

# Gravidanza, neogenitorialità e tossicodipendenza

## I. Le droghe, ma non solo



Federica Righi\*, Edoardo Polidori\*, Enrico Valletta\*\*

\*Servizio Dipendenze Patologiche, \*\*UO di Pediatria, AUSL della Romagna, Forlì

In questo primo articolo vengono fornite alcune informazioni sul fenomeno dell'uso e della dipendenza da sostanze nocive da parte delle donne, con particolare riguardo a quelle in età fertile, e sulle possibili conseguenze del loro utilizzo nel corso di una gravidanza. Saranno descritte le caratteristiche di consumo delle sostanze illegali di maggiore rilevanza epidemiologica (eroina, cocaina, cannabis), ma anche di quelle legali (alcol e fumo di tabacco), con una breve sintesi delle possibili problematiche per la salute della donna, del feto e del neonato e per il decorso della gravidanza.

*In this first paper we give some information about substance use and dependency in women, focusing on women in the reproductive age and on possible consequences of substance addiction during pregnancy. We describe the main epidemiologic features of illicit drug (heroin, cocaine, cannabis) assumption, but also of alcohol consumption and of tobacco smoking. Possible risks for women health, foetal and neonatal development and wellbeing, as well as for pregnancy course and outcome are briefly discussed.*

*Il pediatra ha almeno due buoni motivi per doversi interessare del fenomeno della tossicodipendenza (della dipendenza patologica, come sarebbe forse meglio dire) o, comunque, dell'uso abituale o occasionale di sostanze nocive. Il primo è che la consuetudine con queste sostanze non risparmia oggi neppure l'età (pre-)adolescenziale e si accompagna frequentemente a stili di vita a elevato rischio di cui non possiamo ignorare le conseguenze. La seconda è che l'uso di droghe, alcol o nicotina nella donna si protrae spesso anche nel corso della gravidanza, influenzandone negativamente il decorso e compromettendo la salute del neonato e del bambino a breve e a lungo termine. Viene affrontato, in una breve serie di articoli, questo secondo aspetto per un'esigenza di formazione avvertita localmente, ma che crediamo condivisa da quanti si occupano di bambini e genitorialità dal punto di vista sanitario e sociale.*

Il mondo delle dipendenze patologiche è oggetto di continuo monitoraggio da parte delle istituzioni che si occupano della prevenzione, cura e repressione del fenomeno. Tra tutte, l'ultima "Relazione al Parlamento sui dati relativi allo stato delle tossicodipendenze in Italia 2015", pubblicata dal Dipartimento Politiche antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, analizza dati e tendenze che compongono il complesso quadro della tossicodipendenza [1]. Vengono focalizzati alcuni aspetti dell'uso e abuso di sostanze nel sesso femminile, con particolare riguar-

do all'evento gravidanza, alle sostanze che più comunemente le donne possono assumere e ai relativi effetti sull'organismo. Una maggiore conoscenza di questi composti (droghe, ma non solo) consentirà di comprendere meglio gli eventi che possono attendersi nel corso della gravidanza e dopo il parto e le strategie necessarie per salvaguardare la salute della donna e del neonato e per sfruttare tutte le risorse disponibili allo sviluppo della genitorialità. Usare e sperimentare sostanze d'abuso non è prerogativa esclusivamente maschile. Essere donna oggi significa anche adottare modelli di comportamento considerati, fino a un recente passato, più consoni al sesso maschile e giudicati invece "sconvenienti" per il genere femminile (per esempio, fumare o bere alcolici). Questa nuova tendenza di consumo sta determinando nelle donne un aumento della morbilità e mortalità per alcune patologie correlate all'uso di sostanze (per esempio, il cancro del polmone fumo-correlato). Esistono peraltro "differenze di genere" nelle dipendenze che riguardano sia la quantità di assunzione che le motivazioni sottostanti il loro utilizzo (Tabella 1). Fare uso di droghe non sempre comporta l'instaurarsi di una dipendenza ed esistono, al contrario, forme intermedie di utilizzo delle sostanze. Nel DSM-5, il termine *dipendenza* – indicativo di gravi problemi correlati all'uso compulsivo e abituale di una o più sostanze – è stato sostituito con il termine più neutro di *disturbo da uso di sostanze* che



viene misurato in un continuum da lieve a grave. Il discrimine tra il concetto di "uso" e quello di "abuso" è essenzialmente la presenza o l'assenza del "controllo" sull'uso della sostanza, ovvero la capacità di potere scegliere, nel momento in cui si presenta, la possibilità di fare o non fare uso della droga.

### Epidemiologia

Dal punto di vista epidemiologico emerge un recente incremento del numero dei consumatori di sostanze stupefacenti, in controtendenza rispetto agli anni 2010-2012, soprattutto per quanto concerne la cannabis (hashish o marijuana) e le sostanze stimolanti (ecstasy e/o amfetamine/metamfetamine). Circa il 20% dei giovani tra 15 e 34 anni ha sperimentato almeno una sostanza illegale, con una ancora netta prevalenza (quasi doppia) del sesso maschile (1). L'uso dannoso di alcol ha causato nel 2012, nel mondo, oltre 3 milioni di morti. Incidenti, malattie cardiovascolari e cancro contribuiscono per oltre il 90 % alla mortalità attribuibile direttamente o indirettamente all'alcol. L'alcol rappresenta la sostanza socialmente più dannosa per episodi di violenza, criminalità, maltrattamento verso il partner o verso minori, per perdita di produttività e di lavoro. È anche un probabile fattore concorrente alla maggiore suscettibilità alle malattie infettive (tubercolosi, AIDS, polmonite) [2]. Nel 2013, in Italia, il 77,5% degli uomini e il 51,2% delle donne di età superiore a 11 anni hanno consumato almeno una bevanda alcolica [2]. Secondo i dati 2014 del sistema di sorveglianza PASSI (www.epicentro.iss.it/passi/dati/alcol.asp), il 55% degli intervistati dichiara di essere bevitore e, cioè, di avere consumato negli ultimi 30 giorni almeno 1 Unità Alcolica (12 g di etanolo). Di questi, il 17% può essere classificato come "consumatore di alcol a maggiore rischio" o perché ne fa un consumo abituale elevato, o perché bevitore fuori pasto o perché bevitore *binge* (consumatore occasionale di 5 o più Unità Alcoliche per l'uomo e 4 per la donna, in un breve lasso di tempo).

Per quanto riguarda il fumo di tabacco, se-

TABELLA 1. Differenze di genere nei confronti delle sostanze d'abuso

	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Bevono e fumano per vincere lo stress e combattere la depressione</li> <li>&gt; Bevono generalmente da sole e dentro casa</li> <li>&gt; Sviluppano più facilmente dipendenza fisica e psicologica (es. cocaina)</li> <li>&gt; Sperimentano un'attrazione (<i>craving</i>) più intensa (es. eroina)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Bevono e fumano perché indotti da amici, per curiosità o per piacere</li> <li>&gt; Bevono più frequentemente al bar o in compagnia</li> <li>&gt; Sono più consapevoli della loro dipendenza</li> <li>&gt; Resistono maggiormente alle ricadute all'abuso</li> </ul>

condo il Rapporto Fumo 2015 realizzato da DOXA e Istituto Superiore di Sanità ([www.iss.it/binary/fumo4/cont/Doxa\\_2015.pdf](http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/Doxa_2015.pdf)), in Italia i fumatori sono 10,9 milioni, di cui quasi la metà (4,6 milioni) sono donne. Nella fascia di età tra 25 e 44 anni le donne che fumano sono il 22,4% e la probabilità che tra queste ci siano donne in gravidanza o che stanno programmando una gravidanza è elevata.

### Perché parlare di tossicodipendenza in gravidanza?

Oggi non ci si può esimere dal conoscere e sapere gestire la realtà della tossicodipendenza in gravidanza. Questo perché l'epidemiologia dice che l'uso di droghe è tutt'altro che in riduzione e che le fasce più colpite sono quelle tra i 15-34 anni (periodo di massima fertilità femminile). L'aumento delle donne tossicodipendenti (talora con abuso di più sostanze) in età fertile e delle madri con problemi di tossicodipendenza porta a un incremento delle gravidanze ad alto rischio e del numero di neonati che possono andare incontro a complicanze prima, durante e dopo il parto (Tabella 2). In tale contesto il compito degli operatori sanitari è complesso: occorre favorire il benessere tossicologico della donna prevenendo, con una terapia sostitutiva/decondizionante, le ricadute nell'uso della sostanza primaria, il polia-buso, il rischio infettivo e, nel contempo, cercare di migliorarne lo stile di vita. I possibili danni per il feto sono intensificati dalla politossicomania, da stili di vita altamente problematici o dalle infezioni inter-

correnti. Nell'approccio a queste donne è quanto mai necessario un lavoro di équipe che coinvolga discipline e competenze diverse (tossicologo, psichiatra, psicologo, ginecologo, ostetrica, pediatra, anestesista e servizio sociale).

### Classificazione delle principali sostanze d'abuso

Le sostanze d'abuso possono essere classificate in relazione all'effetto che producono o al loro inquadramento giuridico. Nel primo caso si parla di sostanze a effetto psicostimolante (cocaina, amfetamine), a effetto neurodeprimente (eroina, etanolo, benzodiazepine), a effetto allucinogeno (LSD, funghetti allucinogeni) e a effetto misto (MDMA, ecstasy, cannabinoidi). Il disturbo psichico in generale e il disturbo di personalità in particolare sono tra i fattori di rischio più importanti per la tossicodipendenza. È oggi dimostrata una forte relazione tra uso di determinate sostanze e caratteristiche personologiche, psicopatologiche e/o comportamentali. Pertanto l'utilizzatore oltre a essere uno "sperimentatore", a volte è anche un "farmacologo" autodidatta che sa gestire tipo e quantità della sostanza scelta in base al suo stato psicopatologico con la ricerca, spesso, di una vera e propria "autoterapia". C'è relazione tra uso di cannabis e presenza di disturbo ossessivo compulsivo, disturbo d'ansia, ideazione paranoide, depressione o personalità in costante ricerca di sensazioni nuove e intense (*sensation seeking*). Chi fa uso di cocaina ha frequentemente una depressione maggiore, un disturbo bipolare o una personalità antisociale. In tale contesto va inserito il profilo delle madri tossicodipendenti, persone spesso caratterizzate da tratti psicopatologici di personalità e concomitanti disturbi psichiatrici, il che già di per sé le situa in un ambito di difficile gestione.

L'altra modalità di classificazione delle sostanze d'abuso discende dal loro inquadramento legislativo, e distingue le droghe "legali" (alcol e tabacco) da quelle "illegali" (tra le quali eroina, cocaina e cannabinoidi). Questo tipo di classificazione, utile nella predisposizione di strategie di prevenzione e trattamento, ha contribu-

ito a consolidare nell'opinione comune una falsa percezione del rischio secondo la quale le droghe illegali sono "cattive", "pericolose" e causa di "dipendenza", mentre quelle legali sono più "buone" e "sicure". Il risultato è una diffusa sottovalutazione dei rischi indotti dalle sostanze cosiddette "legali" (si pensi all'incidentalità stradale in relazione all'uso di alcol e alla disabilità e morte precoce conseguente all'uso di tabacco).

### Sostanze d'abuso illegali e possibili effetti sulla gravidanza

La donna tossicodipendente si caratterizza spesso per l'utilizzo combinato di più sostanze (polia-buso), con conseguenze imputabili a una miscela di esogeni piuttosto che a un singolo agente tossico. Riguardo alle vie di somministrazione/assunzione, tanto più velocemente la sostanza attraversa la barriera ematoencefalica e raggiunge il SNC, tanto più rapida e intensa sarà la comparsa dell'effetto, del *reward*, cioè della gratificazione che indurrà poi a reiterarne l'utilizzo. Questa dinamica vale per tutte le sostanze: maggiori sono la velocità e l'intensità con cui sopraggiunge – e di conseguenza si esaurisce – l'effetto ricercato, più rapidamente si instaura il fenomeno della dipendenza con frequenti assunzioni della sostanza per ridurre al minimo i momenti di *down*. L'effetto è più rapido per la via venosa, segue la modalità fumata e, in ultimo, quella sniffata e quella orale (ove possibile).

**Eraina.** È una sostanza semisintetica che appartiene alla categoria degli analgesici oppiacei: possiede un'azione sedativa sul SNC che esplica attraverso il legame con i recettori dei peptidi oppioidi endogeni, in particolare con i recettori  $\mu$ . L'eraina è in grado di creare una forte dipendenza fisica e psicologica in breve tempo. Può essere utilizzata per via iniettiva, fumata o sniffata. Chi assume eraina afferma di sentire, nell'arco di pochi secondi, un'ondata di sensazioni piacevoli, un'immediata sensazione di benessere, pace e distensione ("slancio" o "*flash*" simil-orgasmico) della durata di pochi minuti, la cui intensità dipende dalla quantità e dalla rapidità con cui entra in circolo. Seguono miosi, sonnolenza, apatia, difficoltà a concentrarsi e nausea. La compromissione fisica e psicologica legata all'uso della sostanza compare dopo poco tempo dall'inizio dell'utilizzo; gli effetti a lungo termine determinano un deterioramento globale della persona e dipendono in buona parte dalle sostanze da taglio aggiunte e dalla via di somministrazione. Il trattamento farmacologico della dipendenza si basa sulla cosiddetta "tera-

TABELLA 2. Problemi per la donna tossicodipendente in gravidanza

- > incerta età gestazionale
- > morte endouterina, minaccia d'aborto e di parto prematuro
- > ipertensione, eclampsia
- > iponutrizione, anemia carenziale
- > frequente abuso di alcolici o farmaci
- > sindrome da astinenza
- > infezioni: HIV, epatite, toxoplasmosi, lue, herpes, CMV, ascessi cutanei, endocarditi
- > difficile follow-up, inadeguato monitoraggio della gravidanza, problemi psico-sociali e/o giudiziari

pia sostitutiva” con metadone o buprenorfina, entrambi farmaci oppioidi, il primo sintetico e il secondo di origine semisintetica derivato dalla tebaina. L’obiettivo è di interrompere l’uso di eroina, ottenere una stabilizzazione del quadro fisico, psichico e sociale e, nei casi ove ciò sia possibile, lo scalaggio e la sospensione anche della terapia sostitutiva. L’uso di oppiacei comporta diversi possibili rischi sia per la madre che per il neonato (Tabella 3) [3,4].

L’avvio della gravidanza in una utilizzatrice abituale di eroina (gravidanza riconosciuta spesso tardivamente a causa della scarsa cura di sé e delle tipiche irregolarità mestruali) deve fare considerare sia i rischi connessi con l’uso della sostanza (infezioni, poliabuso, overdose con morte fetale) che quelli relativi al verificarsi di una sindrome astinenziale. La donna potrebbe desiderare, in maniera utopica, interrompere immediatamente l’assunzione di oppiacei. È un’eventualità molto pericolosa, per l’elevato rischio di ricadute e perché la sindrome astinenziale può provocare un aborto spontaneo nel primo trimestre o un parto prematuro nell’ultimo trimestre di gravidanza. In questa situazione non va quindi tentata la disintossicazione quanto, piuttosto, avviata quanto prima la terapia di mantenimento con agonisti oppiacei [5,6]. Sia il metadone che la buprenorfina sono risultati sicuri ed efficaci in questa fase e non controindicano l’allattamento al seno se la madre non fa uso di altre sostanze [5,7].

**Cocaina.** È un alcaloide estratto dalle foglie dell’arbusto *Erythroxylum coca* ed è il più potente stimolante naturale del SNC; agisce attraverso il blocco del reuptake di dopamina dal terminale presinaptico. La cocaina è ben assorbita per tutte le vie di somministrazione (orale, nasale, endovenosa, intramuscolare e fumata). Nella fase iniziale genera una sensazione di euforia, benessere e aumento delle energie fisiche e mentali, associate a risposte da iperstimolazione del sistema adrenergico (aumento della pressione e del battito cardiaco, vasocostrizione e aumento della temperatura corporea). Nell’uso cronico, alle sensazioni iniziali subentrano uno stato di malessere, apatia, irrequietezza fino a veri e propri quadri depressivi. Particolarmente pericoloso è il poliabuso e l’associazione con l’alcol che porta a formazione del metabolita attivo cocaetilene che ha maggiore cardiotossicità ed effetto psicostimolante rispetto alla cocaina. A oggi non esistono farmaci sicuramente efficaci nel trattamento della dipendenza da cocaina.

Anche l’uso di cocaina comporta diversi possibili rischi per la madre e per il feto

(Tabella 3), dovuti a un incremento delle resistenze vascolari e conseguente riduzione del flusso sanguigno uterino e della quantità di ossigeno a disposizione del feto. Parte dei rischi per il feto/neonato sono probabilmente conseguenti allo stile di vita della madre (fumo di sigaretta, consumo di alcol, nutrizione scorretta, vita sregolata nel periodo prenatale) piuttosto che a un reale effetto farmacologico della sostanza. L’allattamento al seno è controindicato in quanto la cocaina passa rapidamente, anche se in basse concentrazioni, nel latte materno.

**Cannabis.** È la sostanza d’abuso illegale più diffusa in Italia, soprattutto tra i giovani. È una pianta erbacea che cresce nelle zone a clima temperato. Responsabile dei suoi effetti psicoattivi è il tetraidrocannabinolo (THC) e in particolare l’isomero Δ9-THC. Nel cervello il THC si lega ai recettori dei cannabinoidi endogeni (CB1) situati sulle cellule nervose che regolano la coordinazione, l’apprendimento e la

memoria. La cannabis può essere fumata o assunta per via orale. I suoi effetti sulla donna che ne fa uso cronico in gravidanza sono in gran parte sovrapponibili a quelli conseguenti al fumo di tabacco (Tabella 3). Se la donna nel post-partum fa uso di cannabinoidi, l’allattamento al seno è controindicato in quanto passano nel latte, vi si concentrano e possono causare effetti nel lattante (letargia, difetto nella suzione, disturbi neurocomportamentali).

**Droghe, ma non solo: l’alcol e il fumo di tabacco**

A causa della loro “legalità” e ubiquarietà si tende spesso a sottovalutarne la pericolosità. Farmacologicamente, appartengono a tutti gli effetti alla categoria delle “droghe” (come definite dall’OMS: “qualsiasi sostanza che introdotta in un organismo vivente ne modifichi il funzionamento e/o gli atteggiamenti sia fisici che psichici”) e come tali, in seguito alla somministrazione cronica, sono capaci di indurre “dipendenza” e danni per la salute. Nonostante sia consuetudi-

**TABELLA 3.** Complicanze dell’uso di eroina, cocaina o cannabis in gravidanza

	EROINA	COCAINA	CANNABIS
<b>Complicanze ostetriche</b>			
Placenta previa			X
Abruptio placentare		X	X
Ridotta crescita fetale	X	X	X
Insufficienza placentare	X		
Ipossia fetale		X	
Aborto spontaneo	X	X	X
Morte intrauterina	X	X	
Rottura prematura delle membrane	X		
Parto pretermine	X	X	X
Parto precipitoso		X	
Emorragia postpartum	X		
<b>Complicanze neonatali</b>			
Basso peso alla nascita	X	X	X
Prematurità	X	X	X
Mortalità neonatale	X		X
Depressione respiratoria	X		
Sindrome da aspirazione del meconio	X		
Sindrome astinenziale neonatale	X		
Infezioni	X		
Microcefalia		X	
Convulsioni		X	X
Enterocolite necrotizzante		X	
Emorragie, lesioni ischemiche del SNC		X	
SIDS			X
Disturbi neurocomportamentali			X

ne di raccomandare l'astinenza da alcol e fumo di tabacco in gravidanza, tuttavia le donne e gli operatori sanitari stessi tendono a sottostimare l'importanza di questa prescrizione [8]. Durante la gestazione, le donne prestano generalmente grande cura allo stile di vita, alla correttezza dell'alimentazione, evitano l'utilizzo di sostanze o farmaci che possono interferire con lo sviluppo del feto, ma spesso non interrompono completamente l'utilizzo di bevande alcoliche o l'abitudine tabagica.

**Alcol.** È la sostanza psicoattiva lecita più diffusa nel nostro Paese e in Europa, e il suo effetto sul SNC è globalmente deprimente, mentre per bassi livelli ematici si osserva un effetto euforizzante. Ha inoltre una cross-tolleranza con benzodiazepine, barbiturici e altri sedativi con un pericoloso potenziamento dell'effetto in caso di co-assunzione. Durante il periodo fetale la sensibilità del SNC agli effetti dell'etanolo è elevata e la gravità delle lesioni indotte è dose e stadio-dipendente (dalla paralisi cerebrale alle alterazioni dell'apparato locomotore, all'ipo- o iperattività, a deficit cognitivi e di apprendimento). L'etanolo è una molecola che attraversa facilmente le membrane cellulari equilibrandosi rapidamente tra sangue e tessuti. Come tale supera la barriera fetoplacentare e pertanto non è possibile stabilire la quantità "sicura" di alcol che è possibile assumere in gravidanza senza rischio per il feto. Di conseguenza è raccomandata l'assoluta astinenza dall'uso di bevande alcoliche per tutta la gravidanza. Nelle donne affette da alcolismo grave, i rischi per il nascituro sono: basso peso alla nascita, ridotta circonferenza cranica, insulti vascolari del SNC, malformazioni congenite (cuore, genitali, palatolabio) fino alla cosiddetta sindrome fetto-alcolica (FAS). La FAS colpisce circa l'1% della popolazione mondiale e spesso si manifesta in maniera "sfumata" con malformazioni minori, disturbi dell'apprendimento, problemi comportamentali e psicoevolu-

tivi che vanno a comporre il cosiddetto "spettro dei disordini fetto-alcolici" (Fetal Alcohol Spectrum Disorders – FASD). FAS e FASD non sempre sono agevolmente diagnosticabili nei primi mesi di vita e vengono sospettate e individuate tardivamente nell'infanzia in seguito allo sviluppo di disabilità [9]. Il consumo di alcol deve essere evitato anche in caso di allattamento al seno perché l'etanolo passa facilmente nel latte raggiungendo una concentrazione simile a quella plasmatica, ne altera il gusto e rappresenta, in misura dose-dipendente, un rischio per lo sviluppo psicomotorio del lattante.

**Fumo di tabacco.** Contiene oltre 4000 sostanze con azione cancerogena, tossica e irritante, di cui circa la metà si trova in natura nella foglia del tabacco e la restante parte è prodotta dall'essiccamento, dalle successive lavorazioni e dalla combustione. Gli effetti dannosi in gravidanza sono dovuti al monossido di carbonio, alle sostanze ossidanti originate dal processo di combustione e alla nicotina (alcaloide ad azione psicoattiva, responsabile dell'induzione di dipendenza) [10]. Il tabacco è un fattore di rischio per possibili complicanze ostetriche e neonatali, in larga misura sovrapponibili a quelle descritte per l'uso della cannabis. Gli studi riportano inoltre un ritardo dello sviluppo cognitivo, una maggiore incidenza di infezioni respiratorie, asma e modificazioni epigenetiche in loci più sensibili ai composti genotossici del tabacco. Infine, le madri che fumano durante l'allattamento hanno una minore produzione di latte per quantità, qualità e durata rispetto alle nutrici che non fanno uso di tabacco.

#### Ringraziamenti

Questo percorso di formazione è stato reso possibile anche grazie alla collaborazione di: Maria Teresa Amante, Vesna Balzani e Nadia Bertozzi (Comune di Forlì); Anna Maria Baldoni, Licia Massa e Cinzia Novaga (AUSL della Romagna).

#### Conflitto d'interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interessi.

✉ federica.righi@auslromagna.it

✉ enrico.valletta@auslromagna.it

1. Dipartimento Politiche antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Relazione al Parlamento sui dati relativi allo stato delle tossicodipendenze in Italia 2015. [www.politicheantidroga.gov.it/home.aspx](http://www.politicheantidroga.gov.it/home.aspx).
2. Rapporto Istisan 15/3. Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2015.
3. Mactier H. The management of heroin misuse in pregnancy: time for a rethink? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F457-60.
4. Cohen MC, Morley SR, Coombs RC. Maternal use of methadone and risk of sudden neonatal death. Acta Paediatr 2015;104:883-7.
5. Holbrook AM. Methadone versus buprenorphine for the treatment of opioid abuse in pregnancy: science and stigma. Am J Drug Alcohol Abuse 2015;41:371-3.
6. Wong S, Ordean A, Kahan M; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Substance use in pregnancy: no. 256, April 2011. Int J Gynaecol Obstet 2011;114:190-202.
7. Brogly SB, Saia KA, Walley AY, et al. Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2014;180:673-86.
8. De Santis M, De Luca C, Mappa I, Tarani L, Vagnarelli F. Smoke, alcohol consumption and illicit drug use in an Italian population of pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;159:106-10.
9. De Sanctis L, Memo L, Pichini S, Quattrocchi T, Angelo L, Cesari E. Fetal alcohol syndrome: new perspectives for an ancient and underestimated problem. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24 Suppl 1:34-7.
10. Jacobsen LK, Picciotto MR, Heath CJ, et al. Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of white matter microstructure. J Neurosci 2007;27:13491-8.