

Droghe e gravidanza

Ermelando V. COSMI (a), Luca MARANGHI (a), Erich COSMI (a),
Miroslava GOJNIĆ (b) e Daniela SALERNITANO (a)

(a) Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericoltura,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma

(b) Istituto di Ginecologia ed Ostetricia, Università degli Studi, Belgrado

Riassunto. - La constatazione che la placenta permette in qualche grado il passaggio della maggior parte delle sostanze assunte dalla madre, ha fatto cadere l'antica concezione secondo cui il feto veniva considerato invulnerabile perché protetto dalla barriera placentare. Le droghe di uso comune agiscono sul feto secondo due differenti meccanismi, direttamente dopo il passaggio placentare ed indirettamente influenzando la circolazione utero-placentare e le condizioni di omeostasi materne. Gli effetti sul feto possono essere molteplici e dipendono dal tipo di droga assunta, dal dosaggio, dalla via e la durata dell'assunzione, il periodo di gestazione in relazione con l'ontogenesi fetale, ed infine dalla quantità di droga che raggiunge il feto e rimane nel compartimento fetale. Ad esempio, alcune sostanze possono essere ridistribuite nel compartimento materno; altre possono, invece, rimanere intrappolate nel compartimento fetale sia in virtù delle loro caratteristiche chimico-fisiche che a seguito delle alterazioni delle condizioni di omeostasi del feto; ad esempio la riduzione del pH fa sì che gli anestetici loco-regionali divengano ionizzati rimanendo così intrappolati nel compartimento fetale. La complessità dei fenomeni coinvolti ha richiesto l'utilizzo di ricerche sull'animale di laboratorio, da affiancare a quelle di carattere epidemiologico e clinico. Nonostante l'enorme mole di lavoro compiuto negli ultimi anni per molte sostanze rimangono ancora da chiarire gli esiti a lunga distanza sulla salute del nascituro.

Parole chiave: gravidanza, fumo, alcol, droghe.

Summary (Drugs and pregnancy). - The evidence of the transplacental transfer of most of the drugs administered to the mother has changed the old concept of the invulnerability of the fetus due to the placental barrier protection. The commonly used drugs act on the fetus by means of two different mechanisms: directly after the placental transfer, and indirectly influencing the utero-placental circulation and maternal homeostasis. Fetal effects can be several and they depend on the type of the drug, dosage, route of administration, gestational age in relation to the fetal ontogenesis, and on the amount of drug which reaches the fetus. For example, some drugs are redistributed in the maternal compartment; others remain in the fetal compartment by virtue of their chemical-physical characteristics and/or altered fetal homeostasis, i.e., fetal acidosis results in ionisation of the loco-regional anesthetics, which cannot leave the fetus, and therefore are entrapped in the fetal compartment. The complexity of the fetal-maternal pharmacology has implemented research on the animals, and epidemiologic and clinic studies. In spite of the research performed in the last years, the long-term perinatal effects are still to be clarified for many drugs administered to the mother.

Key words: pregnancy, tobacco smoking, alcohol, drugs.

Introduzione

La vecchia concezione, secondo la quale il feto era considerato intangibile, perché protetto dalla barriera placentare, è stata abbandonata grazie alle ricerche effettuate negli ultimi 50 anni su scimmie, pecore, suini, cavie, coniglie, ratte gravide e si è generalmente riconosciuta l'esistenza di una suscettibilità del feto imprevedibile e difficile da essere generalizzata a tutte le sostanze assunte dalla madre.

Ogni sostanza può produrre effetti sul feto sia direttamente attraverso il passaggio placentare, che indirettamente, modificando sia la circolazione utero-placentare che le condizioni di omeostasi materne, agendo, per esempio, sulla performance cardiovascolare materna e sullo stato acido-base [1]. La quantità del flusso ematico utero-placentare (\dot{Q}) nell'unità di tempo (min) varia in misura direttamente proporzionale alla pressione di perfusione (pressione arteriosa uterina meno quella venosa) ed inversamente proporzionale

alle resistenze (intrinseche ed estrinseche): $\dot{Q}/t = \text{pressione arteriosa} - \text{pressione venosa} / \text{resistenze (intrinseche ed estrinseche)}$.

Quasi tutte le sostanze che vengono somministrate alla madre passano in qualche grado la placenta, a meno che non vengano alterate o metabolizzate durante il passaggio. Dal momento che la superficie di scambio della placenta si comporta come una membrana biologica di natura lipoidea, in genere le molecole liposolubili o non-ionizzate o indissociate e di basso peso molecolare vengono trasportate più rapidamente delle molecole idrosolubili, o legate a proteine, o ionizzate o dissociate e di alto peso molecolare (oltre 600 Dalton) [2].

Diversi meccanismi sono stati ipotizzati per spiegare il trasporto placentare, tra i quali:

1) la diffusione semplice che è quel meccanismo per il quale una sostanza si distribuisce da una zona ad alta concentrazione ad una a concentrazione minore, nella direzione del gradiente elettrochimico senza dispendio energetico, in accordo alla legge di Fick ($Q/t = K \times A (C_m - C_f) / X$: dove, in condizioni di equilibrio (ossia a pH e temperatura intorno alla normalità), Q/t sta per quantità di sostanza trasferita per unità di tempo, A per area della superficie disponibile per la diffusione, K per costante di diffusione che dipende dalle caratteristiche chimico-fisiche della sostanza (grado di ionizzazione e di dissociazione che sono, tra l'altro, pH e temperatura dipendenti, lipo-idrosolubilità, ecc.), $C_m - C_f$ per differenza di concentrazione della sostanza nel compartimento materno meno quella fetale, e X spessore della barriera;

2) diffusione facilitata, che implica dispendio energetico ed è caratterizzata dal fatto che l'equilibrio tra i due compartimenti separati dalla barriera avviene con più rapidità di quanto ci si aspetti sulla base delle proprietà fisicochimiche delle molecole. E' presente, inoltre, una selettività di trasporto. Ad esempio il glucosio è trasferito con questo meccanismo dalla madre al feto;

3) trasporto attivo, che è un processo mediato da vettori e dipendente dal punto di vista energetico. Le molecole vengono trasportate secondo gradienti elettrochimici e di concentrazione;

4) pinocitosi e micropinocitosi, che implicano la formazione di estroflessioni della membrana plasmatica e la formazione di vescicole e vacuoli che inglobano quantità relativamente grandi di liquido extracellulare. Le proteine presenti nel liquido vengono quindi trasportate attraverso il trofoblasto e l'endotelio capillare. La quantità di proteine trasportate in questo modo è proporzionale al grado ed alla specificità di legame delle proteine con la membrana;

5) processi speciali, che includono minute soluzioni di continuo nella barriera placentare, particolarmente nei vasi dei villi, che possono permettere il

trasferimento di sostanze che altrimenti avrebbero una limitata capacità o impossibilità di attraversare la placenta [3].

Da quanto detto appare chiaro che diverse variabili regolano la capacità di trasporto della placenta. In primo luogo, la capacità di trasporto placentare è influenzata dalla concentrazione della sostanza in causa nel plasma materno e dalle modalità di somministrazione della sostanza presa in considerazione. Infatti, dopo somministrazione endovenosa o sottomucosa vi è una maggiore quantità di farmaco che raggiunge il feto, rispetto alla somministrazione per via orale o sottocutanea. Anche lo stato acido-base materno, che influenza il grado di ionizzazione delle droghe disciolte nel sangue, e la capacità di legame delle proteine plasmatiche, che sembra essere geneticamente determinata, influenzano il trasferimento placentare di una droga. Una bassa concentrazione ematica di proteine e uno stato di acidosi materna aumentano la quantità di droga libera nel sangue materno e quindi tendono a produrre una più alta concentrazione del farmaco nel compartimento fetale. Altri fattori molto importanti che influenzano il trasporto diplacentare di una sostanza sono: il flusso di sangue materno attraverso gli spazi intervillosi, l'area disponibile per gli scambi attraverso l'epitelio dei villi, le proprietà fisiche delle membrane interposte tra il sangue negli spazi intervillosi ed il sangue dei capillari fetali nel caso in cui il passaggio avvenga per diffusione semplice, la possibilità della placenta di disporre di sistemi biochimici adatti al trasporto attivo di alcune sostanze, la quantità di sostanza metabolizzata dalla placenta durante il trasferimento, l'area di scambio attraverso i capillari fetali nella placenta ed infine l'entità del flusso di sangue fetale che raggiunge i capillari dei villi.

Una volta che un farmaco assunto dalla madre raggiunge il feto, l'incidenza degli effetti avversi fetoneonatali dipende non soltanto dalla quantità che si concentra nel feto ma anche dalla relativa distribuzione della circolazione fetale a sistemi ed organi di importanza rilevante (SNC, fegato, reni). Una frazione variabile di sangue dalla placenta si distribuisce attraverso la vena ombelicale al lobo destro e sinistro del fegato per raggiungere la vena cava inferiore attraverso le vene sovraepatiche. La rimanente frazione di sangue di ritorno dalla placenta affluisce direttamente alla vena cava inferiore attraverso il dotto venoso. La relativa distribuzione tra questi due circuiti può determinare la quantità di sostanza che raggiunge la parte destra del cuore e quindi il sistema nervoso centrale. In alcune specie, quali il cavallo ed il maiale, il dotto venoso è assente per cui si pensa che giochi un ruolo secondario anche nell'uomo. Altri fattori che possono influenzare la capacità di un farmaco di produrre danni fetoneonatali sono la permeabilità

delle barriere tissutali, quali quella emato-encefalica, il numero e la distribuzione di specifici e non-specifici recettori tissutali, ed il metabolismo operato dal feto sul farmaco. A differenza dei feti di molte specie animali, gli enzimi microsomiali del fegato fetale umano hanno la capacità di catabolizzare molti composti. Tuttavia, tale capacità è bassa se comparata a quella della madre e rimane bassa fino alla nascita. Questo fenomeno è più evidente per gli enzimi ossidativi e meno per quelli implicati nella riduzione e nell'idrolisi dei vari agenti farmacologici. Numerosi farmaci, droghe o sostanze chimiche ambientali possono indurre la sintesi o inibire l'attività degli enzimi epatici che sottendono alla metabolizzazione delle droghe nei microsomi del fegato fetale. In particolare il fenobarbital ed il DDT hanno la capacità di stimolare il metabolismo epatico, mentre per l'etanolo sono riportati dati contraddittori, sia di stimolazione che di inibizione del sistema enzimatico epatico.

Dal momento che la concentrazione di albumina è più bassa nel sangue materno rispetto a quello fetale, la capacità di legame del plasma per alcune droghe è due volte maggiore nel feto rispetto alla madre, per cui si concentrerà nel SNC in quantità doppia rispetto alla madre.

Per esempio, la concentrazione plasmatica di diazepam nel feto è 2-3 volte maggiore di quella materna; conseguentemente maggiori effetti tossici, come l'alterazione della termoregolazione, l'ipotonia e la lenta reattività, possono essere osservati nel neonato [4]. Un altro fattore responsabile per gli alti livelli di diazepam nel feto è l'alta concentrazione nel plasma materno di acidi grassi non esterificati (NEFA) che riduce in modo marcato la capacità di legame del diazepam all'albumina sierica.

Il feto ed il neonato pretermine sono più suscettibili agli effetti delle droghe a causa della diminuzione della quantità di proteine disponibili per il legame con il farmaco, degli elevati livelli di bilirubina, che può competere con il farmaco per il legame con le proteine, dell'aumentata facilità che il farmaco possa raggiungere elevate concentrazioni nel SNC in virtù del basso grado di mielinizzazione e della aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica, dell'aumento della concentrazione di albumina e della percentuale di acqua corporea, dalla diminuzione del contenuto in grassi e della capacità farmacometabolizzante nonché della funzionalità renale.

Oppiacei

L'assunzione di oppiacei durante la gravidanza non sembra associarsi ad una maggiore incidenza di malformazioni fetali. L'uso di eroina e metadone porta, tuttavia, ad una diminuzione del peso corporeo fetale

alla nascita in relazione all'epoca gestazionale, ad una maggiore incidenza di parto pretermine e di complicazioni neonatali, ad eccezione della sindrome da distress respiratorio acuto del neonato (NRDS) che avrebbe una minore incidenza [5-6]. Il neonato di madre drogata, passivamente assuefatto alla droga, presenta alla nascita sintomi di astinenza acuta, tra i quali tremore, instabilità, pianto convulso, vomito, diarrea, difficoltà all'allattamento, iperriflessia, irritabilità, e disturbi del sonno, febbre, ipertonia e talvolta convulsioni. Tali sintomi compaiono alcuni giorni dopo la nascita e talvolta, nel caso del metadone, dopo 2-4 settimane.

Alcuni neonati mostrano una sindrome di astinenza subacuta caratterizzata da irrequietezza, agitazione, tremori e disturbi del sonno che persistono fino a 4-6 mesi di vita [7, 8].

Cocaina

La cocaina attraversa facilmente la barriera placentare accumulandosi nei tessuti fetali in concentrazioni maggiori di quelle osservate nel plasma materno [9]. Studi sull'animale e sull'uomo hanno dimostrato che l'assunzione di cocaina produce un'ipertensione materna con riduzione del flusso ematico utero-placentare nonché riduzione del flusso ematico ombelicale anche in virtù dell'incremento della resistenze vascolari, portando così ad ipossia e/o asfissia fetale. L'ipossia fetale cronica spiega il ritardo di crescita intrauterino e la diminuzione della circonferenza cranica fetale, che si manifestano nei feti di gestanti che fanno uso di cocaina. Si associano, inoltre, all'assunzione di questa droga in gravidanza un aumento della percentuale di parti pretermine, un aumento di casi di rottura prematura delle membrane nonché una maggiore incidenza di complicazioni neonatali [10].

Numerosi studi sono stati condotti per valutare le anomalie comportamentali in bambini esposti alla cocaina in utero, ma i dati a nostra disposizione sono discordanti. Viene descritta una ridotta capacità di interesse, una diminuita capacità a fornire risposte appropriate agli stimoli, una maggiore irritabilità e una iporiflessia nei bambini esposti in utero alla cocaina [11], ma non è chiaro se la variabilità di tali effetti sia dovuta alla differente esposizione in utero od all'ambiente socio-economico o culturale nel quale i bambini vengono a trovarsi dopo la nascita.

Alcol

Un'eccessiva assunzione di alcol durante la gravidanza si è dimostrata dannosa per il feto. Per questo motivo, alcuni medici prescrivono di non bere

per niente alcol se la donna è desiderosa di gravidanza, altrimenti, se si sceglie di bere, non si dovrebbero eccedere 1 o 2 bicchieri a settimana.

Anna-Riitta e Fritz Fuchs nel 1965 introdussero l'uso dell'etanolo nel trattamento del travaglio di parto pretermine [12]. Studi *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato che l'alcol inibisce le contrazioni uterine [12]. Numerosi meccanismi sono stati proposti allo scopo di spiegare l'effetto tocolitico dell'etanolo, tra i quali l'inibizione della dismissione di vasopressina e di ossitocina dalla neuroipofisi, l'aumento dell'epinefrina attraverso stimolo simpatico, l'inibizione della sintesi o della secrezione prostaglandinica, e gli effetti diretti sulle cellule miometriali [13]. I neonati partoriti da madri in trattamento con etanolo potevano presentare, tuttavia, elevate concentrazioni ematiche di etanolo, il quale causava depressione del sistema nervoso centrale con successiva depressione respiratoria, modificazioni cardiocircolatorie, irritazioni gastriche con vomito, instabilità della temperatura corporea, ipoglicemia ed alterazioni della struttura del midollo osseo. Per tale motivo l'uso "farmacologico" dell'alcol nel parto pretermine è stato abbandonato.

L'etanolo attraverso rapidamente la placenta, raggiungendo elevate concentrazioni a livello fetale, e rimane nella circolazione fetale per parecchie ore dopo l'infusione. La velocità del catabolismo dell'etanolo nel neonato, specialmente se pretermine, è inferiore rispetto a quella della madre.

L'assunzione di dosi elevate di alcol durante la gravidanza è responsabile della sindrome alcolica fetale, caratterizzata da ritardo della crescita intrauterino e postnatale, anomalie neurologiche (microencefalia) e alterazioni dell'attenzione e dell'apprendimento, disturbi dell'udito, anomalie cardiache e cranio-facciali [14]. Le anomalie cranio-facciali hanno delle caratteristiche peculiari, quali fessura palpebrale sottile, naso a sella, mascella appianata, fessura labiale assottigliata, e caratteristiche della facies associate, quali microoftalmia, piega dell'epicanto, ossa palatine prominenti, denti piccoli, labbro leporino, retrognazia nell'infanzia o relativa prognazia nell'adolescenza nonché rotazione posteriore della conca dell'orecchio anormale (Fig. 1) [15].

E' stata anche osservata una sindrome da astinenza, la cosiddetta sindrome alcolica fetale, simile alla sindrome da astinenza da narcotici, nei neonati esposti in utero a trattamento acuto con etanolo.

Deficit neurocomportamentali sono stati, comunque, rilevati anche in seguito ad assunzione di dosi moderate di alcol che non producevano alcuna alterazione strutturale nella progenie.

Bisogna considerare anche le possibili interazioni farmacologiche fra etanolo ed altri farmaci. La somministrazione contemporanea di ipnotici, analgesici, narcotici, antistaminici, e diuretici può avere un effetto

sinergistico ipotensivo e depressivo sul sistema nervoso centrale. Inoltre è possibile osservare una inibizione a carico del metabolismo di altri farmaci quando i tassi ematici di etanolo sono elevati.

Numerosi studi sono stati condotti per determinare le dosi soglia per i differenti effetti tossici correlati all'assunzione dell'etanolo. Benché il SNC sia suscettibile agli effetti dannosi dell'alcol lungo tutto il periodo ontogenetico [16], tuttavia i vari tipi di cellule nervose mostrano differente sensibilità alle azioni tossiche in rapporto allo stadio di sviluppo [17], in rapporto alle fasi di proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule nervose. Recenti ricerche hanno, infine, messo in evidenza che la suscettibilità alle alterazioni neuro-funzionali prodotte dall'esposizione ad alcol in fasi ontogenetiche precoci è influenzata da fattori genetici.

Fumo di sigaretta

Sono più di 4000 le sostanze che si producono nella combustione del tabacco alla temperatura di 800 °C. Le categorie che interessano dal punto di vista medico sono la nicotina, il monossido di carbonio (CO) e il condensato.

I prodotti della combustione del fumo di sigaretta agiscono in maniera peggiorativa sulla fertilità femminile, influenzando la vitalità degli ovociti, il loro trasporto tubarico, e le difese immunitarie tubariche. Nell'uomo il fumo di sigaretta porta ad una riduzione dose-dipendente del numero e della fertilità degli spermatozoi ed ad aumento delle forme patologiche.



Fig. 1. - Sezione coronale del cervello di un bambino di 4 anni affetto da sindrome alcolica fetale, che mostra le lesioni tipiche della microcefalia e una marcata riduzione della sostanza bianca. Sono visibili i difetti della migrazione neuronale e gliale che sono una caratteristica degli effetti teratogeni della sindrome alcolica fetale sul cervello.

Nella fase del preimpianto il fumo porta a livello tubarico ad un rallentamento della peristalsi, ad uno spasmo sfinterico e, dati i maggiori esiti flogistici per alterazioni immunitarie, ad un aumento delle gravidanze extrauterine. A livello uterino si ha invece un aumento della contrazioni che comportano un maggior numero di aborti precoci e ad una maggiore frequenza di alterazioni del sito di impianto, con aumento dei casi di placenta previa da 2,5 a 4,4 volte.

Nella gravidanza precoce il fumo di sigaretta determina una maggiore frequenza di aborto ripetuto da 2,5 a 10 volte, causato dall'accumulo di nicotina a livello della blastocisti in quantità 10 volte maggiore rispetto al plasma materno (azione tossica diretta) [18].

Il principale effetto del fumo di sigaretta sul feto è il ritardo di crescita intrauterino (IUGR). Esso non è collegato a fattori alimentari o a fattori genetici trasmissibili (la stessa donna può avere figli con peso normale alla nascita se non fuma durante una gravidanza, e figli sottopeso in un'altra, se fuma).

Si stima che, a seconda del numero di sigarette fumate, il peso fetale possa ridursi da 90 a 500 grammi rispetto alle donne non fumatrici [19]. Una recente ricerca ha dimostrato che la riduzione del numero di donne fumatrici ha portato ad un apprezzabile aumento del peso medio del neonato [20].

Il principale meccanismo d'azione dei metaboliti del tabacco è la formazione di carbossiemoglobina, per legame di Hb e CO. Il CO ha affinità per l'Hb 230 volte superiore all'ossigeno; la nicotina inoltre incrementa la liberazione di catecolamine dalla midollare del surrene, con vasocostrizione a livello delle arterie uterine e probabilmente dell'arteria ombelicale, e ridotto flusso ematico utero-placento-fetale [3].

La nicotina passa direttamente nel compartimento fetale, con concentrazioni del 15% maggiori che nel sangue materno: ciò induce aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca fetale [2].

Gli effetti del monossido di carbonio (CO) sul feto sono dovuti ad una diminuzione sia della capacità di trasporto di O₂ da parte del sangue materno e fetale, sia del rilascio di O₂ ai tessuti, poiché l'affinità dell'emoglobina adulta per il CO è circa 230 volte superiore a quella per l'ossigeno, e la curva di dissociazione dell'Hb materna si sposta molto a sinistra per cui non cede più ossigeno al feto che va in ipossia ed acidosi. Ne deriva che la curva di dissociazione dell'Hb del feto si sposta a destra. Il CO si combina anche con gli altri pigmenti contenenti molecole di eme, inclusi la mioglobina, la pseudoemoglobina di Barkans ed i citocromi. L'intossicazione da CO si riscontra di frequente in donne gravide esposte a pesante inquinamento atmosferico o che sono forti fumatrici [3].

Le alterazioni dell'ossigenazione fetale prodotte da CO si accordano con la documentazione di danno cerebrale fetale conseguente all'avvelenamento acuto

materno e con l'alta incidenza di mortalità e morbosità perinatali, parto pretermine e neonati di basso peso alla nascita in relazione al fumo di sigaretta materno.

L'aumento dei livelli di Hb-CO nel sangue materno riduce la capacità e contenuto di O₂ e sposta la curva di dissociazione dell'emoglobina materna verso sinistra. Queste modificazioni sono più pronunciate in pazienti anemiche. Analoghi effetti si producono nel sangue in seguito a rapidi e consistenti apporti di CO.

Vengono, inoltre, segnalate nelle donne fumatrici una maggiore frequenza di amnioniti e quindi rottura prematura delle membrane (PPROM), distacco intempestivo di placenta (l'associazione tra fumo ed ipertensione dà un aumento di incidenza maggiore della somma dei due fattori), che comportano un aumento della percentuali di nati pretermine. La prematurità ha conseguenze più gravi sul neonato per aumentata incidenza di emorragie intracraniche (IVH).

La mortalità perinatale sembra aumentata nelle fumatrici rispetto alle non-fumatrici in base alla quantità di sigarette fumate (aumento del 20% in fumatrici < 20 sigarette/die, e del 35% in fumatrici > 20 sigarette/die), malgrado una diminuzione dell'incidenza della NRDS nei nati da fumatrici.

Nei bambini nati da madri fumatrici vi è una maggiore incidenza di morte improvvisa del lattante in culla (SIDS), di apnea della prematurità, di alterazioni dello stato neurocomportamentale dopo 2-3 giorni dalla nascita; inoltre i neonati presentano una statura più bassa di 1 cm alla nascita. E' inoltre descritto un significativo aumento di problemi comportamentali, di socializzazione (opposizionali, aggressivi, iperattivi) a 3 anni di vita, ed un ritardo di 3-5 mesi nelle capacità di apprendimento, lettura, ragionamento matematico e capacità intellettive tra i 7 e gli 11 anni di età se la madre ha fumato più di 10 sigarette durante la gravidanza, una maggiore suscettibilità ad infezioni respiratorie e cutanee, ed un incremento delle neoplasie infantili del 50% [21].

Alcuni degli effetti del fumo di sigaretta sul feto sono potenziati dalla contemporanea assunzione di caffeina.

Ringraziamenti

Il lavoro è stato sovvenzionato in parte dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 13 maggio 2002.

BIBLIOGRAFIA

1. Cosmi EV, Saitto C, Grisanti A, Barbati A. Effects of drugs and anesthetics on the uteroplacental blood flow and the fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983;15:358-62.
2. Cosmi EV. Drug, anesthetics, and the fetus. In: Scarpelli EM, Cosmi EV (Ed.). *Reviews in perinatal medicine*. Baltimore: University Park Press; 1976. vol. 1. p. 191-254.

3. Cosmi EV, Caldeyro-Barcia. Fetal homeostasis. In: Cosmi EV (Ed.). *Obstetric anesthesia and perinatology*. New York: Appleton Century Croft; 1981. p. 103-317.
4. Kuhn W, Nau H. Differences in *in vitro* binding of diazepam and N-desmethyldiazepam to maternal and fetal plasma proteins at birth: relation to free fatty acid concentration and other parameters. *Clin Pharmacol Therap* 1983;34:220-6.
5. Stone ML, Salerno LJ, Green M, Zelson C. Narcotic addiction in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 197;109(5):716-23.
6. Hand IL, Noble L, McVeigh TJ, Kim M, Yoon JJ. The effects of intrauterine cocaine exposure on the respiratory status of the very low birth weight infants. *J Perinatol* 2001;21:372-5.
7. Wilson G, Desmond M, Verniand W. Early development of infant of heroin-addicted mothers. *Am J Dis Child* 1973;126:457-62.
8. Chasnoff IJ, Hatcher R, Burns WJ. Early growth patterns of methadone-addicted infants. *Am J Dis Child* 1980;134:1040-51.
9. Shah NS, May DA, Yates JD. Disposition of levo-[3H] cocaine in pregnant and nonpregnant mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;53:279-84.
10. Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, Einarson TR, Koren G. Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2001;15:341-69.
11. Frank DA, Bresnahan K, Zuckerman BS. Maternal cocaine use: impact on child health and development. *Adv Pediat* 1993;40:65-99.
12. Fuchs F, Fuchs AR. Ethanol for the prevention of preterm birth. In: Fuchs F, Stubblefield PG (Ed.). *Preterm birth*. New York: MacMillan Publishing Company; 1984. p. 207-22.
13. Arienti G, Di Renzo GC, Cosmi EV, Carlini E, Corazzi L. Rat brain microsome fluidity as modified by prenatal ethanol administration. *Neuroch Res* 1993;18:335-8.
14. Clarren SK. Recognition of fetal alcohol syndrome. *JAMA* 1981;245:2436-9.
15. Wass TS, Persutte WH, Hobbins JC. The impact of prenatal alcohol exposure on frontal cortex development in utero. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:737-42.
16. Coles CD, Platzman KA, Smith I, James ME, Falek A. Effects of cocaine and alcohol use in pregnancy on neonatal growth and neurobehavioral status. *Neurotoxicol Teratol* 1992;14: 23-33.
17. Cartwright MM, Smith SM. Stage-dependent effects of ethanol or cranial neural crest cell development: partial basis for the phenotypic variations observed in fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1454-62.
18. Windham GC, Von Behren J, Waller K, Fenster L. Exposure to environmental and mainstream tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1999;149:243-7.
19. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufman G, Chen C, Wang G, Niu T, Wise PH, Bauchner H, Xu X. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002;287:195-202.
20. England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, Merritt RK, Gargiullo PM, Zahniser SC. Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol* 2001;154:694-701.
21. Committee on Substance Abuse. American Academy of Pediatrics. Tobacco's toll: implications for the pediatrician. *Pediatrics* 2001;108:502.