]

Colul scurt ecografic se asociază cu un risc crescut de NpT și acesta este cu atât mai mare cu cât lungimea colului este mai mică (vezi Anexa 4). [53,54]

Dacă este practicată de operatori experimentați, examinarea ecografică TV are o fiabilitate și o reproductibilitate mai bună, și o valoare predictivă superioară examinării transabdominale. [45]

În cazul inserției joase (segmentare) a placentei, tehnica permite evaluarea distanței de la polul inferior al placentei până la orificiul intern al colului.

Totuși, la NpT cu RSM există date insuficiente care să sprijine evaluarea TV a colului în îmbunătățirea prognosticului neonatal sau matern. [28]

Opțiune

Dacă unitatea are facilitățile necesare și dacă nu există contraindicații, medicul va putea practica din secreția vaginală următoarele teste: **B**

- testul la fibronectină fetală
- teste pentru vaginoza bacteriană
- recoltarea de secreție vaginală din treimea inferioară a vaginului, pentru excluderea prezenței de streptococ de grup B (SGB)

Argumentare

Fibronectina fetală este o glicoproteină ce pare a stimula aderarea dintre placa corială și decidua maternă. În mod normal, ea este prezentă în concentrații mici la nivelul secrețiilor cervico-vaginale între 18 și 34-36 SA, iar valorile ei cresc pe măsură ce se apropie termenul de naștere. La o VG mai mare de 22 SA, valorile crescute (peste 50 ng/mL) au fost asociate cu un risc crescut de NpT.

Testul negativ la fibronectina fetală se asociază cu o valoare predictivă negativă pentru NpT în următoarele 7 zile– de 99,5%, și cu o valoare predictivă negativă pentru NpT în următoarele 14 zile– de 99,2%. [55,56]

Testarea cantitativă la fibronectina fetală are potențialul de a scădea riscul global de NpT, [55] de a scădea numărul de cazuri transferate în mod nenecesar în centre terțiare, și deci de a reduce costurile pe termen lung. Valoarea predictivă negativă a fibronectinei este mai mare decât valoarea sa predictivă pozitivă.

La pacientele simptomatice, determinarea cantitativă poate ajuta la stabilirea mai exactă a clasei de risc. [57]

Deși testul de fibronectină fetală are o acuratețe moderată în predicția NpT, [58,59] el este util în a scădea investiția nenecesară de resurse.

Date recente arată că managementul antenatal bazat pe atitudinea screening-tratament în ceea ce privește infecțiile vaginale are potențialul de a scădea incidența NpT, [60,61] deși acesta nu este recomandat în populația generală. [62]

Diagnosticul vaginozei bacteriene se precizează pe prezența de celule caracteristice („clue cells”) plus două din criteriile: prezența de secreție vaginală omogenă, pH vaginal peste 4,5, test pozitiv la hidroxid de potasiu (KOH) 10% (la care, dacă este prezentă vaginoza, se degajă un miros specific „de pește”, sau „miros aminic” prin eliminarea aminelor volatile).

Pentru scăderea incidenței septicemiei neonatale imediate de cauză streptococică (Early-onset group B Streptococcus infection) sunt considerate acceptabile ambele strategii:

- aprecierea riscului pe criterii clinice
- screening bazat pe cultura de germeni din treimea inferioară a vaginului (+/ recoltarea din regiunea anorectală), la 35-37 SA.[63]

IIa

5.2 Evaluarea gravidelor cu suspiciune de travaliu înainte de termen și trierea cazurilor care necesită spitalizare

Standard

Medicul **va indica** internarea dacă:

- este prezentă ștergerea colului
- există facilitățile necesare supravegherii mamei și fătului în unitatea de primiri urgențe, și se constată modificarea caracteristicilor colului într-un interval de 2-4 ore de supraveghere
- s-a produs RSM
- pacienta are CU dureroase (CUD) și/sau sistematizate
- sunt necesare investigații suplimentare sau este necesară supravegherea mamei/fătului (de exemplu examinare ecografică sau CTG) sau este necesară supravegherea mamei/fătului)
- sunt prezente complicații fetale sau materne

Medicul **va contraindica** internarea dacă:

- semnele vitale materne sunt normale
- CTG (practicată în serviciul de primiri urgențe) este normal
- examinarea ecografică (practicată în serviciul de primiri urgențe) arată relații normale (incluzând creșterea fetală și criterii ecografice de bunăstare a fătului în uter, prin SBF mai mare de 8)
- nu sunt prezente semne clinice/paraclinice de corioamniotită
- CU sunt rare și nesistematizate
- nu sunt prezente modificări cervicale

C

Standard

Medicul va furniza pacientei informații care să o ajute să: **E**
- recunoască semnele și simptomele de travaliu
- înțeleagă importanța hidratării per os
- recunoască circumstanțele în care trebuie să ceară ajutor profesional.

Medicul îi va propune pacientei un program de urmărire, adecvat situației clinice.

6 MANAGEMENTUL PACIENTELOR INTERNATE PENTRU IMINENȚĂ DE NAȘTERE ÎNAINTE DE TERMEN ȘI CU DIAGNOSTIC DE NAȘTERE ÎNAINTE DE TERMEN ÎN CURS DE DESFĂȘURARE

Standard

Managementul pacientelor cu iminență de NpT și cu NpT în curs se face în echipe multidisciplinare. **E**

6.1 Stabilirea unui plan de management pentru pacientele internate

Standard

Cele mai importante instrumente de management în NpT sunt tocoliza și corticoterapia, dar se poate impune și transferul într-o unitate spitalicească cu posibilități superioare de îngrijire. **C**

Metodele conservatoare, ca repausul relativ sau absolut la pat, nu sunt eficiente în a preveni NpT, și de aceea nu sunt recomandate. [64]

Ca urmare, opțiunile în planul de management vor ține seama de:
- resursele disponibile în unitatea la care s-a prezentat pacienta (echipamente și resursă umană, cele de la nivelului departamentului de neonatologie fiind cruciale)
- indicatorii de eficiență și performanță a unității
- VG
- alte circumstanțe particulare pentru cazul respectiv

În aceste situații, raționamentul clinic și experiența medicului devin critic importante.

Nu s-a demonstrat nici o metodă eficientă de tratament la pacientele cu sarcină gemelară și col scurt. [45]

Standard

B

- se va supraveghea intermitent pacienta, cu vizite la intervale de timp dependente de situația clinică
- se va pune în discuție transferul într-o unitate superioară, dacă acesta are potențialul de a îmbunătăți prognosticul neonatal sau matern
- dacă nu există contraindicații, se vor oferi droguri pentru controlul durerii, în măsura și dozele permise în literatură
- se va practica corticoterapia profilactică, dacă VG a sarcinii este mai mică de 35 SA
- dacă există posibilitatea, se va măsura ecografic colul, prin abord TVse va anunța echipa necesară îngrijirii cazului (medicul neonatolog și anestezist, ca și personalul auxiliar) și se va practica consultul interdisciplinar
- se va discuta planul de management cu pacienta (sau cuplul), astfel încât să se obțină un consimțământ informat
- se vor nota acești pași în foaia de observație (FO)
- se va repeta bilanțul clinic, paraclinic și ecografic de câte ori este necesar
- dacă nu există (și pacienta nu dezvoltă pe parcursul îngrijirii) criterii de naștere

înainte de termen în curs de desfășurare, și pacienta nu are contraindicații de administrare, se va demara tocoliza medicamentoasă, pentru a se preîntâmpina NpT.

- dacă există (sau pacienta dezvoltă pe parcursul îngrijirii) criterii de naștere înainte de termen în curs de desfășurare, se va începe tratamentul cu Sulfat de Magneziu în toate cazurile cu VG mai mică de 32 SA (sau egală cu 32 SA), în scopul neuroprotecției fetale (vezi Anexa 5).

Argumentare

Uneori, mai ales în cazul pacientelor multipare, schimbările pot să se producă foarte rapid. **III**

Prognosticul nou-născuților prematuri este mai bun dacă sunt născuți și îngrijiți în unități terțiare. [65, 66]

Pacientele apreciază controlul durerii, dar conduita medicală trebuie modulată în funcție de mulți parametrii. [67,68]

Lungimea colului, măsurată TV are o valoare predictivă bună pentru prognosticul de NpT (vezi mai sus).

Administrarea de corticoizi prenatal și prelungirea duratei sarcinii sunt implicate în îmbunătățirea prognosticului neonatal (vezi Cap. 6.3).

6.2 Transferul intrauterin

Standard

Dacă este oportun transferul intrauterin, este necesară contactarea telefonică a unității de primire, a medicilor implicați în îngrijirea cazului și obținerea acordului acestora, înainte de a se proceda la organizarea transportului. Acesta presupune un risc, iar acesta trebuie balansat cu avantajele fetale și materne pe termen scurt și lung. **B**

Toate transferurile trebuie decise în echipe multidisciplinare, care includ șeful de gardă al secției, neonatologul și (după caz) șeful de gardă al instituției. Această echipă își asumă responsabilitatea pentru bunul mers al demersului de transfer.

După consilierea adecvată, părinții (sau mama) trebuie să semneze consimțământul informat pentru demersurile de transfer.

Dacă riscul de NpT este sever, și există posibilitatea ca nașterea să survină în timpul transportului, pacienta trebuie însoțită de personal medical superior (medic). Deși în general condițiile de transport (cu ambulanța sau aerian) nu permit măsuri de resuscitare neonatală completă, este recomandabil să existe posibilitatea încălzirii noului-născut și a administrării de oxigen în flux liber.

Nu este permis transferul dacă periclitează în orice măsură starea de sănătate a mamei.

Medicul trebuie să consemneze în FO pașii întregului demers, incluzând convorbirile telefonice și conținutul lor.

Dacă este necesar, terapia tocolitică va fi continuată în timpul transferului între unități.

Argumentare

Nașterea și îngrijirea nou-născuților prematuri în centre terțiare îmbunătățește prognosticul neonatal imediat și pe termen lung. [66] Cu cât VG este mai mică, cu atât beneficiile transferului in utero sunt mai substanțiale. **IIa**

6.3 Administrarea corticoterapiei în perioada prenatală

Standard

Medicul trebuie să recomande corticoterapia, de rutină, la pacientele cu risc de NpT și sarcină în evoluție cu VG mai mică de 34 SA. **E**

Dacă pacienta este diagnosticată cu diabet zaharat (preexistent sarcinii sau gestațional), se vor monitoriza nivele glicemiei.

Cura de corticoterapie:

− se vor administra două doze de betametazonă, de 12 mg, i.m., la interval de 12-24 de ore (în funcție de contextul clinic și probabilitatea ca nașterea să se desfășoare în primele 24 de ore de la inițierea tratamentului).

− dacă nu este disponibilă betametazona se poate administra dexametazona, în 4 doze de 6 mgi.m., la fiecare 12 ore (în 48 de ore).

Opțiune

Dacă riscul persistă, se poate pune problema repetării curei, în baza criteriilor clinice, **o singură dată.** Această decizie trebuie luată în colaborare cu un alt medic, cu experiență bogată în managementul cazurilor cu risc obstetrical înalt. **C**

Repetarea curei de corticoterapie: se va administra o singură doză de betametazonă, de 11,4 mg, i.m.

Argumentare

Administrarea prenatală de corticosteroizi este asociată cu scăderea semnificativă a mortalității neonatale (mai ales în cazul prematurității severe în sarcina multiplă [69, 70]), a sindromului de detresă respiratorie [71] și a hemoragiei intraventriculare în perioada neonatală. [72,73] **IV**

De asemenea, s-a raportat scăderea incidenței rectocolitei ulcero-necrotice, diminuarea necesarului de manevre de suport respirator, a intervalului timp de îngrijire în unitățile de terapie intensivă neonatală, a incidenței infecțiilor sistemice în primele 48 de ore de viață. Aceste date sunt obținute prin studii dublu-orb, iar lotul martor a fost tratat placebo. [72,73] Efectele benefice au fost obținute atât în cazurile care au evoluat cu MI, cât și în cazurile la care s-a produs RSM. [72]

Nu s-au raportat efecte adverse ale acestei terapii pe termen lung (în mica copilărie), chiar și la regimuri repetate. [74,75]

Dacă riscul de NpT persistă 7 zile sau mai mult după cura inițială, repetarea dozei a fost asociată cu: [69]

- detresă respiratorie mai puțin severă, și mai puține complicații în primele săptămâni de viață
- o scădere moderată a greutății la naștere

Se pare că nu există o diferență clară în incidența paraliziei cerebrale între cele două grupe de nou-născuți: cei din mame care au primit o cură de corticoizi și cei din mame care primit cure repetate. [65]

Unele studii recente nu confirmă efectele benefice așteptate în scăderea globală a mortalității neonatale în grupa nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere, [76] și oportunitatea tratamentului trebuie stabilită cu grijă. [77]

Dexametazona are un preț mai mic și efecte benefice similare.

6.4 Tocoliza

Introducere

Medicația tocolitică are potențialul de a temporiza nașterea și prin aceasta permite:

- administrarea corticoterapiei
- administrarea de Sulfat de Magneziu în scop de neuroprotecție fetală
- transferul într-o unitatea superioară, în vederea nașterii.

Nici un agent tocolitic nu s-a dovedit optim în tratamentul NpT. Decizia de a folosi ca primă linie de tratament un anumit agent tocolitic se va baza pe mai mulți factori, dintre care cei mai importanți sunt VG, istoricul pacientei, efectele adverse ale acestuia și răspunsul pacientei la tratament. (78)

Nu s-a demonstrat că tocoliza în ansamblu ar fi asociată cu o scădere clară a mortalității perinatale sau cu diminuarea complicațiilor neonatale severe. (79,80)

Nu există studii care să demonstreze vreun beneficiu al utilizării profilactice și cronice (peste 48 de ore) a tocoliticelor după ce au fost cupate contracțiile. (81)

Tocoliticele trebuie recomandate doar în situațiile în care întârzierea nașterii pentru următoarele 48 de ore este în beneficiul noului-născut.

În cazurile cu RSM, există puține date cu privire la folosirea tocoliticelor. (82)

VG rămâne cel mai important factor care condiționează atât managementul sarcinii, cât și prognosticul postnatal.

Tocoliza în cazul RSM a fost asociată cu:

- un risc mai mic de NpT în următoarele 48 de ore
- un risc crescut de corioamniotită, fără a crește semnificativ beneficiile fetale sau materne.

RSM reprezintă o contraindicație relativă pentru tocoliză.

Specificare: managementul situațiilor de RSM înainte de termen reprezintă un proces extrem de individualizat, care impune cunoașterea exactă a VG, presupunerea factorilor cauzatori, și stabilirea unei balanțe corecte între riscurile materne și fetale. În general, situația este caracterizată de rate înalte de morbiditate și mortalitate neonatală (mai ales înainte de 26 SA). (83,84) Deși se asociază cu VG și greutate mai mare la naștere, beneficiile expectativei în cazul RSM sunt contestate între 28 și 32 SA. (85)

În general, înaintea atingerii vârstei de viabilitate (24 SA), tocoliticele nu sunt recomandate. (82)

Contraindicațiile absolute ale tocolizei:

- contraindicații materne: intoleranță/alergie la un anumit agent medicamentos, boli cardiace
- situații clinice în care prelungirea duratei sarcinii este contraindicată:
  - deces fetal in utero
  - anomalii fetale congenitale letale/anomalii cromozomiale
  - suspiciune de suferință fetală
  - anomalii de ritm cardiac la cardiotocografie – (se vor avea în vedere particularitățile interpretării CTG la feții prematuri)
  - hemoragie maternă importantă, activă, cu instabilitate hemodinamică
  - preeclampsie formă severă

- dezlipire prematură de placentă normal inserată (DPPNI)
- corioamniotită/sepsis
- dilatație mare a colului
- preeclampsie/eclampsie
- VG mai mică de 24 SA și mai mare de 33^{+6} SA

Contraindicațiile relative ale tocolizei:

- RSM înainte de termen
- Placenta praevia
- restricție de creștere in utero
- sarcina multiplă
- boli hepatice și renale

Standard

Medicul va alege de primă intenție (în absența contraindicațiilor): **B**

- blocanți de canale de Ca (nifedipin)
- blocanți ai receptorilor de oxitocină (atosiban)

Medicul va contraindica administrarea tocoliticelor la pacientele cu *amenințare de NpT* (cazuri în care nu sunt prezente modificări cervicale), chiar dacă sunt prezente alte simptome.

Menținerea tratamentului cu tocolitice pe termen lung și repetarea tratamentului tocolitic nu îmbunătățește prognosticul perinatal, și de aceea autorii acestui ghid le contraindică.

Asocierea de agenți tocolitici trebuie evitată, datorită creșterii riscurilor efectelor adverse specifice a fiecărui agent tocolitic și pentru că nu există demonstrația științifică că această conduită aduce beneficii.

În sarcinile multiple se recomandă mai multă prudență, datorită ineficienței și riscurilor crescute de efecte adverse.

Asocierea nifedipinei cu Sulfat de Magneziu trebuie evitată.

Medicul nu va permite administrarea tocoliticelor decât dacă au fost excluse cu cât mai mare certitudine: infecția intrauterină, supradiagnosticul iminenței de NpT și DPPNI.

Argumentare

Toate tocoliticele sunt substanțe farmaceutic active cu efecte adverse redutabile, și trebuie administrate doar respectându-se riguros indicațiile, contraindicațiile și condițiile de administrare. [79,82,86-92] **III**

Acest tip de medicație trebuie rezervat pentru pacientele care au criterii de iminență de NpT prezente (CUD prezente și modificări de col/col scurt ecografic, la ecografia TV) și pentru cele cu NpT în curs de desfășurare.

Este deosebit de dificil de exclus complet prezența unei infecții intrauterine, existând un număr mare de cazuri la care singura manifestare a corioamniotitei este RSM și apariția contracțiilor.

Supradiagnosticul iminenței de NpT duce la administrarea nejustificată a tocoliticelor, ceea ce expune pacienta efectelor adverse ale acestora, fără nici un beneficiu.

Opțiune	Deși înalt controversată, în funcție de particularitățile clinice ale cazului, tocoliza este una din opțiuni la RSM înainte de termen, mai ales între 28 și 34 SA. Între tocolitice, la VG mai mici de 32 SA se va prefera $MgSO_4$. La RSM înainte de 32 SA, sulfatul de Mg prelungește perioada de latență, permițând administrarea corticoterapiei. În plus, își exercită efectul de neuroprotecție, acesta fiind mai evident la NpT înainte de 28 SA.	**C**
Argumentare	Cei mai importanți factori implicați în prelungirea perioadei de latență în RSM înainte de termen sunt antibioterapia profilactică și tocoliza. (93-98)	**IV**
Opțiune	Medicul poate indica **Atosiban** în tocoliza acută la NpT prin inițierea spontană a travaliului, acesta fiind un drog cu tolerabilitate bună. Administrarea de Atosiban se va face în trei etape succesive, la sarcini cu vârste între 24 și 34 SA: − inițial se injectează i.v. lent 6,75 mg în 0,9 ml de ser fiziologic (SF) − se montează o PEV continuă, cu un ritm de 24 ml/oră, în următoarele 3 ore − se continuă PEV continuă, cu un ritm de 8 ml/oră, până la 45 de ore. Durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 48 de ore. Este permisă reluarea curei, dacă reapar contracțiile, dar nu mai mult de 3 ori în sarcină.	**B**
Argumentare	Atosiban este un competitor al oxitocinei, ce blochează selectiv receptorii de oxitocin, având ca efect blocarea CU. Pare eficient în a temporiza nașterea în următoarele 7 zile de la inițierea tratamentului. (87,99) Are efecte adverse (materne și fetale) reduse, (100,101) și de aceea a fost folosit pe o scară din ce în ce mai largă. Dintre acestea, menționăm: cefalee, vertij, bufeuri, greață, tahicardie, hipotensiune, reacții la locul de injectare, hiperglicemie. Nu s-a demonstrat că eficacitatea atosibanului ar fi superioară beta-agoniștilor, nici superioară placebo, nici în ceea ce privește obținerea tocolizei, nici în îmbunătățirea prognosticului perinatal/neonatal. (100,102) Se pare că totuși Atosibanul are mai mult succes decât nifedipina în a evita NpT în primele 48 de ore, aceasta fiind totuși asociată cu o prelungire superioară a perioadei de latență. (104)	**IIa**
Recomandare	Administrarea **blocanților de calciu** (Ca^{2+}) – nifedipin - **este terapia de elecție.** Tratamentul se va face astfel: − o doză inițială de 20 mg, urmată de încă 3 doze de 20 mg la fiecare 30 de minute, dacă continuă contracțiile uterine. − dozele de întreținere sunt 20-40 mg oral, la fiecare 4 ore, pentru următoarele 48 de ore. Administrarea la pacientele cu boli cardiovasculare impune atenție, datorită riscului de insuficiență cardiacă. Între contraindicațiile relative menționăm: administrarea simultană a beta-	**B**

mimeticelor și a $MgSO_4$, ceea ce crește riscul de hipotensiune.

O atenție suplimentară trebuie acordată asocierii nifedipinei cu $MgSO_4$, deoarece principalul beneficiu al acestuia este neuroprotecția fetală, efectul tocolitic fiind secundar.

Dacă pacienta este stabilă hemodinamic, dozele de nifedipină de 20 mg se vor repeta la fiecare 6 ore, timp de 48 de ore, pentru întreținerea efectelor instalate.

Prelungirea tratamentului peste 48 de ore nu este eficientă.
Nu se vor depăși dozele maxime de 160 mg/24 ore, și pacienta va fi monitorizată atent la doze de peste 60 mg (la acestea, riscul de hipotensiune este de 3-4 ori mai mare).

Argumentare

Administrarea blocanților de calciu reduce concentrația Ca^{2+} intracelular, prin blocarea transportului transmembranar al ionilor de Ca^{2+}. **IIa**

Este folosit pe scară largă, datorită complianței la administrare (orală) și datorită prețului scăzut.

Nifedipina are mai eficientă decât beta-mimeticele (ritodrina) în a împiedica NpT în următoarele 7 zile, la sarcinile mai mici de 34 SA. Mai mult, are un profil de siguranță mai bun decât acestea. (88,89,106)

Un review Cochrane a arătat că blocanții canalelor de Ca se asociază nu un prognostic clinic neonatal semnificativ mai bun, și cu mai puține efecte adverse materne decât orice alt tocolitic. (106) Dar nu există studii randomizate care să realizeze o comparație cu ritodrina.

Dintre efectele adverse menționăm: constipație, diaree, vertij, bufeuri, cefalee, greață. (81,82,103,105)

Opțiune

Beta-mimeticele nu trebuie administrate decât dacă există contraindicații ale altor tocolitice. **B**

Beta-agoniștii (beta-mimeticele) – **hexoprenalina**: f de 5 ml (0,025 mg sulfat de hexoprenalină)
Tocoliza acută: se vor administrat 10 mcg diluat cu ser fiziologic sau soluție glucozată; până la 10 ml se administrează i.v. timp de 5-10 min. Dacă este necesar, se va administra în continuare perfuzie cu 0,3 mcg/min (20 picături = 1 ml):

Doza: 0.3 mcg/min

Nr. fiole, nr. picături:

- 1 (25 mcg) 120 pic/ min
- 2 (50 mcg) 60 pic/ min
- 3 (75 mcg) 40 pic/ min
- 4 (100 mcg) 30 pic/ min

Mai sus sunt sugerate niște protocoale, dar tocoliza necesită adaptarea individuală a tratamentului.

Beta-agoniștii (beta-mimeticele) – **ritodrina**

Utilizarea ei pe scară largă este limitată de afectele adverse: palpitații, tremor, tahicardie, edem pulmonar, ischemie miocardică și hiperglicemie.

	Beta-agoniștii (beta-mimeticele) – **terbutalina** Nu mai este recomandată în tratamentul NpT, datorită efectelor adverse severe. Totuși, mai este folosită în tratamentul de urgență al hipertoniei uterine intrapartum	
Argumentare	Ritodrina reduce sensibilitatea la Ca^{2+} și concentrațiile intracelulare totale de Ca^{2+}, acesta fiind mecanismul prin care produce relaxarea musculară. În comparație cu placebo, beta-agoniștii au demonstrat eficacitate în a reduce incidența nașterii în următoarele 48 de ore, (90-92) dar nu și-au demonstrat superioritatea față de alte tocolitice în a preveni NpT în general. (106,107)	**III**
Opțiune	Antiinflamatoarele non-steroidiene – **Indometacin** Reprezintă o alternativă de tocoliză între 24 și 27-28 SA: 50 mg-100 mg, intrarectal. Dozele se pot repeta, până la 200 mg/zi. Deși sunt folosite tradițional, și în unele cazuri – de primă intenție, acest ghid nu recomandă folosirea indometacinului în tocoliză/în tratamentul NpT.	**C**
Argumentare	Este un inhibitor potent al CU, prin inhibarea ciclooxigenazei Efectele adverse apar mai ales dacă este administrat în cel de-al treilea trimestru de sarcină și/sau cu o durata de peste 7 zile, (115) și includ închiderea prematură a canalului arterial, oligoamniosul, enterocolita ulcero-necrotică și hemoragia intraventriculară. (110,115-117) Un studiu recent nu confirmă nici o asociere cu prognosticul neonatal nefavorabil, cu excepția unui risc crescut de hemoragie intraventriculară. (118) Un altul ridică problema asocierii cu hipertensiunea neonatală. (119) Constricția ductului arterial este tranzitorie și reversibilă la tratamente de scurtă durată. Tratamentul îndelungat produce hipertensiune pulmonară la făt și nou-născut. Indometacinul este o alternativă dacă există contraindicații ale administrării altor tocolitice. (120)	**IV**
Opțiune	Medicul poate opta la parturientele adulte pentru administrarea transdermică de **nitroglicerină** (donor de oxid nitric). Înainte de aplicarea plasturelui medicul la administra soluții macromoleculare i.v. (soluție Ringer), pentru a preîntâmpina producerea hipotensiunii. Aplicarea de plasturi (10 mg trinitrat de glicerină) se poate repeta la 1 oră, dacă persistă CUD, până la doza maximă de 20 mg/24 ore. Sistemul transdermic eliberează 0,4 mg substanță activă/oră. Medicul trebuie să excludă contraindicațiile nitroglicerinei.	**B**
Argumentare	Administrarea transdermică de nitroglicerină a fost sugerată ca opțiune de tratament în NpT, având o eficacitate similară cu ritodrina. (121) Are potențialul de a scădea morbiditatea și mortalitatea neonatală, prin scăderea riscului de NpT înainte de 28 SA. (121, 122) Există date limitate cu privire la profilul său de siguranță. (121,122) Trinitratul de glicerină este contraindicat în: insuficiența cardiacă, glaucom, tromboza coronariană acută, hipotensiunea preexistentă, alergie/idiosincrazie la substanța activă, șoc, colaps, anemie severă.	**IIb**

Recomandare

Medicul va prescrie **$MgSO_4$** între 24 și 32 SA dacă este probabil că nașterea se va produce în următoarele 24 de ore și în cazurile în care este planificată nașterea electivă înainte de termen. **A**

- La nașterea electivă, administrarea se va începe cât mai aproape de cel puțin 4 ore înainte.
- Dacă nașterea nu se produce după administrarea de $MgSO_4$, dar există un risc mare ca NpT să apară înainte de 30 SA, se poate repeta administrarea, la decizia medicului curant.

Argumentare

Administrarea de $MgSO_4$ – are un rol teoretic în tocoliză, prin inhibarea contracțiilor uterine. **Ib**

Există puține date care să demonstreze o reducere semnificativă a incidenței NpT sau influențarea prognosticului perinatal. (123, 124)

În Europa este puțin folosit în scop de tocoliză.

În schimb, există un număr tot mai mare de studii care recomandă administrarea lui în perioada prenatală înainte de 32 SA, oferind un nivel semnificativ de neuroprotecție. (74,125-130) Folosirea lui este implicată în scăderea incidenței și severității paraliziei cerebrale, și în îmbunătățirea funcțiilor motorii la nou-născuții prematuri. (131)

- La 63 de cazuri tratate, se va evita paralizia cerebrală la un nou-născut (95% CI 44–155) (124)
- La 42 de cazuri tratate, se va evita decesul sau paralizia cerebrală la un nou-născut (95% CI 24–346) (124)

La nașterea electivă, cele mai multe efecte benefice se obțin dacă este administrat cu cel puțin 4 ore înainte de naștere. (123) Chiar dacă nașterea se produce mai devreme de 4 ore de la administrare, există posibilitatea ca administrarea de $MgSO_4$ să aibă efecte benefice. (123)

Efectele benefice sunt mai importante la VG mai mici.

Administrarea de $MgSO_4$ nu a fost asociată cu efecte adverse fetale pe termen lung, (130) și nici cu alterarea prognosticului matern. (123,131,132)

Într-un studiu randomizat și controlat, avantajul administrării de $MgSO_4$ în îmbunătățirea ratelor de mortalitate nu a putut fi exclus. (133)

Dar nu s-a asociat cu îmbunătățirea performanțelor neurologice, cognitive, de comportament, cu calitatea creșterii sau prognosticul funcțional la prematurii ajunși la vârsta de școală. (133)

La feții de VG foarte mică, administrarea de $MgSO_4$ a fost asociată cu complicații gastro-intestinale, (134) și în cazul coexistenței corioamniotitei efectele benefice sunt controversate. (135)

Între diferite ghiduri există diferențe în ceea ce privește: limita superioară a VG la care trebuie administrat $MgSO_4$, dozele, durata tratamentului, protocoalele de repetare a curelor și asocierea cu alte tocolitice. (136)

Recomandare

Dacă este necesară administrarea medicamentelor tocolitice, trebuie monitorizate la fiecare oră: semnele vitale materne (temperatura, pulsul arterial, tensiunea arterială și frecvența respiratorie), în primele 4 ore de la inițierea tratamentului. **E**

Pe parcursul tratamentului cu nifedipină acestea vor fi controlate la fiecare 4 ore.
Dacă contracțiile uterine nu se cupează, se impune monitorizarea fătului prin CTG continuă.

6.5 Administrarea de progesteron

Opțiune

Medicul poate recomanda progesteron între 16 și 24 SA la pacientele cu sarcină cu făt unic și antecedente de NpT in scop profilactic. **A**
Terapia poate fi indicată la pacientele asimptomatice la care se descoperă incidental scurtarea canalului cervical, prin examinare ecografică TV în trimestrul al doilea.
Se vor administra 200 mg de progesteron/zi, vaginal, până la 34 SA, sau până la ruperea spontană a membranelor.

Argumentare

Beneficiile terapiei cu progesteron sunt controversate. **Ia**

S-a raportat că tratamentul cu progesteron reduce riscul de NpT. [137-140] La pacientele cu antecedente de NpT s-a raportat o eficiență de reducere a riscului astfel: înainte de 34 SA (RR 0,31, 95% CI 0,14–0,69) și înainte de 37 SA (RR 0,55, 95% CI 0,42–0,74).

S-a raportat că tratamentul cu progesteron reduce riscul de NpT înainte de 28 SA (RR 0,59, 95% CI 0,37–0,93) [137] și înainte de 34 SA (RR 0,64, 95% CI 0,45–0,90) la pacientele cu col scurt. [49,51,52,139]

Se pare că tratamentul cu progesteron este ineficient în sarcinile gemelare necomplicate, [141] dar nu poate fi exclus un efect benefic în îmbunătățirea prognosticului perinatal la pacientele cu lungime cervicală mai mică de 25 mm. [142]

Dozele și regimurile optime de administrare a progesteronului sunt încă controversate, [138-140] ca și efectele lui pe termen lung. Se pare că administrarea intravaginală zilnică (sub formă de ovule), începând de la 16 SA este o alternativă superioară administrării injectabile odată/săptămână, la sarcina cu făt unic, în cazul pacientelor cu istoric de NpT. [143]

Se pare că nu există diferențe semnificative ale efectelor la doze de 90, 100 și respectiv 200 mg. [138]

Publicații recente (inclusiv o recenzie sistematică Cochrane) au eșuat în a confirma beneficiile clinice ale tratamentului cu progesteron. [141,144-147]

6.6 Tratamentul cu antibiotice

Recomandare

În cazurile cu iminență de NpT și în cazurile cu NpT în curs de desfășurare cu membrane intacte, medicul nu va prescrie antibiotice profilactic. **C**

Argumentare

Principalul scop al acestora este prevenția infecției cu SGB în perioada neonatală precoce. [65-148] **IV**

Paralizia cerebrală are incidență mai mare la nou-născuții ale căror mame au primit antibioterapie profilactică în NpT cu membrane intacte, [65] în special dacă aceasta se produce într-un interval scurt.

Dacă NpT nu este însoțită de infecție intraamniotică, tratamentul cu antibiotice crește riscul. [149]

Opțiune

Medicul poate decide administrarea Clindamicinei cu administrare orală sau clindamicinei ovule la pacientele cu floră vaginală anormală, la VG mici. **A**

Argumentare

Administrată la mai puțin de 22 SA, la pacientele cu floră vaginală anormală, clindamicina reduce semnificativ incidența NpT înainte de 37 SA. **Ia**
Tratamentul cu Clindamicină (oral sau sub formă de cremă vaginală) poate reduce riscul de NpT cu 40%, respectiv riscul de avort spontan tardiv cu 80% atunci când este administrat înainte de 22 SA. Preparatul vaginal cu clindamicină are o absorbție sistemică limitată și, prin urmare, pare a avea un profil de siguranță superior preparatului cu administrare orală. [150,151]

Vaginoza bacteriană a fost asociată cu NpT, și cu RSM înainte de termen. [152]

De asemenea, a fost demonstrată eficacitatea similară dintre tratamentul cu clindamicină cremă administrat timp de 7 zile și cel cu clindamicină ovule în regim de 3 zile în vaginoza bacteriană. (153) **Ib**

Standard

Medicul va căuta să confirme sau să excludă semnele de **corioamniotită** în toate cazurile internate pentru iminență de NpT sau cu travaliu declanșat înainte de termen: **B**

- Febră maternă peste 38º la care nu se suspectează o altă cauză, împreună cu cel puțin două din următoarele semne:
  - Tahicardie maternă (peste 100 bpm)
  - Tahicardie fetală (peste 160 bpm)
  - Durere la nivelul uterului
  - Leucoree fetidă
  - Leucocitoză (peste $15x10^9$/dL)
  - Nivele crescute de proteina C reactivă.

Dacă acestea sunt persistente, nașterea nu trebuie temporizată.
Ea se va desfășura sub un regim de antibioterapie multiplă, cu administrare i.v. (în schema de tratament a iminenței de NpT sau intrapartum).
În cazul RSM la care se optează pentru expectativă se va indica antibioterapie profilatică în primele 7 zile

Argumentare

La RSM înainte de termen, antibioterapia profilactică este implicată în prelungirea perioadei de latență. (97,154, 155) **III**

Opțiune

Dacă nu există un protocol de politică internă a instituției, sunt recomandabile asocierile de beta-lactamine cu aminoglicozid, sau următoarele regimuri: **B**

- Ampicilina (sau Amoxyicilină) 2 g doză inițială i.v., apoi câte 1 g i.v. la 6 ore
- Gentamicină 5 mg/kg/zi i.v.
- Metronidazol 500 mg i.v. la 12 ore

Dacă pacienta este alergică la Penicilină:

- Lincomicină 600 mg i.v. în 100 mL SF, în PEV lentă (o oră), apoi se repetă la fiecare 8 ore, sau Clindamicină 600 mg i.v. în 50–100 mL SF în cel puțin 20 minute, la fiecare 8 ore
- Gentamicină 5 mg/kg/zi, i.v.
- Metronidazol 500 mg i.v., la 12 ore.
- Asociere de ceftriaxonă, claritromicină și metronidazol

Dacă se produce nașterea într-un interval mai mic de 5 zile, tratamentul cu antibiotice trebuie continuat postpartum.

După ce pacienta devine afebrilă sau normalizează constantele biologice se poate lua în considerare schimbarea căii de administrare (p.o.) sau suprimarea tratamentului.

Argumentare	Până la excluderea ei, producerea RSM înaintea termenului, urmată de semne de travaliu trebuie considerată a priori un semn de corioamniotită latentă. Sunt benefice antibioticele care acoperă Streptococcus agalactiae și Escherichia coli. (154-157) Începerea tratamentului cu antibiotice imediat după precizarea diagnosticului de corioamniotită și menținerea acestuia peripartum sunt implicate în reducerea morbidității neonatale și materne. (155) Regimurile optime de tratament cu antibiotice în NpT nu au fost stabilite.	**IIa**
Recomandare	Nu se recomandă administrarea de rutină a antibioterapiei profilactice la pacientele cu iminență de NpTși cu MI, fără semne clinice sau paraclinice de corioamniotită.	**B**
Argumentare	Dacă nu apar semne de NpT în curs de desfășurare și dacă nu există alte indicații, în situația în care membranele rămân intacte, se va suprima tratamentul cu antibiotice. (158)	**IIa**
Recomandare	Medicul va recomanda antibioterapia: – Când datele clinice sau paraclinice sugerează corioamniotită – În cazul RSM.	**E**
Opțiune	Medicul poate recomanda suplimente cu probiotice sau prebiotice pacientei cu risc înalt de NpT.	**B**
Argumentare	Nu s-a demonstrat că suplimentarea cu probiotice sau prebiotice în timpul sarcinii are beneficii în prevenirea NpT, nici efecte adverse materne sau fetale. (159) Publicații recente sugerează că în cazul RSM înainte de termen, administrarea intravaginală a probioticelor (1 comprimat cu eliberare prelungită la 4 zile, în asociere cu antibioprofilaxia) prelungește perioada de latență și îmbunătățește prognosticul perinatal. (160,194)	**IIb**

6.7 Cerclajul

Recomandare	Medicului îi este recomandat să ia decizia de a practica cerclajul dacă pacienta are o sarcină în evoluție cu făt unic, la mai puțin de 24 SA, în mod individualizat, în funcție de particularitățile cazului, mai ales în funcție de anamneză. 1. Cerclajul profilactic: − una sau mai multe NpT sub 34 SA (în absența diagnosticului de abruptio placentae) − avorturi tardive în al de-al doilea trimestru, la peste 16 SA În ambele cazuri, se va avea în vedere mai ales contextul dilatației apărute fără suferință dureroasă. − antecedente de cerclaj la o sarcină precedentă − lungimea colului (măsurată ecografic TV) mai mică de 25 mm înainte de 24 SA 2. Cerclajul „la cald” (de urgență, de salvare) se poate practica în absența CU, în cazul pacientelor cu membrane intacte, când: − este prezentă dilatația colului, cu protruzia vizibilă a membranelor amniocoriale în aria colului. Intervențiile chirurgicale la nivelul colului (conizația, excizia largă a zonei de transformare - large loop excision of the transformation zone – LLETZ, exereza	**B**

laser, rezecția cu ansa diatermică) și anomaliile congenitale mulleriene, dacă sunt izolate, nu reprezintă indicații de cerclaj

Argumentare

Dacă pacienta are istoric de avort tardiv sau de NpT, practicarea cerclajului în prima jumătate a sarcinii cu făt unic este o metodă eficace de prevenire a prematurității. (162, 164-168) **IIa**

În comparație cu loturi martor fără tratament, cerclajul scade incidența NpT la pacientele cu risc de NpT recurentă (RR 0,80, 95% CI 0,69 to 0,95). (169)

Trebuie să fie luate în considerare toate particularitățile cazului și riscurile asociate procedurii. (170)

Contraindicațiile absolute ale cerclajului sunt: placenta praevia, infecțiile vaginale/cervicale, infecția intraamniotică, hemoragia, malformațiile fetale, suferința fetală, decesul fetal in utero, oligoamniosul, RSM, gemelaritatea, (161,166,171) alte contraindicații materne. (3) Contraindicațiile relative sunt: anomaliile uterine, (172) antecedentele de conizație. (173)

Dacă se optează pentru practicarea cerclajului, pacienta trebuie consiliată cu privire la evoluția potențială către RSM, apariția contracțiilor, a hemoragiei, și a infecției după intervenție. (169)

Există puține date cu privire la eficacitatea cerclajului „la cald" (de urgență), (174,175) dar unii autori raportează efecte benefice. (176)

Opțiune

Cerclajul poate fi luat în considerare dacă se descoperă incidental un col scurt sub 25 mm, înainte de 24 SA, în absența istoricului pozitiv pentru NpT sau avort tardiv în trimestrul al doilea.(163) **E**

Opțiune

Dacă se produce RSM, medicul poate decide suprimarea sau menținerea firului (firelor) de cerclaj în absența completă a contracțiilor uterine și în absența semnelor de corioamniotită. **C**

Argumentare

Dacă se decide menținerea firelor de cerclaj după RSM, medicul va indica periodic determinarea markerilor serici de inflamație nespecifică. (177-181) **IV**

6.8 Montarea de pesar

Opțiune

Medicul curant poate decide montarea de pesar, la sarcinile cu iminență de NpT și indicație de cerclaj la VG peste 24 SA. **B**

Argumentare

Montarea de pesar a fost introdusă în practica medicală ca o alternativă la cerclaj, având avantajul de a fi non-invazivă, mai puțin dependentă de manualitatea operatorului și reversibilă. **IIb**

Studii recente au eșuat în a demonstra beneficiile clinice ale utilizării pesarelor în prevenția NpT, (182-184) deși există studii randomizate care au demonstrat că cerclajul și montarea de pesar prezintă beneficii comparabile în prevenția NpT. (185)

Eficiența montării de pesar în vederea prevenției NpT la sarcina gemelară este controversată. (186-188)

6.9 Terapia de întreținere. Repetarea regimurilor de tocoliză

Opțiune

În cazuri rare se poate o practica o terapie de întreținere a efectelor tocolizei, cu Atosiban administrat în infuzie continuă subcutan, până la 36 SA. **C**

Argumentare	Dovezile științifice care să justifice menținerea terapiei tocolitice după stabilizarea episodului inițial sunt insuficiente. De aceea, aceasta nu este recomandată. [91, 189]	IV

6.10 Tocoliza în sarcina multiplă

Recomandare	Nu se va face terapie tocolitică la sarcinile multiple.	A
Argumentare	Nu există date concrete cu privire la administrarea agenților tocolitici pentru stoparea travaliului înainte de termen în sarcinile multiple. Nu s-a demonstrat că ar reduce riscul de NpT sau că ar îmbunătăți prognosticul neonatal. [190-192] Mai mult, se pare că folosirea tocoliticelor în aceste cazuri se asociază cu un risc semnificativ mai mare de apariție a edemului pulmonar. [193]	Ib

7 URMĂRIREA PARTURIENTEI ȘI MONITORIZAREA FETALĂ

7.1 Monitorizarea fetală

Standard	La gravidele la care se instalează semne de travaliu prematur medicul trebuie să indice o conduită tipică pentru naștere în ceea ce privește mama, și să intensifice monitorizarea fetală prin auscultație sau înregistrare CTG.	E
Argumentare	Fătul prematur tolerează ipotetic mai greu travaliul comparativ cu cel la termen. Atunci când traseul cardiotocografic înregistrat este normal, riscul de deces neonatal este mai redus. Monitorizarea cardiotocografică continuă a prematurului în travaliu nu a fost asociată cu o rată mai mică a mortalității și morbidității neonatale. [1]	
Standard	La gravidele la care s-a reușit suprimarea travaliului trebuie făcută o consiliere detaliată înainte de externare, astfel încât pacienta să poată recunoaște situațiile an care trebuie să revină și semnele de debut de travaliu înainte de termen.	C
Argumentare	Și fenomenele antenatale primare, care sunt de fapt substratul travaliului înainte de termen pot duce la afectare fetală. Fătul poate dezvolta acidoză metabolică în urma hemoragiilor antepartum sau datorită infecției (corioamniotită). Acidoza metabolică are implicații deosebite în cazul prematurilor, aceștia fiind mai predispuși la leucomalacie periventriculară asociată acidozei metabolice prelungite comparativ cu feții la termen. [2-4]	IV
Opțiune	La gravidele cu iminență de NpT medicul poate utiliza profilul biofizic fetal pentru supravegherea stării de bine a fătului.	B
Argumentare	Valoarea predictivă a scorului biofizic pentru prezența corioamniotitei este cuprinsă între 25-80% cu o rată de rezultate fals pozitive de 2-9%. Există date insuficiente care să sprijine practicarea scorului biofizic fetal zilnic în îmbunătățirea prognosticului neonatal sau matern. [5]	IIa
Recomandare	Dacă se optează pentru expectativă de lungă durată în situația RSM, și prezentația este pelviană sau transversală, monitorizarea cardiotocografică a fătului va fi zilnică la peste 28 SA.	C

Argumentare

Aceasta este utilă pentru a putea surprinde precoce un eventual prolaps de cordon ombilical și pentru evaluarea starii fetale. Trebuie cunoscute particularitățile traseelor CTG la vârste mici de sarcină. **IV**

Prematurii în prezentații non-cefalice au o mortalitate neonatală mai mare față de cei în prezentație craniană, chiar după ajustarea VG la naștere, și a căii de naștere. [6]

7.2 Monitorizarea maternă

Standard

În cazurile spitalizate pentru iminență de NpT sau pentru NpT în curs de desfășurare, medicul trebuie să indice urmărirea stării mamei zilnic sau de mai multe ori pe zi (în funcție de particularități), prin: **E**

- termometrizare (la 4-6 ore)
- măsurarea TA și a AV (la 2-6 ore)
- urmărirea caracterului scurgerilor vaginale (la 2-4 ore sau de câte ori pacienta semnalează o schimbare)
- urmărirea simptomelor (inclusiv a CU) se va face la 30-60 minute, în primele 2-4 ore, apoi la 4-12 ore dacă simptomele de remit.

Dacă se instalează NpT, medicul va indica transferul pacientei în sala de naștere fiziologică (SNF), pentru îngrijirea mamei și a fătului în cursul travaliului.

Standard

În cazurile cu RSM tratate conservator medicul trebuie să indice periodic însămânțarea de culturi din lichidul amniotic. **C**

De asemenea trebuie urmăriți parametrii biochimici de infecție-inflamație: dinamica leucocitozei și a proteinei C reactivă.

Argumentare

La pacientele internate cu RSM există riscul suprainfecției ascendente cu germeni virulenți (floră de spital, supraselectată). **IV**

Complicațiile neonatale se corelează cu VG la naștere și cu leucocitoza maternă, [7] aceasta din urmă fiind controversată, datorită specificității și sensibilității reduse. [8,9]

Opțiune

În situația de RSM precoce la termen (peste 37 SA, în afara travaliului) în prezentație craniană, medicul poate opta, în acord cu pacienta, pentru management de expectativă (intraspitalicesc) sau pentru inducția nașterii. **E**

Expectativa impune:

- absența istoricului de cerclaj;
- absența semnelor clinice de corioamniotită;
- traseu normal la CTG;
- excluderea infecției cu streptococ de grup B;
- evitarea examinărilor locale în absența apariției contracțiilor și în prezența semnelor de bunăstare fetală.

Monitorizarea mamei și a fătului se va face la fiecare 4 ore.

Recomandare	Dacă se optează pentru expectativă în situația RSM precoce la termen (peste 37 SA, în afara travaliului) medicul va recomanda instaurarea tratamentului profilactic cu antibiotice după un interval de 12 ore de la RSM.	**E**

Standard	În cazurile selectate pentru inițierea terapiei tocolitice medicul trebuie să urmărească atent gravida pe parcursul administrării terapiei:
	− monitorizare clinică până la amendarea contracțiilor
	− termometrizare de 4 ori pe zi
	− TA, AV și CU după cum urmează:
	  − la interval de 30 min (primele 2-4 ore), apoi
	  − la interval de 2 ore (primele 24 ore), și ulterior
	  − la interval de 6 ore, până la suprimarea tratamentului.
		E

Argumentare	Tocoliticele sunt droguri potente, cu efecte adverse redutabile (vezi Anexa 6).	
Opțiune	Dacă episodul amenințării de NpT a fost depășit și dacă, medicul poate să aibă în vedere externarea în următoarele condiții: − col închis − sarcină unică − acces facil la spital − suport social la domiciliu (transport disponibil, telefon) − complianță bună − este posibilă continuarea tratamentului de menținere	**A**
Argumentare	La pacientele cu membrane intacte și remisia episodului de amenințare/iminență de NpT, spitalizarea pe termen scurt și tocoliza, urmate de administrarea de progesteron,[10,11] în vederea menținerii efectelor tocolizei, reprezintă un management mai eficient decât cel care include spitalizarea pe termen lung, administrarea de beta-mimetice și antibiotice, și repausul la pat. [12] Eficacitatea tratamentului cu progesteron în menținerea rezultatelor după succesul tocolizei și în evitarea NpT este contestată de unele metaanalize. [13]	**Ia**

7.3 Calea de naștere la nașterea înainte de termen (vezi Anexa 7)

Standard	În afara contraindicațiilor materne și fetale medicul va indica nașterea pe cale vaginală a prematurilor de greutate foarte mică în prezentație craniană.	**B**
Argumentare	La NpT cu feți de greutate foarte mică în prezentație craniană, extracția prin operație cezariană (OC) nu îmbunătățește rata supraviețuirii în perioada neonatală, [14-17] deși OC electivă pare a scădea incidența hemoragiilor intraventriculare. [18] OC poate fi benefică în cazul asocierii restricției de creștere intrauterină, [19] deși aceste beneficii sunt contestate de unele studii recente. [20] În comparație cu nașterea prin OC, la nașterea vaginală înainte de termen sub 30 SA se înregistrează mai puține cazuri de detresă respiratorie. [21] La NpT, rolul OC este controversat. Nu există ghiduri bazate pe evidențe științifice. [22]	**IIb**

Recomandare	În NpT în care fătul se află în prezentație pelviană, medicul poate opta pentru ambele căi de naștere, în funcție de particularitățile clinice ale cazului respectiv.	**B**
Argumentare	Deși este considerată și recomandată ca o cale de naștere mai protectivă în general, la feții prematuri între 24 și 37 SA în prezentație pelviană, datele clinice nu sprijină practicarea de rutină a operației cezariene în aceste cazuri. [23-25] Prematurii în prezentații non-cefalice au o mortalitate neonatală mai mare, indiferent de calea de naștere. [6] O revizie sistematică a literaturii și alte studii sugerează totuși scăderea mortalității neonatale în aceste cazuri dacă se practică OC la naștere, și alte beneficii. [26-30]	**III**
Recomandare	În NpT în sarcinile gemelare cu feți cu greutate foarte mică la naștere, medicul poate să opteze pentru ambele căi de naștere, în funcție de particularitățile clinice ale cazului respectiv.	**B**
Argumentare	Nașterea prin OC a prematurilor cu greutate foarte mică la naștere, în sarcina gemelară, crește riscul de hemoragie intraventriculară postpartum, indiferent de prezentația la naștere [31-32] și crește riscul de detresă respiratorie. [33] Inducerea electivă a nașterii pe cale vaginală dacă primul gemelar se află în prezentație craniană nu crește mortalitatea și morbiditatea severă neonatală, [34,35] nici nu întunecă evoluția pe termen lung a copiilor. [35]	**III**
Standard	În NpT, manevrele instrumentale trebuie indicate foarte judicios, și practicate doar când există contraindicații absolute materne, atât pentru nașterea naturală, cât și pentru OC.	**B**
Argumentare	Ratele de complicații neonatale după vacuum extracție sunt în general scăzute, dar în NpT se înregistrează incidențe mai mari ale hemoragiilor intra- și extracraniene, și leziuni de plex brahial, în comparație cu alte modalități de naștere. [36]	**IIb**
Opțiune	La vârsta de periviabilitate (24 - 27 SA), medicul va încerca să evite OC, în vederea protecției mamei și a viitorului său fertil.	**B**
Argumentare	În comparație cu pacientele care nasc natural, cele supuse OC au o probabilitate mult mai mare de a suferi o altă OC la nașterea ulterioară, și de a dezvolta complicații majore în sarcină. [37] Riscurile materne cresc cu fiecare OC iterativă. [38] Dacă se asociază corioamniotita (entitate dificil de tratat, dar frecvent asociată cu NpT), riscurile materne sunt mult mai mari la practicarea OC decât la nașterea naturală. [39] Pe termen lung, evoluția prematurilor născuți extrem de devreme nu este condiționată de calea de naștere. [40,41]	**IIb**
Opțiune	La NpT medicul va pensa tardiv cordonul ombilical, după încetarea pulsațiilor acestuia.	**A**

Argumentare	Pensarea tardivă a cordonului ombilical la nașterea prematurilor este o procedură simplă, iar evidențele științifice arată o îmbunătățire a prognosticului neonatal, imediat și la distanță. [42,43]	Ib
Standard	La producerea unei nașteri înainte de termen, medicul va indica examenul histologic al placentei. [44]	E

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Standard	Autorii ghidului propun o abordare secvențială în diagnosticul și managementul pacientelor cu amenințare/iminență de naștere înainte de termen (vexi Anexa 8).	E
Standard	Fiecare unitate medicală publică sau privată care utilizează tocolitice își va redacta protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Medicul trebuie să urmărească și să trateze cazurile cu travaliu înainte de termen la VG sub 32 SA sau cu greutate fetală estimată antenatal sub 1500g- numai în unități de obstetrică de nivel II și III, care dispun de condiții de îngrijire a nou-născutului prematur.	E
Standard	Atunci când NpT înainte de 34 SA se produce accidental în unități cu profil obstetrical de nivelul I (sau II fără condiții de îngrijire a nou-născutului prematur), medicul trebuie să indice transferul nou-născutului și al lehuzei în unități de obstetrică de nivel II și respectiv III, cât mai curând postpartum, în condiții de stabilitate clinică a ambilor pacienți.	E
Standard	Transferul „in utero” în cazul iminenței de NpT și în cazul NpT în curs de desfășurare se face astfel, de câte ori este posibil: − se va anunța și se va obține acordul șefului de secție/șefului de gardă de la unitatea în care se transferă/referă gravida − datele medicale disponibile despre sarcina respectivă (dosarul de îngrijire în sarcină și un bilet de ieșire detaliat, din care să reiese managementul intraspitalicesc înainte de transfer/referirea în unitatea superioară) trebuie să însoțească pacienta la unitatea care primește cazul.	E
Argumentare	Evaluarea datelor medicale cu privire la sarcină permite adoptarea unei conduite medicale mai bune, care ameliorează prognosticul perinatal.	
Standard	Echipa de îngrijire trebuie să se asigure că transferul nou-născutului prematur și al lehuzei este corespunzător: ambulanțe dotate cu facilitățile necesare, adaptate la particularitățile cazului	E

Standard

Pentru feții cu prognostic extrem de rezervat (malformații compatibile cu viața, dar cu risc vital neonatal mare, sau restricție severă de creștere intrauterină și/sau vârstă gestațională sub 28 SA) medicul trebuie să informeze pacienta cu privire la: **B**

- șansele reduse de supraviețuire neonatală
- posibilitatea apariției de sechele pe termen lung
- riscurile materne datorate operației cezariene.

Argumentare

Când nașterea se produce înainte de 26-28 SA, nou-născuții au rate mari de mortalitate și morbiditate. [1,2] În Suedia, dacă NpT se produce între 22 și 26 SA, supraviețuirea nou-născuților la un an variază între 9,8% și 85%. [1] **IIa**

Cei mai importanți factori de predicție a unei evoluții nefavorabile sunt: antibioterapia profilactică, perioada de latență, VG la naștere, greutatea nou-născutului la naștere (acesta fiind cel mai important). [3,4]

Explicarea în detaliu a evenimentelor de așteptat postpartum, consilierea și comunicarea de bună calitate cu pacienta și familia ei, sunt factori care îmbunătățesc relația între pacienți și medici. [5]

Standard

În cazurile cu RSM și cu VG peste 34 SA medicul trebuie să discute cu pacienta, familia acesteia și cu medicul neonatolog riscurile și beneficiile prelungirii cursului sarcinii, și să încerce temporizarea nașterii (să aibă o conduită de expectativă). Medicul trebuie să adopte conduita conservatoare (prelungirea cursului sarcinii) numai după obținerea și documentarea consimțământului informat al gravidei. **A**

Argumentare

În absența apariției semnelor de infecție sau de suferință fetală, atitudinea de expectativă (cu supravegherea atentă a mamei și a fătului) este benefică la pacientele cu RSM în apropierea termenului. [6,7] **Ib**

Standard

Între 32 şi 36 SA, medicul trebuie să interneze gravidele cu amenințare de NpT dacă lucrează în maternități de grad II sau III, ce dispun de secție de terapie intensivă neonatală. **E**
Dacă pacienta se adresează unei maternități de nivel I, și condițiile o permit, este recomandabil ca medical să o refere unei unități superioare fără a o interna.

Standard

Între 26 și 32 SA, gravidele cu amenințare de NpT, gravidele cu NpT în curs de desfășurare și cele care prezintă comorbidităţi ce întunecă prognosticul fetal (de exemplu, prematuritate + restricție de creștere intrauterină, preeclampsie, etc.) trebuie îngrijite numai în maternități de grad III. **E**

Standard

Cel puțin 2 persoane antrenate în tehnicile de resuscitare neonatală trebuie să fie prezente la nașterea unui prematur cu VG sub 34 SA (dintre care cel puțin un medic de specialitate neonatologie). **E**

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. N Engl J Med. 1992 Jul 30;327(5):308-12
2. Gotsch F, Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Hassan S, Yeo L The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22 Suppl 2:5-23
3. Joseph K S, Kramer M S, Marcoux S, Ohlsson A, Wen S W, Allen A, Platt R. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. N Engl J Med 1998; 339: 1434–1439
4. Moutquin J M. Classification and heterogeneity of preterm birth. BJOG 2003; 110(Suppl 20)30–33
5. Ananth C V, Vintzileos A M. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. Clin Perinatol 2008; 35: 53–67
6. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. Prenat Diagn. 2014 Jul;34(7):655-9. doi: 10.1002/pd.4412. Epub 2014 Jun 9. Review.
7. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Org. 2010;88:31–38.
8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, 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. 379:2162-2172 2012
9. Barros FC, Bhutta ZA, Batra M, Hansen TN, Victora CG, Rubens CE. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. BMC Pregnancy Childbirth. 2010; 10 Suppl 1:S3
10. Barros FC, Papageorghiou AT, Victora CG, et al. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome: implications for prevention. JAMA Pediatr. 2015;169:220–229.
11. Morken NH, Kallen K, Jacobsson B. Predicting risk of spontaneous preterm delivery in women with a singleton pregnancy. Paediatr Perinat Epidemiol. 2014;28:11–22.
12. Di Renzo GC, Cabero Roura L. European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Perinat Med. 2006;34:359–366.
13. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 2014 Aug 15;345(6198):760-5.
14. Plunkett J, Feitosa MF, Trusgnich M, et al. Mother's genome or maternally-inherited genes acting in the fetus influence gestational age in familial preterm birth. Hum Hered. 2009;68:209–219.
15. Myking S, Boyd HA, Myhre R, et al. X-chromosomal maternal and fetal SNPs and the risk of spontaneous preterm delivery in a Danish/Norwegian genome-wide association study. PLoS One. 2013;8:e61781.
16. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, Brabant G, Bretelle F, Brun S, Doret M, Ducroux-Schouwey C, Evrard A, Kayem G, Maisonneuve E, Marcellin L, Marret S, Mottet N, Paysant S, Riethmuller D, Rozenberg P, Schmitz T, Torchin H, Langer B. Prevention of spontaneous preterm birth (excluding preterm premature rupture of membranes): Guidelines for clinical practice - Text of the Guidelines (short text). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016 Dec;45(10):1446-1456.
17. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. Am J Obstet Gynecol. 2018 Feb;218(2S):S818-S828. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.227. Review.
18. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, World Health Organization 2015, ISBN 978 92 4 150898 8
19. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. Lancet Glob Health. 2018 Oct 30. pii: S2214-109X(18)30451-0.
20. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet 2008; 371: 261–69.
21. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. Am J Obstet Gynecol 2011; 205: 374 e1–9.
22. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet 2012; 379: 445–52.
23. Näsänen-Gilmore P, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M, Matinolli HM, Eriksson JG, Järvelin MR, Vääräsmäki M, Hovi P, Kajantie E. Lung function in adults born preterm. PLoS One. 2018 Oct 19;13(10):e0205979.
24. Olsen A, Dennis EL, Evensen KAI, Husby Hollund IM, Løhaugen GCC, Thompson PM, Brubakk AM, Eikenes L, Håberg AK. Preterm birth leads to hyper-reactive cognitive control processing and poor white matter organization in adulthood. Neuroimage. 2018 Feb 15;167:419-428. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.11.055. Epub 2017 Nov 27.

25. Matinolli HM, Männistö S, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M, Heinonen K, Eriksson JG, Wolke D, Lano A, Järvelin MR, Vääräsmäki M, Räikkönen K, Kajantie E. Food and nutrient intakes in young adults born preterm. Pediatr Res. 2018 Mar;83(3):589-596
26. March of Dimes, Partnership for Maternal NaCH, Save the Children, World Health Organisation. Born too soon: The global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organisation; 2012
27. Reddy UM, Rice MM, Grobman WA, Bailit JL, Wapner RJ, Varner MW, Thorp JM Jr, Leveno KJ, Caritis SN, Prasad M, Tita AT, Saade GR, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Serious maternal complications after early preterm delivery (24-33 weeks' gestation). Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4):538.e1-9.
28. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24(5):659-67.
29. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017 Jul 5;7(6):e015402.
30. Gunnarsson B, Skogvoll E, Jónsdóttir IH, Røislien J, Smárason AK. On predicting time to completion for the first stage of spontaneous labor at term in multiparous women. BMC Pregnancy Childbirth. 2017 Jun 12;17(1):183
31. Villamor-Martinez E, Cavallaro G, Raffaeli G, Mohammed Rahim OMM, Gulden S, Ghazi AMT, Mosca F, Degraeuwe P, Villamor E. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018 Oct 17;13(10):e0205838.
32. Granger C, Spittle AJ, Walsh J, Pyman J, Anderson PJ, Thompson DK, Lee KJ, Coleman L, Dagia C, Doyle LW, Cheong J Histologic chorioamnionitis in preterm infants: correlation with brain magnetic resonance imaging at term equivalent age. BMC Pediatr. 2018 Feb 15;18(1):63.

Conduită

1. Lewit EM, Baker LS, Corman H, Shiono PH. Future Child. (1995) The direct cost of low birth weight. Future Child. Spring;5(1):35-56.
2. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. (2004) Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. Ultrasound Obstet Gynaecol Oct;24(5):554-7.
3. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, Husslein P, Lamont R, Mikhailov A, Montenegro N, Radunovic N, Robson M, Robson SC, Sen C, Shennan A, Stamatian F, Ville Y Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 May;24(5):659-67.
4. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, Lamont RF, Mikhailov A, Papantoniou N, Radzinsky V, Shennan A, Ville Y, Wielgos M, Visser GHA. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Sep;30(17):2011-2030.
5. Ohuma EO, Papageorghiou AT, Villar J, Altman DG. Estimation of gestational age in early pregnancy from crown-rump length when gestational age range is truncated: the case study of the INTERGROWTH-21st Project. BMC Med Res Methodol. 2013;13:151. Published 2013 Dec 7. doi:10.1186/1471-2288-13-151
6. Skupski DW, Owen J, Kim S, et al. Estimating Gestational Age From Ultrasound Fetal Biometrics. Obstet Gynecol. 2017;130(2):433-441.
7. Downe S, Gyte GML, Dahlen HG, Singata M. Routine vaginal examinations for assessing progress of labour to improve outcomes for women and babies at term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD010088.
8. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Rev Obstet Gynecol. 2008;1(1):11-22.
9. El-Messidi A, Cameron A Diagnosis of Premature Rupture of Membranes: Inspiration From the Past and Insights for the Future, J Obstet Gynaecol Can 2010;32(6):561–569
10. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(2):89-100.
11. Newman RB, Goldenberg RL, Iams JD, Meis PJ, Mercer BM, Moawad AH, Thom E, Miodovnik M, Caritis SN, Dombrowski M;Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Obstet Gynecol. 2008 Sep;112(3):508-15.
12. Schmitz T, Kayem G, Maillard F, Lebret MT, Cabrol D, Goffinet F. Selective use of sonographic cervical length measurement for predicting imminent preterm delivery in women with preterm labor and intact membranes. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Apr;31(4):421-6.

13. Vayssière C, Favre R, Audibert F, Chauvet MP, Gaucherand P, Tardif D, Grangé G, Novoa A, Descamps P, Perdu M, Andrini E, Janse-Marec J, Maillard F, Nisand I; Research Group in Obstetrics and Gynecology (GROG). Cervical assessment at 22 and 27 weeks for the prediction of spontaneous birth before 34 weeks in twin pregnancies: is transvaginal sonography more accurate than digital examination? Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Dec;26(7):707-12.
14. Adhikari K, Bagga R, Suri V, Takhtani M. Cervical length compared to Bishop's score for prediction of pre-term birth in women with pre-term labour. J Obstet Gynaecol. 2011;31(3):213-6.
15. Olofsson P, Norén H, Carlsson A. New FIGO and Swedish intrapartum cardiotocography classification systems incorporated in the fetal ECG ST analysis (STAN) interpretation algorithm: agreements and discrepancies in cardiotocography classification and evaluation of significant ST events. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Feb;97(2):219-228.
16. Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, Roberts TE, Barton PM, Jowett SM, Hyde CJ, Khan KS. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. Health Technol Assess. 2009 Sep;13(43):1-627.
17. Senden IP, Owen P. Comparison of cervical assessment, fetal fibronectin and fetal breathing in the diagnosis of preterm labour. Clin Exp Obstet Gynecol 1996;23:5–9.
18. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. Health Technol.Assess 2000;4:i–193.
19. Zanini B, Paul RH, Huey JR. Intrapartum fetal heart rate: correlation with scalp pH in the preterm fetus. Am J Obstet Gynecol. 1980 Jan 1;136(1):43-7.
20. Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KTM, Todros T, Valcamonico A, Visser GHA, Van Wassenaer-Leemhuis A, Lees CC, Wolf H; TRUFFLE Group. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks:post-hoc analysis of TRUFFLE study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jun;49(6):769-777.
21. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraharan E, for the FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: cardiotocography. Int J Gynecol Obstet. 2015;131:13–24.
22. Mullins E, Lees C, Brocklehurst P. Is continuous electronic fetal monitoring useful for all women in labour? BMJ. 2017 Dec 5;359:j5423. doi: 10.1136/bmj.j5423.
23. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2009 Jul;114(1):192-202.
24. Housseine N, Punt MC, Browne JL, Meguid T, Klipstein-Grobusch K, Kwast BE, Franx A, Grobbee DE, Rijken MJ. Strategies for intrapartum foetal surveillance in low- and middle-income countries: A systematic review. PLoS One. 2018 Oct 26;13(10):e0206295.
25. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GML, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD007863.
26. Chandraharan E, "Rational approach to electronic fetal monitoring during labour in "all" resource settings," Sri Lanka journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 32, pp. 77–84, 2010.
27. Afors K, Chandraharan E. Use of continuous electronic fetal monitoring in a preterm fetus: clinical dilemmas and recommendations for practice. J Pregnancy. 2011;2011:848794.
28. Sharp GC, Stock SJ, Norman JE. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 3;(10):CD010209.
29. Sorokin Y, Dierker LJ, Pillay SK, Zador IE, Schreiner ML, Rosen MG. The association between fetal heart rate patterns and fetal movements in pregnancies between 20 and 30 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 1982 Jun 1;143(3):243-9.
30. Westgren M, Holmquist P, Svenningsen NW, Ingemarsson I. Intrapartum fetal monitoring in preterm deliveries: prospective study. Obstet Gynecol. 1982 Jul;60(1):99-106.
31. Vandenbroucke L, Doyen M, Le Lous M, Beuchée A, Loget P, Carrault G, Pladys P. Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart ratevariability. PLoS One. 2017 Sep 25;12(9):e0184924.
32. Grant A, O'Brien N, Joy MT, Hennessy E, MacDonald D. Cerebral palsy among children born during the Dublin randomised trial of intrapartum monitoring. Lancet. 1989 Nov 25;2(8674):1233-6.
33. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;(5):CD006066.
34. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GML, Cuthbert A. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD006066.

35. Dawes G, Meir YJ, Mandruzzato GP. Computerized evaluation of fetal heart-rate patterns. J Perinat Med. 1994;22(6):491-9. Review.
36. Gonçalves H, Amorim-Costa C, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Evolution of linear and nonlinear fetal heart rate indices throughout pregnancy in appropriate, small for gestational age and preterm fetuses: A cohort study. Comput Methods Programs Biomed. 2018 Jan;153:191-199.
37. Amorim-Costa C, Costa-Santos C, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Longitudinal evaluation of computerized cardiotocographic parameters throughout pregnancy in normal fetuses: a prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016 Oct;95(10):1143-52.
38. Hannaford KE, Stout MJ, Smyser CD, Mathur A, Cahill AG. Evaluating the Sensitivity of Electronic Fetal Monitoring Patterns for the Prediction of Intraventricular Hemorrhage. Am J Perinatol. 2016 Dec;33(14):1420-1425.
39. Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, Ferrazzi E, Fratelli N, Frusca T, Ganzevoort W, Lees CC, Napolitano R, Todros T, Wolf H, Hecher K; TRUFFLE group investigators. Fetal monitoring indications for delivery and 2-year outcome in 310 infants with fetal growth restriction delivered before 32 weeks' gestation in the TRUFFLE study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Sep;50(3):347-352.
40. Wolf H, Arabin B, Lees CC, Oepkes D, Prefumo F, Thilaganathan B, Todros T, Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Scheepers HCJ, Schlembach D, Schneider KTM, Valcamonico A, van Wassenaer-Leemhuis A, Ganzevoort W; TRUFFLE group. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jul;50(1):71-78.
41. Weyrich J, Setter A, Müller A, Schmidt G, Brambs CE, Ortiz JU, Lobmaier SM. Longitudinal progression of fetal short-term variation and average acceleration and deceleration capacity after antenatal maternal betamethasone application. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 May;212:85-90.
42. Knaven O, Ganzevoort W, de Boer M, Wolf H. Fetal heart rate variation after corticosteroids for fetal maturation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Sep;216:38-45.
43. Chiossi G, Saade GR, Sibai B, Berghella V. Using Cervical Length Measurement for Lower Spontaneous Preterm Birth Rates Among Women With Threatened Preterm Labor. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):102-106.
44. Navathe R, Saccone G, Villani M, Knapp J, Cruz Y, Boelig R, Roman A, Berghella V. Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jan 5:1-6
45. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and prevention of preterm birth; Practice Bulletin Number 130. 2012
46. Wang L. Value of serial cervical length measurement in prediction of spontaneous preterm birth in post-conization pregnancy without short mid-trimester cervix. Sci Rep. 2018 Oct 17;8(1):15305.
47. Peixoto AB, da Cunha Caldas TMR, Tahan LA, Petrini CG, Martins WP, Costa FDS, Araujo Júnior E. Second trimester cervical length measurement for prediction spontaneous preterm birth in an unselected risk population. Obstet Gynecol Sci. 2017 Jul;60(4):329-335.
48. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2015 Dec;213(6):789-801.
49. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206(2):124 e1-19.
50. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Measurement of cervical length for prediction of preterm birth (C-Obs 27). 2012. Available from: https://www.ranzcog.edu.au/.
51. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med. 2007; 357(5):462-9.
52. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38(1):18-31.
53. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. Semin Perinatol. 2009; 33(5):317-24.
54. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31(5):549-54.
55. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208(2):122 e1-6.
56. Peaceman A. Fetal fibronectin as predictor of preterm birth in patients with symptoms: A multicenter trial. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177:13-18.
57. Bruijn M, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers H, Spaanderman M, Bloemenkamp K, Haak MC, Bolte AC, Vandenbussche F, Woiski MD, Bax CJ, Cornette J, Duvekot JJ, Nij Bijvanck B, van Eyck J, Franssen M, Sollie KM, van der Post J, Bossuyt P, Opmeer BC, Kok M, Mol B, van

Baaren GJ. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. BJOG. 2016 Nov;123(12):1965-1971.
58. Berghella V, Hayes E, Visintine J, et al. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2008;CD006843. doi: 10.1002/14651858.CD006843.pub2.
59. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. Health Technol Assess. 2013;17:1–138.
60. Farr A, Kiss H, Hagmann M, et al. Routine use of an antenatal infection screen-and-treat program to prevent preterm birth: long-term experience at a Tertiary Referral Center. Birth. 2015;42:173–180.
61. Lamont RF. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. Front Immunol. 2015 Nov 16;6:566. doi: 10.3389/fimmu.2015.00566. eCollection 2015. Review.
62. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, Brabant G, Bretelle F, Brun S, Doret M, Ducroux-Schouwey C, Evrard A, Kayem G, Maisonneuve E, Marcellin L, Marret S, Mottet N, Paysant S, Riethmuller D, Rozenberg P, Schmitz T, Torchin H, Langer B. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Mar;210:217-224.
63. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Maternal Group B streptococcus in pregnancy: screening and management (C-Obs 19). 2012. Available from: https://www.ranzcog.edu.au/.
64. Sosa C, Althabe F, Belizan JM, Berge E. (2004) Bedrest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1. Art No. :CD003581.
65. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, Crowther CA. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 8;8:CD012077.
66. March of Dimes, Partnership for Maternal NaCH, Save the Children, World Health Organisation. Born too soon: The global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organisation; 2012
67. Committee on Obstetric Practice. Committee. Opinion No. 687: Approaches to Limit Intervention During Labor and Birth. Obstet Gynecol. 2017 Feb;129(2):e20-e28.
68. Carvalho B, Zheng M, Aiono-Le Tagaloa L. A prospective observational study evaluating the ability of prelabor psychological tests to predict labor pain, epidural analgesic consumption, and maternal satisfaction. Anesth Analg. 2014 Sep;119(3):632-40.
69. Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2015; CD003935.
70. Boghossian NS, McDonald SA, Bell EF, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Association of antenatal corticosteroids with mortality, morbidity, and neurodevelopmental outcomes in extremely preterm multiple gestation infants. JAMA Pediatr. 2016;170:593–601.
71. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. N Engl J Med. 2016;374:1311–1320.
72. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(3):CD004454.
73. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 7. 2010
74. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Nov 26;290(20):2669-76.
75. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). JAMA Pediatr. 2013; 167(12):1102-10.
76. Althabe F, Belizán JM, McClure EM, et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. Lancet. 2015; 385:629–639.
77. Visser GHA, Di Renzo GC. Antenatal corticosteroids for preterm births in resource-limited settings; correspondence. Lancet. 2015;385:1943–1944. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60953-9.
78. Abramovici A, Cantu J, Jenkins SM. Tocolytic therapy for acute preterm labor. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 Mar;39(1):77-87.
79. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline No.1b. 2011.
80. Haram K, Mortensen JHS, Morrison JC. Tocolysis for acute preterm labor: does anything? J Maternal-Fetal Neonatal Med. 2015;28:371–378.

81. Gaunekar NN, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD004071.
82. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD007062.
83. Esteves JS, de Sá RA, de Carvalho PR, Coca Velarde LG. Neonatal outcome in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 weeks. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(7):1108-12.
84. Madar H. Management of preterm premature rupture of membranes (except for antibiotherapy): CNGOF preterm premature rupture of membranes guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Dec;46(12):1029-1042.
85. Pasquier JC, Claris O, Rabilloud M, Ecochard R, Picaud JC, Moret S, Buch D, Mellier G. Intentional early delivery versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 28-32 weeks' gestation: A multicentre randomized controlled trial (MICADO STUDY). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Dec 5;233:30-37.
86. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 11;(7):CD006169.
87. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. (1999) Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol;94:869–77.
88. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. (2003) Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. BJOG;110:1045–9.
89. Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos- Jorge C, et al. (2010) Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. J Matern Fetal Neonatal Med.;23:1030–8.
90. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP. Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. (2004) Cochrane Databse of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No: CD004352.
91. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. (2009) Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. BMJ;338:b744.
92. U.S. Food and Drug Administration. (2011) FDA drug safety communication: new warnings against use of terbutaline to treat preterm labour. Silver Spring (MD): FDA; 2011. Available at: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm243539.htm
93. Lorthe E, Goffinet F, Marret S, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. Am J Obstet Gynecol 2017; 217(2):212.e1-12.
94. Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Preterm premature rupture of membranes. Arch Argent Pediatr. 2018 Aug 1;116(4):e575-e581.
95. O'Brien JM, Santolaya JL, Palomares K, Blitzer D, Santolaya-Forgas J. Association of histological chorioamnionitis and magnesium sulfate treatment in singleton and dichorionic twin pregnancies with preterm premature rupture of membranes: preliminary observations. J Perinat Med. 2018 Oct 25;46(8):839-844.
96. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol 2016; 128(4):e165-77.
97. Phupong V, Kulmala L. Factors associated with latency period in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(16):2650-3.
98. Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, Shin JB, Jeong DH. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jun;31(11):1431-1441.
99. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. (2000) An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. Am J Obstet Gynecol;182:1173–83
100. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. (2005) Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev, Issue 3. Art. No.: CD004452.
101. Driul L, Londero AP, Adorati-Menegato A, et al. Therapy side-effects and predictive factors for preterm delivery in patients undergoing tocolysis with atosiban or ritodrine for threatened preterm labour. J Obstet Gynaecol. 2014;34:684–689.
102. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour.V. Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
103. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. Cochrane Database Systematic Reviews 2014, Issue 6 Art.No.:CD002255.
104. Salim R, Garmi G, Nachum Z, et al. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology. 2012;120:1323–1331.

105. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204(2):134 e1-20.
106. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. (2003) Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003, Issue 1. Art. No: CD002255. (Metaanalysis)
107. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P.Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD003927.
108. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. (2005) Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 2. Art. No.:CD001992. DOI 10.1002/14651858.CD001992.pub2.
109. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2012; 345:e6226.
110. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. (2006) Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. Ann Pharmacother;40:824–9.
111. Borna S, Saeidi FM. (2007) Celecoxib versus magnesium sulphate to arrest preterm labor: randomized trial. J Obstet Gynaecol Res;33:631–4.
112. McWhorter J, Carlan SJ, OLeary TD, Richichi K, Obrien WF. (2004) Rofecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: a randomized trial. Obstet Gynecol;103:923–30.
113. Reinebrant HE, Flenady V, Cole S, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2015;6:CD001992.
114. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett PR. (2005) TOCOX: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. BJOG;112:725-30
115. Abou-Ghannam G, Usta IM, Nassar AH. Indomethacin in pregnancy: applications and safety. Am J Perinatol. 2012 Mar;29(3):175-86.
116. Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA, Pruder S, Kellog H, Salari V et al. (2011) The risk of necrotising enterocolitis after indomethacin tocolysis. Paediatrics;128: 54-62
117. Soraisham AS, Dalgleish S, Singhal N. (2010) Antenatal indomethacin tocolysis is associated with an increased need for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. J Obstet Gynaecol Can; 32:435-42
118. Doni D, Paterlini G, Locatelli A, Arnoldi S, Magri MC, Bernasconi D, Valsecchi MG, Tagliabue PE. Effects of antenatal indomethacin on ductus arteriosus early closure and on adverse outcomes in preterm neonates. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Aug 13:1-6.
119. Habli M, Clifford CC, Brady TM, Rodriguez Z, Eschenbacher M, Wu M, DeFranco E, Gresh J, Kamath-Rayne BD. Antenatal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of neonatal hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Sep;20(9):1334-1341.
120. Navathe R, Berghella V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? Am J Perinatol. 2016 Feb;33(3):229-35.
121. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R. (2007) Randomised double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labour. Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group. Am J Obstet Gynaecol;196:37.el-37.e8
122. Smith R, Walker MC, Ohlsson A, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. N Engl J Med. 2007; 356:2066–2074.
123. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: national clinical practice guidelines. The University of Adelaide. 2010 [cited 2014, May 14]. Available from: www.nhmrc.gov.au.
124. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. (2009) Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661.
125. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, Marret S, Doyle LW; AMICABLE Group. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. PLoS Med. 2017 Oct 4;14(10):e1002398.
126. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal Neuroprotection by Magnesium Sulfate: From Translational Research to Clinical Application. Front Neurol. 2018 Apr 16;9:247.
127. Chollat C, Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. Neural Regen Res. 2018 Dec;13(12):2044-2049.
128. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Protection of brain development by antenatal magnesium sulphate for infants born preterm. Dev Med Child Neurol. 2019 Jan;61(1):25-30.
129. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2009 Jun;200(6):595-609.
130. Chollat C, Enser M, Houivet E, Provost D, Bénichou J, Marpeau L, Marret S. School-age outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants. J Pediatr. 2014 Aug;165(2):398-400.e3.

131. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Magnesium Sulphate to prevent cerebral palsy following preterm birth. Scientific Impact Paper No.29. 2011.
132. Bain ES, Middleton PF, Crowther CA. Maternal adverse effects of different antenatal magnesium sulphate regimens for improving maternal and infant outcomes: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2013 Oct 21;13:195.
133. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. JAMA. 2014; 312(11):1105-13.
134. Garg BD. Antenatal magnesium sulfate is beneficial or harmful in very preterm and extremely preterm neonates: a new insight. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jan 17:1-7.
135. Edwards JM, Edwards LE, Swamy GK, Grotegut CA. Magnesium sulfate for neuroprotection in the setting of chorioamnionitis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 May;31(9):1156-1160.
136. Jayaram PM, Mohan MK, Farid I, Lindow S. Antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection: a critical appraisal and systematic review of clinical practice guidelines. J Perinat Med. 2018 Oct 20. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2018-0174/jpm-2018-0174.xml.
137. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947.
138. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤34 weeks of gestation in women with singleton gestation and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the Opptimum Study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48:308–317.
139. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Progesterone: Use in the second and third trimester of pregnancy for the prevention of preterm birth (C-Obs 29b). 2013 [cited 2014 May 17]. Available from: https://www.ranzcog.edu.au/.
140. Pustotina O. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jul;31(14):1830-1838.
141. Norman JE, Shennan A, Bennett P, Thornton S, Robson S, Marlow N, et al. Trial protocol OPPTIMUM– Does progesterone prophylaxis for the prevention of preterm labour improve outcome? BMC Pregnancy and Childbirth 2012; 12(79)
142. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, Nassar AH, Serra V, Combs CA, Vayssiere C, Aboulghar MM, Wood S, Çetingöz E, Briery CM, Fonseca EB, Worda K, Tabor A, Thom EA, Caritis SN, Awwad J, Usta IM, Perales A, Meseguer J, Maurel K, Garite T, Aboulghar MA, Amin YM, Ross S, Cam C, Karateke A, Morrison JC, Magann EF, Nicolaides KH, Zuithoff NP, Groenwold RH, Moons KG, Kwee A, Mol BW; Global Obstetrics Network (GONet) collaboration. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG. 2015 Jan;122(1):27-37.
143. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, et al. Vaginal progesterone compared to intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49:315–321.
144. Norman JE, Marlow N, Messow C-M, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2016;387:2106–2116. Published Online February 23, 2016.
145. Norman JE, MacKenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, et al. Progesterone for the prevention of preterm in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. Lancet 2009;373: 2034–2040.
146. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 14;11:CD012505
147. Grobman WA, Thom EA, Spong CY, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. Am J Obstet Gynecol. 2012;207:390.e1–398.
148. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 20;(6):CD002250.
149. Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, Ito M, Shima T, Fukuda K, Ueno T, Niimi H, Kitajima I, Kigawa M, Saito S. Antibiotic Therapy Increases the Risk of Preterm Birth in Preterm Labor without Intra-Amniotic Microbes, but may Prolong the Gestation Period in Preterm Labor with Microbes, Evaluated by Rapid and High-Sensitive PCR System. Am J Reprod Immunol. 2016 Apr;75(4):440-50.
150. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2011 Sep;205(3):177-90.
151. Lamont RF, Keelan JA, Larsson PG, Jørgensen JS. The treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with clindamycin to reduce the risk of infection-related preterm birth: a response to the Danish Society of Obstetrics

and Gynecology guideline group's clinical recommendations. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Feb;96(2):139-143.
152. Lamont RF. Bacterial vaginosis. In: Critchley H, Bennett P, Thornton S, editors. Preterm Birth. London: RCOG Press (2004). p. 163–80.
153. *Sobel J, Peipert JF, McGregor JA, Livengood C, Martin M, Robbins J, Wajszczuk CP. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis. Infect Dis Obstet Gynecol. 2001;9(1):9-15. doi: 10.1155/S1064744901000035.*
154. Australasian Society for Infectious Diseases. Management of perinatal infections. 2014 [cited 2014 September 02]. Available from: http://www.asid.net.au/.
155. Beucher G, Charlier C, Cazanave C. Diagnosis and management of intra-uterine infection: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Dec;46(12):1054-1067.
156. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaithong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Sep;29(17):2727-37.
157. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaithong P, Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Mar;29(5):707-20.
158. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 5;(12):CD000246.
159. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, McDonald SD. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Jan 8;18(1):14.
160. Daskalakis GJ, Karambelas AK. Vaginal Probiotic Administration in the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Fetal Diagn Ther. 2017;42(2):92-98.
161. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2011; 117(3):663-71.
162. Suhag A, Reina J, Sanapo L, et al. Prior ultrasound-indicated cerclage: comparison of cervical length screening or history-indicated cerclage in the next pregnancy. Obstet Gynecol. 2015;126:962–968.
163. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical cerclage Green-top Guideline No.60. 2011.
164. Odibo AO, Berghella V, To MS, Rust OA, Althuisius SM, Nicolaides KH. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. Am J Perinatol 2007;24:55–60.
165. Rust OA, Roberts WE. Does cerclage prevent preterm birth? Obstet Gynecol Clin North Am 2005;32:441–456. Review
166. Daskalakis GJ. Prematurity prevention: the role of cerclage. Curr Opin Obstet Gynecol 2009;21:148–152. Review
167. Walsh J, Allen VM, Colford D, Allen AC. Preterm prelabor rupture of membranes with cervical cerclage: a review of perinatal outcomes with cerclage retention. J Obstet Gynaecol Can 2010;32:448–452.
168. Illia R, Leveque R, Mayer H, de Anchorena M, Uranga Imaz M, Habich D. Role of cervical cerclage and prolonged antibiotic therapy with azithromycin in patients with previous perinatal loss amnionitis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Feb;30(3):309-312.
169. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD008991.
170. Shannon G, Sekar R, Kimble RM. Septic shock following cervical cerclage for advanced cervical dilatation. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011; 51(5):469-70.
171. Saccone G, Rust O, Althuisius S, et al. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94:352–358.
172. Lazar P, Gueguen S, Dreyfus J, Renaud R, Pontonnier G, Papiernik E. Multicentre controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:731–735.
173. Simcox R, Shennan A. Cervical cerclage: a review. Int J Surg 2007;5:205–209.
174. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Van Geijn HP; Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. Am J Obstet Gynecol 2003;189:907–910.
175. Cockwell HA, Smith GN. Cervical incompetence and the role of emergency cerclage. J Obstet Gynaecol Can 2005;27:123– 129.
176. Bayrak M, Gul A, Goynumer G. Rescue cerclage when foetal membranes prolapse into the vagina. J Obstet Gynaecol. 2017 May;37(4):471-475.
177. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. Am J Obstet Gynecol. 2002 Nov;187(5):1147-52.
178. Danforth's Obstetrics and Gynecology, 10th Edition 2008 Lippincott Williams & Wilkins, Editors: Gibbs RS, Karlan, BY, Haney AF, Nygaard IE.
179. Pergialiotis V, Gkioka E, Bakoyiannis I, Mastroleon I, Prodromidou A, Perrea D.Retention of cervical cerclage

after preterm premature rupture of the membranes: a critical appraisal. Arch Gynecol Obstet. 2015 Apr;291(4):745-53. doi: 10.1007/s00404-014-3551-7. Epub 2014 Nov 22. Review.

180. Aguin E, Van De Ven C, Cordoba M, Albayrak S, Bahado-Singh R. Cerclage retention versus removal following preterm premature rupture of membranes and association with amniotic fluid markers. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Apr;125(1):37-40. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.005. Epub 2014 Jan 2.
181. D Laskin M, Yinon Y, Whittle WL. Preterm premature rupture of membranes in the presence of cerclage: is the risk for intra-uterine infection and adverse neonatal outcome increased? J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Apr;25(4):424-8.
182. Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. Lancet. 2012;379:1800–1806.
183. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage and pessary for preventing preterm birth in at risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2018 Nov 27.
184. Hui SY, Chor CM, Lau TK, et al. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. Am J Perinatol. 2013;30:283–288.
185. Cruz-Melguizo S, San-Frutos L, Martínez-Payo C, Ruiz-Antorán B, Adiego-Burgos B, Campillos-Maza JM, García-González C, Martínez-Guisasola J, Pérez-Carbajo E, Teulón-González M, Avendaño-Solá C, Pérez-Medina T. Cervical Pessary Compared With Vaginal Progesterone for Preventing Early Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2018 Oct;132(4):907-915.
186. Liem S, Schuit E, Hegeman M, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomized controlled trial. Lancet. 2013;382:1341–1349.
187. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016;214:3.e1–9.
188. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, et al. PECEP-Twins Trial Group.Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). Am J Obstet Gynecol. 2016;214:145–152.
189. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. (2000) Maintenance treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. Am J Obstet Gynaecol;182:1184-90
190. Cetrulo CL, Freeman RK. (1976) Ritrodrine HCL for the prevention of premature labour in twin pregnancies. Acta Genet Med Gemellol:25:321-4
191. O'Leary JA. (1986) Prophylactic tocolysis of twins. Am J Obstet Gynaecol ;154:904-5
192. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. (2005) Prophylactic oral betmimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. Cochrane Databse of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.:CD004733. (Meta-analysis)
193. Ashworth MF, Spooner SF, Verkuyl DA, Waterman R, Ashurst HM. (1990) Failure to prevent preterm labour and delivery in twin pregnancy using prophylactic oral salbutamol. Br J Obstet Gynaecol;97:878-82
194. Kavak S.B, Kavak E et al. The efficacity of ampicilin and Lactobacillus casei rhamnosus in the active management of preterm premature rupture of membranes remote from term. Drug Design, Development and Therapy, 2014, 8, 1169-1173.

Urmărirea parturientei și monitorizarea fătului

1. Campanile M, D'Alessandro P, Della Corte L, Saccone G, Tagliaferri S, Arduino B, Esposito G, Esposito FG, Raffone A, Signorini MG, Magenes G, Di Tommaso M, Xodo S, Zullo F, Berghella V. Intrapartum cardiotocography with and without computer analysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Nov 18:1-7.
2. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED.Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review. Am J Perinatol. 2017 Aug;34(10):935-957
3. Cahill AG, Tuuli MG, Stout MJ, López JD, Macones GA. A prospective cohort study of fetal heart rate monitoring: deceleration area is predictive of fetal acidemia. Am J Obstet Gynecol. 2018 May;218(5):523.e1-523.e12.
4. Kolnik N, Strauss T, Globus O, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, Morag I, Maayan-Metzger A. Risk factors for periventricular echodensities and outcomes in preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Feb;30(4):397-401.
5. Sharp GC, Stock SJ, Norman JE. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 3;(10):CD010209.
6. Yee LM, Grobman WA. Perinatal Outcomes in Cephalic Compared With Noncephalic Singleton Presentation in the Setting of Preterm Premature Rupture of Membranes Before 32 Weeks of Gestation. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):812-8.

7. Serdar Kutuk M, Bastug O, Ozdemir A, Adnan Ozturk M, Tuncay Ozgun M, Basbug M, Gunes T, Kurtoglu S. Relationship between maternal c-reactive protein level and neonatal outcome in patients with pretermpremature rupture of membranes treated with Ampicillin and Azithromycin. J Obstet Gynaecol. 2016 Aug;36(6):772-777.
8. Bierstone D, Wagenaar N, Gano DL, Guo T, Georgio G, Groenendaal F, de Vries LS, Varghese J, Glass HC, Chung C, Terry J, Rijpert M, Grunau RE, Synnes A, Barkovich AJ, Ferriero DM, Benders M, Chau V, Miller SP. Association of Histologic Chorioamnionitis With Perinatal Brain Injury and Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes Among Preterm Neonates. JAMA Pediatr. 2018 Jun 01;172(6):534-541.
9. Fowler JR, Simon LV. Chorioamnionitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-2018 Nov 19.
10. Navathe R, Berghella V. Progesterone as a tocolytic agent for preterm labor: a systematic review. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Dec;28(6):464-469. Review.
11. Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol. 2015;213:479–487
12. Wagner P, Sonek J, Abele H, Sarah L, Hoopmann M, Brucker S, Wu Q, Kagan KO. Effectiveness of the contemporary treatment of preterm labor: a comparison with a historical cohort. Arch Gynecol Obstet. 2017 Jul;296(1):27-34.
13. Saccone G, Suhag A, Berghella V. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol. 2015;213:16–22.
14. Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, et al. Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:640.e1–647.
15. Bauer J, Hentschel R, Zahradnik H, et al. Vaginal delivery and neonatal outcome in extremely-low-birth-weight infants below 26 weeks of gestational age. Am J Perinatol. 2003;20:181–188.
16. Werner EF, Han CS, Savitz DA, et al. Health outcomes for vaginal compared with cesarean delivery of appropriately grown preterm neonates. Obstet Gynecol. 2013;121:1195–1200.
17. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 9. Art. No.: CD000078.
18. Humberg A, Härtel C, Paul P, Hanke K, Bossung V, Hartz A, Fasel L, Rausch TK, Rody A, Herting E, Göpel W; German Neonatal Network (GNN). Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 May;212:144-149
19. Mercer BM. Mode of delivery for periviable birth. Semin Perinatol. 2013;37:417–421.
20. Baalbaki SH, Kuper SG, Wang MJ, Steele RA, Biggio JR, Harper LM. Impact of Intended Mode of Delivery on Outcomes in Preterm Growth-Restricted Fetuses. Am J Perinatol. 2018 Jun;35(7):605-610.
21. Blue NR, Van Winden KR, Pathak B, Barton L, Opper N, Lane CJ, Ramanathan R, Ouzounian JG, Lee RH. Neonatal Outcomes by Mode of Delivery in Preterm Birth. Am J Perinatol. 2015 Dec;32(14):1292-7.
22. Biswas A, Su LL, Mattar C. Caesarean section for preterm birth and, breech presentation and twin pregnancies. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2013; 27(2):209-219.
23. Vidovics M, Jacobs VR, Fischer T, et al. Comparison of fetal outcome in premature vaginal or cesarean breech delivery at 24–37 gestational weeks. Arch Gynecol Obstet. 2014;290:271–281.
24. Toivonen E, Palomäki O, Korhonen P, Huhtala H, Uotila J. Impact of the mode of delivery on maternal and neonatal outcome in spontaneous-onset breech labor at 32+0-36+6 weeks of gestation: A retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Jun;225:13-18.
25. Penn ZJ, Steer PJ, Grant A. A multicentre randomised controlled trial comparing elective and selective caesarean section for the delivery of the preterm breech infant. BJOG. 2014 Dec;121 Suppl 7:48-53.
26. Bergenhenegouwen LA, Meertens LJ, Schaaf J, et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;172:1–6.
27. Bergenhenegouwen L, Vlemmix F, Ensing S, Schaaf J, van der Post J, Abu-Hanna A, Ravelli AC, Mol BW, Kok M. Preterm Breech Presentation: A Comparison of Intended Vaginal and Intended Cesarean Delivery. Obstet Gynecol. 2015 Dec;126(6):1223-30.
28. Bruey N, Reinbold D, Creveuil C, Dreyfus M. Preterm breech before 35 weeks of gestation: What is the influence of the delivery route on neonatal condition?. Gynecol Obstet Fertil. 2015 Nov;43(11):699-704.
29. Zhang JW, Branch W, Hoffman M, De Jonge A, Li SH, Troendle J, Zhang J. In which groups of pregnant women can the caesarean delivery rate likely be reduced safely in the USA? A multicentre cross-sectional study. BMJ Open. 2018 Aug 5;8(8):e021670.
30. Kayem G, Combaud V, Lorthe E, Haddad B, Descamps P, Marpeau L, Goffinet F, Sentilhes L. Mortality and morbidity in early preterm breech singletons: impact of a policy of planned vaginal delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Sep;192:61-5.
31. Barzilay E, Mazaki-Tovi S, Amikam U, et al. Mode of delivery of twin gestation with very low birthweight: is vaginal delivery safe? Am J Obstet Gynecol. 2015;213:219.e1–218.
32. Barzilay E, Gadot Y, Koren G. Safety of vaginal delivery in very low birthweight vertex singletons: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Nov;29(22):3724-9.

33. Hunter T, Shah J, Synnes A, Shivananda S, Ryan G, Shah PS, Murphy KE; ; on behalf of the Canadian Neonatal Network. Neonatal outcomes of preterm twins according to mode of birth and presentation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Mar;31(5):682-688.
34. Sentilhes L, Oppenheimer A, Bouhours AC, Normand E, Haddad B, Descamps P, Marpeau L, Goffinet F, Kayem G. Neonatal outcome of very preterm twins: policy of planned vaginal or cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2015 Jul;213(1):73.e1-73.e7.
35. Sentilhes L, Lorthe E, Marchand-Martin L, Marret S, Ancel PY, Delorme P, Goffinet F, Quere M, Kayem G; Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels (EPIPAGE) 2 Obstetric Writing Group. Planned Mode of Delivery of Preterm Twins and Neonatal and 2-Year Outcomes. Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):71-80.
36. Åberg K, Norman M, Ekéus C. Preterm birth by vacuum extraction and neonatal outcome: a population-based cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14:42.
37. Jacob L, Taskan S, Macharey G, Sechet I, Ziller V, Kostev K. Impact of caesarean section on mode of delivery, pregnancy-induced and pregnancy-associated disorders, and complications in the subsequent pregnancy in Germany. Ger Med Sci. 2016 Jun 14;14:Doc06.
38. Skupski DW, Greenough A, Donn SM, Arabin B, Bancalari E, Vladareanu R. Delivery mode for the extremely premature fetus: a statement of the prematurity working group of the World Association of Perinatal Medicine. Journal of Perinatal Medicine. 2009; 37(6):583-586.
39. Venkatesh KK, Glover A, Vladutiu CJ, Stamilio DM. Association of chorioamnionitis and its duration with adverse maternal outcomes by mode of delivery: a cohort study. BJOG. 2018 Nov 28.
40. Običan SG, Small A, Smith D, Levin H, Drassinower D, Gyamfi-Bannerman C. Mode of delivery at periviability and early childhood neurodevelopment. Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4):578.e1-4.
41. Thomas PE, Petersen SG, Gibbons K. The influence of mode of birth on neonatal survival and maternal outcomes at extreme prematurity: A retrospective cohort study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2016 Feb;56(1):60-8.
42. Brocato B, Holliday N, Whitehurst RM Jr., et al. Delayed cord clamping in preterm neonates: a review of benefits and risks. Obstet Gynecol Surv. 2016;71:39–42.
43. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, et al. Effects of placental transfusion on neonatal and 18 month outcomes in preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2016;168:50–55.e1.
44. Firestein MR, Abellar R, Myers MM, Welch MG. Increased trophoblast inclusions in placentas from prematurely born infants: A potential marker of risk for preterm neurodevelopmental outcomes. Placenta. 2017 Dec;60:61-63.

Aspecte administrative

1. Group E, Fellman V, Hellstrom-Westas L, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. JAMA. 2009;301:2225–2233.
2. WHO Health statistics and information systems https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/
3. Esteves JS, de Sá RA, de Carvalho PR, Coca Velarde LG. Neonatal outcome in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 weeks. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(7):1108-12.
4. Garite TJ, Combs CA, Maurel K, Das A, Huls K, Porreco R, Reisner D, Lu G, Bush M, Morris B, Bleich A; Obstetrix Collaborative Research Network. A multicenter prospective study of neonatal outcomes at less than 32 weeks associated with indications for maternal admission and delivery. Am J Obstet Gynecol. 2017 Jul;217(1):72.e1-72.e9.
5. Pedrini L, Prefumo F, Frusca T, Ghilardi A. Counselling about the Risk of Preterm Delivery: A Systematic Review. Biomed Res Int. 2017;2017:7320583.
6. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, Thornton JG, Crowther CA; PPROMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Jan 30;387(10017):444-52.
7. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, Beucher G, Charlier C, Cazanave C, Delorme P, Garabedian C, Azria É, Tessier V, Senat MV, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes: CNGOF Guidelines for clinical practice - Short version. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Dec;46(12):998-1003.

Anexe

1. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31(5):549-54

2. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 14;11:CD012505
3. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 9. Art. No.: CD000078.
4. Biswas A, Su LL, Mattar C. Caesarean section for preterm birth and, breech presentation and twin pregnancies. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2013; 27(2):209-219.
5. Skupski DW, Greenough A, Donn SM, Arabin B, Bancalari E, Vladareanu R. Delivery mode for the extremely premature fetus: a statement of the prematurity working group of the World Association of Perinatal Medicine. Journal of Perinatal Medicine. 2009; 37(6):583-586.
6. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947.
7. Vidovics M, Jacobs VR, Fischer T, et al. Comparison of fetal outcome in premature vaginal or cesarean breech delivery at 24–37 gestational weeks. Arch Gynecol Obstet. 2014;290:271–281.
8. Penn ZJ, Steer PJ, Grant A. A multicentre randomised controlled trial comparing elective and selective caesarean section for the delivery of the preterm breech infant. BJOG. 2014 Dec;121 Suppl 7:48-53.
9. Sentilhes L, Oppenheimer A, Bouhours AC, Normand E, Haddad B, Descamps P, Marpeau L, Goffinet F, Kayem G. Neonatal outcome of very preterm twins: policy of planned vaginal or cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2015 Jul;213(1):73.e1-73.e7.
10. Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, et al. Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:640.e1–647.
11. Bauer J, Hentschel R, Zahradnik H, et al. Vaginal delivery and neonatal outcome in extremely-low-birth-weight infants below 26 weeks of gestational age. Am J Perinatol. 2003;20:181–188.
12. Werner EF, Han CS, Savitz DA, et al. Health outcomes for vaginal compared with cesarean delivery of appropriately grown preterm neonates. Obstet Gynecol. 2013;121:1195–1200.
13. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 9. Art. No.: CD000078.

Anexa 1. Lista participanţilor la Întâlnirea de Consens de la Bucureşti, 29 – 30 martie 2019

Prof. Dr. Radu Vlădăreanu, București
Prof. Dr. Daniel Mureșan, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Nicolae Suciu, Bucureşti
Prof. Dr. Gabriel Bănceanu, Bucureşti
Prof. Dr. Elvira Bratilă, București
Prof. Dr. Ștefan Buțureanu, Iaşi
Prof. Dr. Crîngu Ionescu, București
Prof. Dr. Claudiu Mărginean, Târgu Mureș
Prof. Dr. Claudia Mehedințu, Bucureşti
Prof. Dr. Dan Mihu, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Marius Moga, Brașov
Prof. Dr. Mircea Onofriescu, Iași
Prof. Dr. Gheorghe Peltecu, București
Prof. Dr. Lucian Pușcașiu, Târgu-Mureş
Prof. Dr. Liana Pleș, București
Prof. Dr. Manuela Russu, Bucureşti
Prof. Dr. Demetra Socolov, Iași
Prof. Dr. Răzvan Socolov, Iași
Prof. Dr. Florin Stamatian, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Anca Stănescu, Bucureşti
Prof. Dr. Vlad Tica, Constanţa
Conf. Dr. Costin Berceanu, Craiova
Conf. Dr. Elena Bernad, Timișoara
Conf. Dr. Iuliana Ceaușu, Bucureşti
Conf. Dr. Radu Chicea, Sibiu
Conf. Dr. Alexandru Filipescu, București
Conf. Dr. Gheorghe Furău, Arad
Conf. Dr. Dominic Iliescu, Craiova
Conf. Dr. Laurentiu Pirtea, Timișoara
Conf. Dr. Ștefania Tudorache, Craiova
ȘL Dr. Șerban Nastasia, Bucureşti
Dr. Marius Calomfirescu, București
Asist. Univ. Dr. Mihaela Boț, București
Dr. Alina Marin, București

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor științifice

Tabel 1. Clasificarea gradelor de recomandare după intensitate

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor; excepțiile sunt rare și dificil de justificat.
Recomandare	Recomandările nu au forța standardelor, dar prezintă un grad destul de scăzut de flexibilitate; dacă nu sunt aplicate, justificarea trebuie să aibă logică, rațiuni medicale, și să fie bine documentată.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul că există mai multe tipuri de abordare a cazului, și că diferiți medici pot lua decizii diferite; ele pot contribui (și pot fi folosite) în procesul de instruire; abaterea de la ele nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Grad A	În lista de publicații pe tema acestei recomandări există cel puțin un studiu clinic randomizat și controlat (există nivele de evidență științifică Ia sau Ib).
Grad B	În lista de publicații pe tema acestei recomandări există studii clinice bine controlate, dar nu randomizate (există nivele de evidență științifică IIa, IIb sau III).
Grad C	Nu există studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestui domeniu. Dovezile științifice sunt obținute din rapoarte sau opinii ale unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu, sau din experiența clinică a unor comitete de experți (există nivele de evidență științifică IV).
Grad E	Principii de bună practică medicală bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de evidență după calitatea cercetării științifice

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza mai multor studii randomizate și controlate
Nivel Ib	Dovezi obținute în urma desfășurării (cel puțin a) unui studiu randomizat și controlat, bine conceput
Nivel IIa	Dovezi obținute în urma desfășurării (cel puțin a) unui studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput
Nivel IIb	Dovezi obținute în urma desfășurării (cel puțin a) unui studiu experimental, bine conceput, de preferat incluzând mai multe centre sau echipe de cercetare
Nivel III	Dovezi obținute în urma desfășurării mai multor studii descriptive, bine concepute
Nivel IV	Afirmațiile sunt obținute din rapoarte ale unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu, sau din experiența clinică a unor comitete de experți, sau reprezintă opiniile acestora

Anexa 3. Factorii de risc asociați cu nașterea înainte termen

	Factori de risc asociați cu nașterea înainte de termen
Factori materni	Vârstă − Sub 18 ani − Peste 35 de ani Etnie − Rasa neagră (risc mai mare de 60%) Fumat (crește riscul cu 30%) Nivele înalte de stres psihologic Luare tardivă în evidență sau absența îngrijirii prenatale Nivel socio-economic scăzut Indice de masă ponderală anormal (scăzut sau ridicat)
Boli materne și boli ale sarcinii	Nivele înalte de fibronectină fetală în secreția vaginală Col scurt (sub 25 mm) Antecedente de naștere înainte de termen − dintre pacientele cu antecedente de NpT între 20 și 31 SA – 30% vor naște înainte de 37 SA la sarcina următoare, 10% din ele la o VG similară − o NpT în antecedente conferă 15% risc de recurență, două NpT – 32% risc de recurență Infecții ale tractului genital − vaginoza bacteriană dublează riscul de NpT Infecții urinare Hemoragie pe cale vaginală Tehnici de reproducere umană asistată – dublează riscul de NpT RSM înainte de termen Intervenții chirurgicale la nivelul colului uterin Anomalii congenitale de formă a uterului Hidramnios/oligoamnios Sarcina multiplă – 60% din gemeni se nasc înainte de termen Afecțiuni medicale cronice Afecțiuni medicale acute (preeclampsia, hemoragia antepartum)

Anexa 4. Lungimea colului și riscul de naștere înainte de termen

Lungimea colului (mm)	Ratele de probabilitate pentru nașterea înainte de termen la:			
	<28 SA	**28–30 SA**	**31–33 SA**	**34–36 SA**
<2	745,29	74,29	44,22	99,36
5	119,19	36,81	24,26	18,10
7	62,08	27,80	19,08	11,15
10	26,79	18,24	13,31	6,53
12	16,29	13,77	10,47	4,93
15	8,26	9,04	7,30	3,47
18	4,45	5,93	5,09	2,60
20	3,03	4,48	4,01	2,20
22	2,10	3,38	3,15	1,89
25	1,25	2,22	2,20	1,53

Sursa[53]: Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31(5):549-54.

Anexa 5. Neuroprotecția fetală cu sulfat de magneziu – protocol

	Considerații
Resurse	Pe durata tratamentului trebuie asigurată supravegherea permanentă de către o asistentă, dedicată cazului. Aparatură de resuscitare și suport ventilator – disponibile Gluconat de calciu (1g) disponibil (în caz de depresie respiratorie)
Contraindicații	Tulburări de conducere (bloc cardiac) la mamă – C.I. Hipermagneziemie – C.I. Myastenia gravis – administrare cu prudență și monitorizare atentă Tratament asociat cu nifedipin - administrare cu prudență și monitorizare atentă Insuficiență renală – monitorizare a nivelelor plasmatice de Mg/a diurezei
Cale de administrare	PEV controlată (injectomat)
Doză de atac	4 g i.v., în bolus, administrat în 20 de minute
Doze de întreținere	1 g/oră, pentru 24 de ore sau până la naștere
Efecte adverse	Cele induse de hipermagneziemie − comune (> 1%): greață și vărsătură, roșeața feței − rare (0,1–1%): cefalee, vertij
Parametrii de supravegheat	Semne vitale: TA, PA, frecvența respiratorie Saturația în O_2 (Sp O2) Reflexele la nivelul patelei Palpare abdominală Monitorizarea CU 10 minute Frecvența CF/CTG
Monitorizare la administrarea dozei de atac	TA, AV, frecvența respiratorie la fiecare 5 minute (minimum 20 minute) sau până la stabilizare Saturația în O_2 (Sp O_2) – monitorizare continuă Monitorizarea CU, câte 10 minute la fiecare 30 de minute CTG continuă după 26 SA − Abaterea presupune explicarea motivelor − Precauție în interpretarea CTG la VG sub 28 SA Auscultarea BCF la fiecare 15 – 30 de minute Urmărirea apariției efectelor adverse După administrare – verificare reflexelor la nivelul patelei Nu se începe administrarea dozelor de întreținere înainte de a reevalua cazul

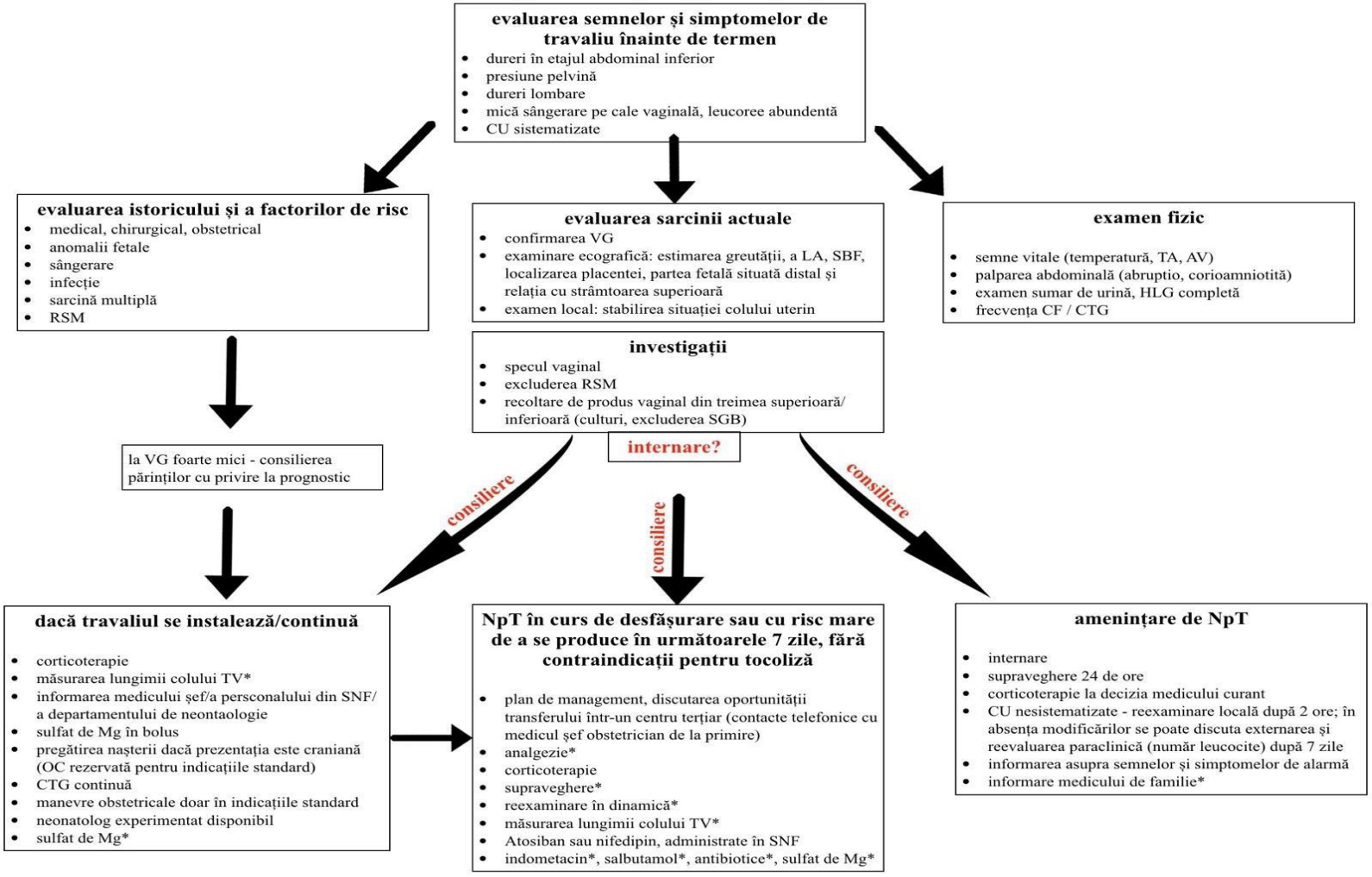
Monitorizare la administrarea dozelor de întreținere	TA, PA, frecvența respiratorie, SpO_2 la 30 de minute Termometrizare la fiecare 2 ore Monitorizarea CU, câte 10 minute la fiecare 30 de minute CTG continuă după 26 SA − Abaterea presupune explicare motivelor − Precauție în interpretarea CT la VG sub 28 SA Auscultarea BCF la fiecare 15 – 30 de minute Monitorizare strictă și notare a balanței lichidiene − Reevaluare dacă diureza scade sub 25 mL/oră Verificare reflexelor odată/oră − Notare în FO: (absent, normal, accentuat)
Monitorizare după PEV	Reevaluarea semnelor vitale Minimum de 4 ori/oră sau mai frecvent dacă e necesar Dozarea serică a Mg nu este necesară dacă funcția renală este normală Nivelele terapeutice de Mg sunt 1,7–3,5 mmol/L
Situații care impun oprirea de urgență a tratamentului și reevaluarea cazului	Frecvența respiratorie sub 12 respirații/minut sau mai mult de 4 respirații/minut sub ritmul bazal TA diastolică mai mică cu 15 mmHg decât cea bazală Absența reflexelor tendinoase profunde Diureza sub 25 mL/oră sau sub 100 mL în 4 ore Nivelele serice de Mg peste 3,5 mmol/L

Anexa 6. Agenții tocolitici și profilul lor de siguranță

	Efecte adverse materne	Efecte adverse fetale și neonatale	Contraindicații
Blocanții canalelor de Ca	Vertij, roșeața feței, hipotensiune. Scăderea frecvenței cardiace, a contractilității și a presiunii sistolice din ventriculul stâng la asocierea cu sulfatul de Mg. Creșterea transaminazelor	Alterarea fluxului utero-placentar, tahicardie	Hipotensiune și afecțiuni cardiace dependente de presarcină (insuficiența aortică)
Antagoniștii receptorilor de oxitocin (Atosiban)	Cefalee, vertij, bufeuri, vărsătură, tahicardie, hipotensiune, reacții la locul de injectare, hiperglicemie, febră, insomnie, prurit, erupție, hemoragie postpartum, reacții alergice severe		Corioamniotită/sepsis, hemoragie antepartum importantă (abruptio placentae/hemoragie activă pe cale vaginală), dilatație cervicală mare, anomalii de ritm cardiac la CTG sugestive pentru suferința fetală, insuficiența placentară, preeclampsia/eclampsia, anomalii congenitale letale/anomalii cromozomiale, deces intrauterin, alergii materne, comorbidități care contraindică tocoliza, VG sub 24 SA sau peste 34 SA
AINS	Greață, reflux gastro-esofagian, gastrită	Constricția canalului arterial in utero, oligoamnios, rectocolită ulcero-necrotică la nou-născuții prematuri, persistență de canal arterial în perioada neonatală	Disfuncție plachetară și tulburări hemoragice, disfuncție hepatică, colită ulcerativă, boli renale, astm
Agoniștii de receptori beta-adrenergici	Tahicardie, hipotensiune, tremor, palpitații, dispnee, disconfort în zona toracică, edem pulmonar, hipopotasemie, hiperglicemie	tahicardie	Gravide cu afecțiuni cardiace, mai ales cele ce se agravează în caz de apariție a tahicardiei, diabet zaharat insuficient controlat
Sulfat de Mg	Roșeața feței, diaforesis, greață, pierderea reflexelor tendinoase, depresie respiratorie; dacă se asociază cu blocanți ai canalelor de Ca: stop cardiac, scăderea frecvenței cardiace, scăderea contractilității și a presiunii sistolice din ventriculul stâng, blocadă neuromusculară	Depresie neonatală	Miastenia gravis

Anexa 7. Calea de naștere la naașterea înainte de termen

	Considerații
Context	Nu există argumente științifice solide care să demonstreze dacă o anumită cale de naștere influențează semnificativ morbiditatea neonatală și prognosticul noului-născut. [2,3] Din punct de vedere tehnic, operația cezariană este mai dificilă, și nu este lipsită de riscuri pentru fătul prematur, segmentul inferior fiind neformat sau incomplet format. [4] − riscuri la sarcinile ulterioare (dehiscența de tranșă, ruptura uterină, placenta cu aderență anormală, decesul matern) sunt mai mari, și ele cresc cu fiecare intervenție nouă. [5] − decizia de cale de naștere trebuie discutată cu pacienta/cuplul. − planificarea implică prezența medicului anestezist.
În sarcina cu făt unic și prezentație craniană	Se recomandă nașterea pe cale vaginală, dacă nu există alte contraindicații sau indicații materne de extracție a fătului pe cale înaltă.
În sarcina cu făt unic și prezentație pelviană ≥ 26 SA	Evidențele științifice sunt neclare și contradictorii, studiile de bună calitate fiind absente [6-8] Decizia depinde de circumstanțe și de particularitățile cazului Dacă nașterea este iminentă, în general nu se recomandă operația cezariană
În sarcina gemelară cu primul făt în prezentație craniană	Se recomandă nașterea pe cale vaginală, dacă nu există alte contraindicații sau indicații materne de extracție a feților pe cale înaltă. [9]
≤ 26 SA, atât în prezentația craniană, cât și în prezentația pelviană	Evidențele științifice sunt neclare și contradictorii, studiile de bună calitate fiind absente. Operația cezariană în interes fetal trebuie să rămână o indicație excepțională. [10-13]

Anexa 8. Algoritm de diagnostic și management în cazul pacientelor cu amenințare/iminență de naștere înainte de termen

măsuri opționale*