

Regione Sicilia

Ospedale San Marco

UOC Ostetricia e Ginecologia con PS

Ambulatorio gravidanza a rischio

Servizio Sociale*

Catania, Italy

Franco Pepe, Francesca Bica, Maria Rita Barba*, Elisa Zambrotta, Claudia Garraffo, Ludovica Pepe, Claudia Mininni, Gabriele Pepe^

Uso della marijuana durante la gravidanza e l'allattamento: effetti per la gravida, il feto ed il neonato

Marijuana use during pregnancy and breastfeeding: implications for mother, fetus and neonate

parole chiavi: gravidanza, marijuana, IUGR, parto pretermine, cannabis

key words : pregnancy, marijuana, IUGR, preterm delivery, cannabis

corrispondenza: franco_pepe@libero.it

+39.3405428996

Ospedale San Marco, Librino, 95100 Catania

^dottore in Economia Sanitaria

Introduzione

La marijuana è una delle droghe più assunte al mondo e rappresenta pertanto un rilevante problema di salute pubblica. È stato calcolato che dal 2,5 al 4,9 % della popolazione mondiale, con un'età compresa tra i 15 ed i 64 anni, faccia uso di cannabis (WHO 2015) [1]. In Europa, in particolare, l'Osservatorio Europeo delle droghe e delle tossicodipendenze, nella ultima relazione europea del 2018, stima un consumo nel 26,3% negli adulti tra i 15 e i 64 anni e, in particolare, del 14,1% nei giovani tra 15 e i 34 anni [2]. La "Relazione Annuale al Parlamento 2017 sullo Stato delle Tossicodipendenze in Italia" mostra come il 9,8% della popolazione faccia uso di cannabis e nello specifico il 25,8% degli studenti[3]. I dati evidenziano la notevole diffusione della marijuana tra i giovani e che tra i giovani consumatori si trovino anche numerose donne in età fertile e quindi potenzialmente esposte alla gravidanza, che nel 50% circa dei casi non è programmata. Purtroppo i dati relativi all'uso della marijuana in gravidanza sono scarsi soprattutto in relazione alla legislazione italiana che, considerando lecito solo l'uso personale di minime dosi, rende difficile raccogliere dati attendibili. La sottostima dell'uso potrebbe dipendere anche da un'insufficiente attenzione dedicata a tale problema dalle società scientifiche, dai mass media e dagli operatori sanitari. Questi ultimi, per di più, non sono adeguatamente preparati al counseling con le donne relativamente a tale problematica. In molti Paesi inoltre la legalizzazione della marijuana per uso medico ha implicitamente diffuso l'errato messaggio che tale droga sia innocua anche in gravidanza e non sono poche le gravide che dichiarano di farne uso per controllare il dolore, l'ansia o la nausea.

Lo scopo dello studio è analizzare la letteratura per rilevare gli effetti della marijuana in gravidanza sull'organismo materno, sul feto con particolare riferimento allo sviluppo del sistema nervoso centrale e gli effetti a lungo termine, l'allattamento e le possibili azioni di prevenzione con le attuali raccomandazioni delle società scientifiche. È stata condotta la ricerca nella letteratura in lingua inglese senza limiti di tempo selezionando le parole chiave "marijuana e gravidanza", "marijuana e parto", "marijuana e feto", "marijuana e sistema nervoso centrale", "endocannabinoidi",

Effetti della marijuana

La marijuana contiene più di 400 sostanze chimiche e il tetraidrocannabinolo (THC) è il principale componente psicoattivo. La marijuana può essere fumata, inalata, ingerita, assunta per via sublinguale o topica. Può essere estratta naturalmente o sintetizzata. Tale sostanza causa una serie di effetti tra cui aumento dell'appetito, della sete, alterazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, può indurre sonnolenza, insonnia, ipotensione ortostatica, xerostomia, ansietà, allucinazioni o disordini psicotici. Inoltre la cannabis ha effetti sulla fertilità sia maschile che femminile e nella donna gravida può causare anemia.

Uso ed effetti della marijuana in gravidanza

La maggior parte degli studi condotti per valutare gli effetti della marijuana sulla gravidanza e sul feto risultano incompleti o difficili da interpretare per i numerosi fattori

confondenti (tabella 1). Le motivazioni sono molteplici e in primo luogo da ricondurre al fatto che spesso l'uso di marijuana sia associato al fumo (attivo e passivo), di altre sostanze stupefacenti o di alcol, rendendo difficile valutare l'effettiva relazione causa-effetto tra la cannabis e l'outcome feto/neonatale. Si tratta inoltre in parte di pazienti in condizioni socioeconomiche e familiari disagiate, a basso reddito, scarso livello di istruzione, etc, tutti indicatori di rischio per outcomes ostetrici sfavorevoli. I dati raccolti risultano frequentemente carenti di informazioni relative alle modalità, alle quantità consumate e al tempo di assunzione della marijuana in relazione alla gravidanza. Ciò fa sì che gli effetti dell'esposizione prenatale alla marijuana, sebbene numerosi, non sempre siano stati confermati da tutti gli studi. Per di più i risultati degli studi condotti anni addietro non sono più applicabili alla realtà odierna a causa della maggiore quantità di THC presente nella marijuana oggi presente nel mercato.

La marijuana sembrerebbe responsabile di un ridotto peso alla nascita e del ritardato accrescimento endouterino probabilmente perché il THC danneggia la migrazione e l'invasione delle cellule trofoblastiche, con un inadeguato impianto e supporto alla gravidanza (tabella 2) (Chang et al, 2017) [4]. È stato descritto un aumento degli indici di pulsatilità e di resistenza delle arterie uterine che potrebbe spiegare l'alterata placentazione e il basso peso alla nascita (El Marroun et al, 2010) [5]. Ulteriori studi riportano un'aumentata incidenza di aborti (Mensch et al, 1992)[6], di nascite pretermine (Leemaqz et al, 2016; Fonseca et al, 2013) [7] [8] e di un accresciuto ricovero nelle unità di terapia intensiva neonatale (Gunn et al, 2016)[9]. Non sono al contrario chiari i dati relativi all'aumentata incidenza di teratogenicità o di anomalie congenite (Warner et al, 2014)[10].

L'esposizione del cervello fetale alla marijuana ha effetti che possono protrarsi per tutta la vita. Il THC, infatti, essendo una molecola lipofila, può facilmente attraversare la barriera placentare legandosi ai recettori per i cannabinoidi endogeni espressi dal feto, con potenziali effetti sullo sviluppo e sulla maturazione del sistema nervoso centrale (SNC) del nascituro. I recettori per i cannabinoidi endogeni, il CB1 e il CB2, sono presenti già a partire dalla quinta settimana di gestazione. Il recettore CB1 è prevalentemente espresso dalle cellule della corteccia mesolimbica, area implicata nell'umore, nella regolazione delle emozioni, nella memoria e nella cognizione (Wang et al, 2004)[11]. Numerose evidenze scientifiche sostengono che tale circuito nei nati di donne che hanno assunto la marijuana in gravidanza rimanga vulnerabile agli eventi ambientali stressanti nel corso della vita postnatale, influenzando l'insorgere di disturbi neuropsichiatrici [12]. Il recettore CB1 inoltre gioca un ruolo prioritario nello sviluppo cerebrale, regolando la proliferazione cellulare e guidando la migrazione assonale e la sinaptogenesi (Torri D et al, 2018)[13]. Il recettore CB2 è stato invece individuato nei tessuti periferici e soprattutto nella milza (Galiegue S et al, 1995)[14]. Il consumo di marijuana in gravidanza potrebbe provocare una disfunzione delle cellule T con un'importante riduzione della risposta immunitaria nei confronti degli antigeni virali. Ulteriori studi hanno evidenziato come la marijuana riduca l'espressione del recettore per la dopamina DRD2, importante nel meccanismo coinvolto nella ricompensa, con conseguente rischio di dipendenza nella vita postnatale (DiNieri JA et al, 2011) [15]. Infine, l'esposizione del cervello immaturo al THC può essere in grado di attivare segnali intrinseci aberranti che conducono alla morte prematura delle cellule neuronali (Downer EJ et al, 2010)[16].

Marijuana, cervello, sviluppo neurocomportamentale e dimensione sociale del bambino

Relativamente agli effetti della marijuana sul sistema nervoso centrale, sono stati condotti studi per valutare le conseguenze a lungo termine di tale esposizione sulla struttura

cerebrale, sulle funzioni cognitive, sul comportamento e disturbi psichiatrici nel bambino (tabella 3). In particolare, in merito agli effetti strutturali, tramite risonanza magnetica nucleare, è stato osservato un ridotto volume della sostanza grigia corticale e parenchimale in bambini di età compresa tra i 10 e i 14 anni esposti alla marijuana durante la gravidanza (Rivkin MJ, 2008)[17]. Gli studi inerenti gli effetti cognitivo-comportamentali e psichiatrici sono molteplici; uno di questi ha evidenziato come il consumo di marijuana durante la gravidanza sia associato a disfunzioni motorie neonatali ed in particolare a tremori e scatti involontari nella prima settimana di vita persistenti fino a 30 giorni (Fried PA et al, 1987)[18]. Ha inoltre mostrato un'alterata risposta agli stimoli visivi con normale risposta a quelli uditivi. Scher et al nel 1988 hanno descritto, nei neonati esposti in utero alla marijuana, una riduzione del sonno tranquillo ed un aumento dei movimenti durante il sonno [19]. Un altro studio ha riportato una ridotta performance nella memoria verbale e nel ragionamento astratto nei figli di donne che avevano fatto uso di marijuana in gravidanza (Goldschmidt L et al, 2004) [20] e disturbo nella memoria a breve termine. Nei bambini attorno ai 9 anni di età, l'esposizione prenatale alla marijuana è stata associata a scadenti prestazioni in compiti esecutivi come l'integrazione visuo-motoria e il problem solving con deficit nella lettura, nello spelling e nel rendimento scolastico (Goldschmidt et al, 2004; Fried et al, 1998; Fried & Watkinson, 2000;; Richardson et al, 2002)[20][21][22][23]. Smith et al nel 2004 hanno descritto iperattività, deficit di attenzione o di memoria in giovani di età compresa tra i 18 e i 22 anni [24]. Studi di neuroimaging hanno evidenziato che l'esposizione in utero alla marijuana ha un'influenza negativa sui circuiti neurali coinvolti in funzioni esecutive, compresi l'inibizione della risposta e la memoria di lavoro spaziale (Smith et al, 2004, 2006)[24][25]. Osservati anche un incremento di iperattività, disattenzione e impulsività (Fried et al,1992; Leech et al, 1999) [26][27], un maggiore tasso di comportamenti antisociali, di disturbi psichiatrici (Martin et al 2015)[28] ed in particolare un maggior rischio di sviluppare depressione intorno ai 10 anni d'età (Gray 2005)[29]. Infine i figli di madri che hanno fatto un uso cronico di cannabis durante la gravidanza, assumono più frequentemente tale sostanza e anche ad un'età più precoce rispetto ai genitori (Day et al, 2006)[30].

Di recente un rilevante studio clinico retrospettivo controllato ben disegnato su 330 neonati esposti nelle fasi avanzate della gravidanza alla marijuana è stato dimostrato un peso in media inferiore di 200 grammi, un rischio doppio di basso peso alla nascita e di parto pretermine a confronto con il gruppo di controllo (Bailey 2019) [30a].

Marijuana ed allattamento

Negli ultimi anni sono stati condotti degli studi relativi ai possibili effetti della marijuana durante l'allattamento ed è stato evidenziato come il THC venga escreto nel latte materno e quindi, come tale, possa essere assorbito e metabolizzato dal neonato (Tenne set al, 1985; Astley et al, 1990)[31][32]. La quantità escreta è moderata tuttavia, ma nelle utilizzatrice croniche di elevate quantità, il THC, essendo altamente liposolubile, si accumula nel grasso corporeo, raggiungendo concentrazioni elevate. Gli effetti a breve termine dell'esposizione al THC durante l'allattamento sono prevalentemente rappresentati dalla letargia, dalla debolezza e dallo scarso appetito (Liston J. 1998)[33]. Per quanto invece concerne gli effetti a lungo termine gli studi in letteratura sono esigui e non esistono evidenze definitive circa l'effetto dannoso della marijuana.

Nonostante la scarsità di studi, tuttavia, risulta indispensabile scoraggiare il consumo di marijuana in donne che decidano di allattare, come d'altronde chiaramente indicato dall'Accademia Americana dei Pediatri, che controindica il consumo di marijuana durante l'allattamento [34].

Prevenzione

Data la scarsa attenzione dedicata all'uso della marijuana, bisognerebbe mettere in atto adeguate misure integrate di prevenzione (tabella 4). L'approccio consigliato è quello di un programma a lungo termine che, partendo dall'età adolescenziale, continui durante la gravidanza e il puerperio. È utile infatti che le misure preventive siano avviate già nell'età adolescenziale dal momento che, come mostrano i dati epidemiologici, è la fascia d'età principalmente interessata nell'iniziale assunzione della sostanza. I giovani inoltre hanno un'alterata percezione dei rischi connessi all'uso della cannabis come dimostra il fatto che vi sia un'importante correlazione tra gravidanza e precedente uso di marijuana e come l'uso della stessa continui durante la gestazione. Adeguate percorsi di counseling e servizi territoriali incentrati sulla salute degli adolescenti risultano pertanto di indispensabile importanza per prevenire le gravidanze indesiderate.

Per quanto concerne la gravidanza, invece, bisognerebbe istruire gli operatori sanitari in modo che, da una parte, possano aver chiara consapevolezza dell'argomento e siano in grado di fornire informazioni sulla base delle linee guida esistenti alle gestanti con discussione dei potenziali effetti avversi dell'uso della marijuana durante la gravidanza e dall'altra, individuare situazioni potenzialmente correlabili all'uso della stessa, come le precarie condizioni socio economiche, l'inadeguata nutrizione, la giovane età, un'anamnesi ostetrica positiva per basso peso alla nascita, nascita pretermine o aborti. Infatti, come evidenzia un'intervista semistrutturata condotta in USA su 26 donne che avevano fatto uso di marijuana in gravidanza, la maggior parte di queste aveva avuto informazioni circa gli effetti perinatali della cannabis attraverso internet, da esperienze di amici o da consigli di familiari. Al contrario, gli operatori sanitari non avevano indagato, fornito informazioni o fornito risposte certe, limitandosi soltanto a sottolineare le conseguenze legali dell'uso della cannabis (Jarkelnski M et al, 2016) [35]. Gli operatori sanitari dichiarano infatti di avere un'insufficiente conoscenza dei potenziali effetti, considerano l'uso della marijuana una scelta personale e soprattutto reputano la marijuana meno pericolosa di altre sostanze, con il rischio di sottovalutare questa condizione (Holland C et al, 2016) [36]. D'altra parte l'uso sempre più diffuso della marijuana in alcuni stati, ove è stata legalizzata, ha ampliato coloro che ne fanno uso, spesso senza evidenza negli utilizzatori di indicatori di rischio di alcun tipo.

E' necessario come raccomanda l'ACOG, l'attivazione di sistemi di identificazione delle donne che usano marijuana [37][38]. Trovare l'approccio ottimale non è semplice: i questionari si basano sulla valutazione delle condizioni socio-economiche, lo stile di vita, le abitudini della gestante per identificare i soggetti a rischio, ma la gravida spesso non dichiara di assumere la sostanza per imbarazzo o timore delle conseguenze che possa avere la rivelazione di un tale uso. La distribuzione di opuscoli informativi potrebbe contribuire ad aumentare la consapevolezza della gravida sugli effetti dell'uso di droghe, alcool e fumo in gravidanza. In alternativa potrebbero essere utilizzati test biochimici atti a rilevare la presenza di marijuana nelle urine, nel meconio o nei capelli (Musshoff F et al, 2006) [39]. Il rilievo nelle urine è possibile fino a 10 giorni dopo l'assunzione di marijuana e fino a 30 negli utilizzatori cronici. Nel meconio può

essere dosata qualora l'uso di tale sostanza sia avvenuto nel 2^o o 3^o trimestre di gravidanza ed, infine, il rilievo nei capelli richiede tecniche e competenze sofisticate non idonee per lo screening. Anche l'uso di test biochimici tuttavia non è esente da bias, controversie e soprattutto problemi etici e di privacy. Soprattutto rimane sempre indefinito chi sottoporre al test ed è sempre richiesto il consenso della paziente nel rispetto delle varie normative nazionali.

Il limite dell'uso di un metodo di identificazione, quale un'intervista, un questionario o un metodo biochimico, è senza dubbio il rapporto di diffidenza che potrebbe instaurarsi tra la gravida e l'operatore sanitario e il rischio che la gravida riduca i controlli o cambi medico/struttura di assistenza. In realtà quello proposto è un sistema che deve essere considerato parte integrante di una relazione a lungo termine tra il sistema sanitario nazionale e la gravida. Ciò che bisognerebbe creare, in definitiva, è un rapporto di fiducia, che inizi già in epoca preconcezionale, in grado di prevenire la resistenza al colloquio e rimuovere il timore della donna di sentirsi giudicata o biasimata, qualora dichiari di fare uso di marijuana.

Va inoltre sostenuta la puerpera, fornendo servizi di cura facilmente accessibili, garantendo programmi di sostegno validi con lo scopo di evitare l'uso della marijuana durante l'allattamento, di ridurre il rischio di ricadute e proporre misure contraccettive per evitare la gravidanza nelle donne che dopo il parto ritornino a fare uso di cannabis.

Conclusione

I dati in letteratura sugli effetti fetali e neonatali della marijuana non sono definitivi ma sono numerose le evidenze scientifiche che dimostrano un effetto neurotossico sullo sviluppo cerebrale e recenti dati controllati confermano gli effetti negativi dell'uso della cannabis in gravidanza (Bailey 2019) [30]. Modificare lo stile di vita è molto complicato soprattutto a fronte di dati contrastanti e spesso non veritieri sugli effetti della marijuana pubblicizzati da alcuni mass media e da migliaia di siti Internet non controllati. L'efficacia delle campagne di prevenzione è resa complicata da una serie di fattori, quali la molteplicità dei portatori di interesse (classe politica, operatori sanitari, etc), i rilevanti interessi economici che ruotano intorno all'uso di questa sostanza e gli ingannevoli messaggi pubblicitari presenti sui mass media. L'autorizzazione all'uso della marijuana a scopo terapeutico e/o ricreazionale in alcuni stati ha accresciuto il numero di utilizzatori e soprattutto ha creato una classe di utilizzatori che sfuggono ai tradizionali gruppi a rischio. In generale un approccio di sostegno a lungo termine dovrebbe essere adottato per gli adolescenti, le gravide e le puerpere e l'uso della marijuana in gravidanza e durante l'allattamento scoraggiato, come recentemente hanno sottolineato dalle Società scientifiche di Ginecologia e Pediatria statunitensi.

Tabella 1: Fattori confondenti nell'analisi degli studi e delle ricerche su effetto della marijuana assunta in gravidanza

- condizioni socioeconomiche e ambiente sociale: livello di istruzione, reddito, personalità, fragilità individuali, condotte a rischio (sesso non sicuro, malattie sessualmente trasmesse), malattie psichiatriche e/o uso di psicofarmaci
- fumo, fumo passivo, fumo del partner o familiari, sigarette elettroniche, uso di altre droghe, alcolismo, violenza sessuale/familiare
- qualità degli studi: sono prevalentemente osservazionali nei quali l'effetto causa-effetto è di difficile rilievo, la metodologia di molte ricerche non è adeguata, la durata dei follow-up è inadeguata al fine del rilievo di outcome rilevabili a lunga distanza; il rilievo di uso di marijuana mediante questionari può essere fallace per recall bias o social desirability bias ed il rilievo è condizionato dalla relazione medico-paziente, ma soprattutto dalle legge sulla liceità d'uso della marijuana
- modifiche nel tempo nelle metodologie di studio degli effetti della marijuana e correlazione tra tipologia di studio (biochimico, anatomico-patologico, RM funzionale) ed outcome oggetto di studio
- mancata distinzione tra utenti occasionali, abituali e pesanti che presentano spiccata variabilità individuale nell'assunzione di THC; cambiamenti rilevanti nella quantità, frequenza e modalità di assunzione della marijuana commercializzata negli ultimi anni

Tabella 2 : Effetti dell'uso della marijuana descritti in letteratura

EFFETTI	AUTORE	ANNO	STUDIO
ABORTI	Mensch et al	1992	S t u d i o osservazionale
R I D O T T A L U N G H E Z Z A N E O N A T A L E E R I D O T T A C I R C O N F E R E N Z A C R A N I C A	Ferguson et al	2002	S t u d i o osservazionale
RIDOTTO PESO ALLA NASCITA E R I D O T T O ACCRESIMENTO ENDOUTERINO	El Marroun et al Fonseca e al Chang et al	2010 2013 2017	Studio prospettico Review S t u d i o osservazionale
NATI PRETERMINE	Leemaqz et al	2016	Studio prospettico
A U M E N T A T O ACCESSO ALLE UNITA' DI TERAPIA INTENSIVA	Gunn et al	2016	Review sistematica
PESO NEONATALE RIDOTTO DI 200 g E M A G G I O R E INCIDENZADI IUGR E D I P A R T O PRETERMINE	BAILEY	2019	RCT

Tabella 3 Effetti della marijuana sullo sviluppo nervoso e sulla dimensione psicosociale del bambino

EFFETTI	AUTORE	ANNO	STUDIO
TREMORI E SCATTI INCONTROLLATI NELLA 1^ SETTIMANA DI VITA E ALTERATA RISPOSTA AGLI STIMOLI VISIVI	Fried PA	1987	Studio osservazionale
RIDUZIONE DEL SONNO TRANQUILLO E AUMENTO DEI MOVIMENTI DURANTE IL SONNO	Scher MS et al	1988	Studio descrittivo
INCREMENTO DI IPERATTIVITA', DISATTENZIONE E IMPULSIVITA'	Fried et al	1992	Studio osservazionale
	Leech et al	1999	Studio osservazionale
SCADENTI PRESTAZIONI IN COMPITI ESECUTIVI E DEFICIT NELLA LETTURA, NELLO SPELLING E NEL RENDIMENTO SCOLASTICO NEI BAMBINI ATTORNO AI 9 ANNI DI ETA'	Fried et al	1998	Studio osservazionale
	Fried e Watkinson	2000	Studio osservazionale
	Richardson et al	2002	
	Goldschmidt et al	2004	Studio osservazionale
RIDOTTA PERFORMANCE NELLA MEMORIA VERBALE E NEL RAGIONAMENTO ASTRATTO E UN DISTURBO NELLA MEMORIA A BREVE TERMINE	Golsdchimidt et al	2004	Studio osservazionale
			Studio osservazionale

IPERATTIVITA', DEFICIT DI ATTENZIONE E MEMORIA ,NEI GIOVANI DI ETA' COMPRESA TRA I 18 E I 22 ANNI	Smith et al	2004	Studio osservazionale
ALTERAZIONE DEL FUNZIONAMENTO ESECUTIVO OSSERVATO CON IL NEUROIMAGING	Smith et al	2004, 2006	Studio osservazionale
DEPRESSIONE INFANTILE ALL'ETA' DI 10 ANNI	Gray K.A.	2005	Studio osservazionale
CONSUMO PIU' FREQUENTE DELLA MARIJUANA E AD UN'ETA' PIU' PRECOCE IN FIGLI DI MADRI CHE NE ABBIANO FATTO USO IN GRAVIDANZA	Day et al	2006	Studio osservazionale
RIDOTTO VOLUME DELLA SOSTANZA GRIGIA CORTICALE E PARENCHIMALE IN BAMBINI DI ETA' COMPRESA TRA I 10 E I 14 ANNI, OSSERVATO ALLA RM	Rivkin MJ	2008	Studio osservazionale
AUMENTATO TASSO DI DELINQUENZA E DISTURBI PSICHIATRICI	Martin et al	2015	Studio osservazionale

Tabella 4: Argomenti oggetto di dibattito e raccomandazioni

va valutato l'impatto che ha avuto in alcuni stati la legalizzazione della marijuana a scopo terapeutico, ma soprattutto ricreazionale; la legge in vigore nei singoli stati può aver effetto sulla volontà della donna di dichiarare l'uso della marijuana

evidenziare con chiarezza gli interessi economici dei vari stakeholder (legali non legali)

esistono rilevanti interessi di natura economica sulla produzione, distribuzione e vendita (legale ed illegale) della marijuana. Va valutato l'impatto nell'opinione pubblica e soprattutto nelle classi di età più a rischio (teenagers, etc) della pubblicità ingannevole nelle migliaia di siti web presenti su Internet

va accresciuta la consapevolezza sugli effetti negativi della marijuana nella popolazione in generale e nei gruppi a rischio; in particolare modo i gruppi a maggiore rischio per assunzione di marijuana sono i teen-agers, motivo per cui le campagne di sensibilizzazione dovrebbero iniziare in età adolescenziale

va accresciuta la consapevolezza e competenza negli addetti al lavoro, poiché numerose indagini rilevano che i medici percepiscono di non essere stati adeguatamente preparati nell'approccio comunicativo nel trattare l'argomento e sui contenuti della comunicazione

il medico di base ed il ginecologo devono essere in grado di affrontare l'argomento con la donna che decide di concepire soprattutto in epoca periconcezionale e nelle fasi iniziali della gravidanza

l'assunzione di marijuana, così come le altre condotte a rischio, andrebbero scoraggiate in gravidanza

le metodiche per identificare l'assunzione di marijuana si basano sull'intervista alla gravida, sul dosaggio della marijuana nelle urine nei soggetti a rischio identificati dal medico, sullo screening universale. Le gravide, tuttavia, spesso non dichiarano di assumere marijuana e numerosi studi hanno dimostrato che i medici non sono in grado di identificare i soggetti che assumono la marijuana. Dovrebbe comunque essere possibile per i soggetti a rischio il dosaggio gratuito del THC dopo consenso informato ed in accordo con le leggi nazionali

la gravidanza nelle donne che fanno uso di marijuana andrebbe seguita in centro di riferimento poiché spesso sono presenti altri fattori di rischio e comorbidità e per i dimostrati effetti negativi sul feto

va scoraggiato l'uso della marijuana dopo il parto, momento di ricaduta anche nelle donne che hanno sospeso l'assunzione in gravidanza

va sconsigliato l'uso di marijuana durante l'allattamento; il neonato può "assumere" marijuana quando la madre od altri soggetti fumano marijuana accanto al neonato

dopo il parto va consigliato la contraccezione poiché è elevata l'incidenza di gravidanza indesiderata

va favorito il contatto con i servizi sociosanitari ed il followup a lungo termine

BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO; Management of substance abuse: cannabis; 7 July 2015. http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/
- [2] European Drug Report; Trends and Developments; 2018
- [3] Relazione annuale al Parlamento 2017 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia
- [4] Chang X, Bian Y, He Q, Yao J, Zhu J, Wu J, Wang K, Duan T, Suppression of STAT3 signaling by delta9-tetrahydrocannabinol (THC) induces trophoblast dysfunction. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42(2):537-550
- [5] El Marroun H, Tiemeier H, Steegers Ea et al; A prospective study on intrauterine cannabis exposure and fetal blood flow. *Early Hum Dev* 2010; 86(4): 231-236
- [6] Mensch B, Handel DB; Drug use as a risk factors for premarital teen pregnancy and abortion in a national sample of young white women. *Demography* 1992, 29(3): 409-429
- [7] Leemaqz SY, Dekker GA, McCowan LM et al; Maternal marijuana use has independent effects on risk for spontaneous preterm birth but not other common late pregnancy complications . *Reproductive Toxicology*, 2016; 62:77-86
- [8] Fonseca BM, Correia-da-Silva G, Almada M et al; The endocannabinoid system in the post implantation period: a role during decidualization and placentation: *International Journal of Endocrinology*; 2013; Article ID: 510540
- [9] Gunn J K L, Rosales C B, Center K E, Nunez A, Gibson S J, Christ C, Ehiri J E; Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016
- [10] Warner T D, Roussos-Ross D, Behnke M; It's not your mother's marijuana: effects on maternal-fetal health and the developing child. *Clin Perinatol* 2014; 41(4):877-894
- [11] Wang JX, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL; In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. *Biol Psychiatry* 2004; 56(12):909-915
- [12] Bellamoli Elisa, Bricolo Francesco, Valentini Aldo, Rimondo Claudia, Seri Catia, Serpelloni Giovanni; Il consumo di cannabis in gravidanza e i danni allo sviluppo del feto
- [13] Torri D. Metz et al; Marijuana use in pregnancy and while breastfeeding; *Obstetrics & Gynecology*; 2018; 132: 1198-210.
- [14] Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carrière D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P; Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations; *Eur J Biochem*. 1995 Aug 15;232(1):54-61.
- [15] DiNieri JA, Wang x, Szutorisz et al; Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring; *Biol Psychiatry* 2011; 70(8):763-769
- [16] Downer EJ, Campbell VA; Phytocannabinoids, CNS cells and development: a dead issue? *Drug alcohol Rev* 2010; 29:91-98

- [17] Rivkin M.J., Davis PE, Lemaster JL, et al. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco and marijuana. *Pediatrics* 2008; 12: 741-50
- [18] Fried PA, Makin JE; Neonatal behavioural correlates of prenatal exposure to marijuana, cigarettes and alcohol in a low risk population; *Neurotoxicol Teratol* 1987; 9(1):1-7
- [19] Scher MS, Richardson GA, Coble PA et al; The effects of parental alcohol and marijuana exposure: disturbance in neonatal sleep cycling and arousal. *Pediatric Res* 1988; 24(1):101-105
- [20] Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL: Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10; *Neurotoxicol Teratol*; 2004;26(4):521-532
- [21] Fried PA, Watkinson B, & Gray R; Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology*; 1998; 20, 293-306.
- [22] Fried PA, Watkinson B; Visuoperceptual functioning differs in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology*, 2000; 22, 11- 20
- [23] Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L; Prenatal alcohol and marijuana exposure. Effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol*; 2002; 24:309-320.
- [24] Smith AM., Fried PA., Hogan MJ Cameron I; Effect of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study in young adults. *Neurotoxicology and Teratology*; 2004; 26:533-542
- [25] Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I; Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: An fMRI study in young adults. *Neurotoxicology and Teratology*; 2006; 28, 286-295.
- [26] Fried PA, Watkinson B, & Gray R; A follow-up study of attentional behaviour in 6-year-old children exposed prenatally to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicology and Teratology*; 1992; 14, 299-311.
- [27] Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L & Day NL; Prenatal substance exposure: Effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicology and Teratology*, 1999; 21, 109-118.
- [28] Martin CE, Longinaker N, Mark K, Chilsolm MS, Terplan M: Recent trends in treatment admission for marijuana use during pregnancy. *J Addict Med* 2015;9:99-104
- [29] Gray KA, Day NL, Leech S, Richardson GA. Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. *Neurotoxicol Teratol* 2005;27:439-48.
- [30] Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction*. 2006 Sep;101(9):1313-22.
- [30a] Bailey B A: Impact of marijuana use during pregnancy on newborn outcomes: results from a matched cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2019;S60
- [31] Tennes K, Avitable N, Blackard C et al: Marijuana: Prenatal and postnatal exposure in the human. NIDA

Res Monogr 1985;59:48-60

[32] Astley SJ, Little RE: Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12(2):161-168

[33] Liston J. Breastfeeding and the use of recreational drugs—alcohol, caffeine, nicotine and marijuana. *Breastfeed Rev* 1998, 6(2):27-30

[34] Sheryl A. Ryan, Seth D. Ammerman, Mary E. O'Connor; *Marijuana Use During Pregnancy and Breastfeeding: Implications for Neonatal and Childhood Outcomes*; *Pediatrics*; 2018; vol 142

[35] Jarkelnski M, Tarr JA, Holland CL et al; Pregnant women's access to information about perinatal marijuana use: a qualitative study. *Women Health issues*; 2016; 26(4):542-459

[36] Holland C; Obstetric health care provider's counseling responses to pregnant patient disclosures of marijuana use. *Obstet Gynecol*; 2016; 127(4):681-687

[37] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women, American Society of Addiction Medicine, ACOG Committee Opinion No. 637; Marijuana use during pregnancy; *Obstetrics and Gynecology*; 2012; 119:1070-1076

[38] American College of Obstetricians and Gynecologists; Marijuana use during pregnancy and lactation; 2015; Committee Opinion 126:234-238

[39] Musshoff F, Madea B: Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006;28(2):155-163