ENCICLOPÉDIA
sobre o Desenvolvimento
na Primeira Infância

Consumo de tabaco durante a gravidez e seu impacto sobre o desenvolvimento da criança. Comentários sobre Brennan, Fergusson e Fried

Marie D. Cornelius, PhD.

University of Pittsburgh, School of Medicine, EUA

Março 2003

Introdução

A Dra. Brennan fez um trabalho admirável ao apresentar a literatura científica sobre os vínculos entre a exposição pré-natal ao tabaco e seus efeitos adversos para o comportamento infantil. O Dr. Fergusson e o Dr. Fried o levaram adiante, expandindo esse tema e incluindo desfechos sobre o crescimento e o funcionamento executivo. Todas as três excelentes revisões destacam o número crescente de estudos que estabeleceram relações consistentes entre efeitos adversos ao desenvolvimento e exposição do feto ao tabaco. Essas descobertas têm implicações importantes para a saúde pública, uma vez que, segundo dados de registros de nascimento nos Estados Unidos, aproximadamente 12% das mulheres grávidas fumam durante a gravidez, e

porcentagens mais altas são relatadas em dados de pesquisas.[1] As taxas de tabagismo são ainda maiores entre mulheres mais jovens e em mulheres da população de *status* socioeconômico mais baixo, cujos filhos podem ser mais suscetíveis do que outras crianças a problemas de desenvolvimento.[1-3]

Contexto de pesquisa – Drs. Brennan, Fergusson e Fried

A. Achados consensuais

1. *Evidências indiscutíveis:* A exposição pré-natal ao tabaco tem influência causal sobre o retardo do crescimento intrauterino, resultando em baixo peso ao nascer.[1,4-6]
2. *Evidências fortes e consistentes:* Tem sido repetidamente demonstrado que a exposição pré-natal à fumaça do tabaco está relacionada a problemas de comportamento dos filhos, que incluem externalização, agressão, distúrbios de conduta, hiperatividade e crime.[7-15]
3. *Evidências sugeridas:* Parece haver uma recuperação da deficiência de crescimento observada no nascimento e, em vários estudos, as crianças têm propensão a aumento de peso ou de dobras cutâneas.[16-18] A exposição pré-natal à fumaça do tabaco foi associada ao comprometimento de habilidades cognitivas e de funcionamento executivo quanto à inteligência verbal,[19] aprendizagem verbal e memória[20] e processamento auditivo.[21]

B. Mais trabalho é necessário

Os Drs. Brennan, Fergusson e Fried detalharam vários problemas metodológicos que continuam a interferir nos estudos de teratologia e que exigirão uma atenção mais cuidadosa em estudos futuros, a saber:

*1.*Covariadas *de tabagismo materno*

Os Drs. Brennan e Fried destacam que muitas variáveis de estilo de vida estão relacionadas ao tabagismo materno e que precisam ser quantificadas para isolar estatisticamente os efeitos do tabagismo pré-parto de outros efeitos. Estudos mais recentes alcançaram esta meta de forma muito efetiva, embora nenhum estudo possa controlar todas as variáveis de ambiente/estilo de

vida.

2. Delineamentos de estudos prospectivos

Nosso atual nível de progresso neste campo impõe que os estudos futuros tenham desenho prospectivo, e que a mensuração da exposição pré-natal à fumaça do cigarro comece desde o princípio da gravidez e seja repetida por todo o período de gestação. Esta abordagem reduzirá vieses de memória e permitirá a avaliação de efeitos específicos por trimestre sobre a prole.

3. Aperfeiçoamento da medida de exposição

A Dra. Brennan sugeriu também que o uso exclusivo de autorrelatos maternos é uma medida pouco confiável – como se verificou em muitos estudos. A mensuração da exposição poderia ser melhorada com a agregação de certas medidas biológicas. As medidas biológicas de exposição ao tabaco quantificam níveis específicos de cotinina – um metabólito da nicotina – em fluidos corporais.[22] Entretanto, o uso exclusivo de medidas biológicas é limitado pelo pequeno intervalo de tempo para detecção da exposição.[23] Portanto, é recomendável a utilização tanto de autorrelatos maternos como de medidas biológicas em futuros estudos.

4. Compreensão dos mecanismos etiológicos

As relações entre exposição pré-natal ao tabaco, desenvolvimento de anormalidades estruturais e funcionais no sistema nervoso central (SNC) e ocorrência de disfunções cognitivas e comportamentais[7-21] são biologicamente plausíveis, mas o mecanismo exato por trás desses efeitos adversos permanece obscuro.

Dados de estudos com animais e com seres humanos sugerem que a redução dos níveis de oxigênio tem um papel na causação de déficits neurocomportamentais observados em crianças que foram expostas à fumaça do tabaco antes de nascer. Dois agentes presentes na fumaça do tabaco e que produzem a redução dos níveis de oxigênio no sangue são o monóxido de carbono (CO) e a nicotina.[24-27] Estudos com animais demonstraram que a hipoxia fetal está associada a *déficits* em tarefas de aprendizagem e memória – entre as quais a esquiva ativa[28-30] – e na memória de trabalho não espacial.[31] Em seres humanos, a hipoxia fetal crônica está associada a alterações do funcionamento neurológico, comportamental e emocional.[32,33]

Além disso, foram identificados receptores específicos de nicotina no cérebro do feto.[34,35] Estudos pré-clínicos demonstraram que a nicotina é um neuroteratogênico[26] que produz anormalidades no

SNC de ratas em níveis de exposição que correspondem a um maço de cigarros por dia em mulheres grávidas.[36] A infusão de nicotina em ratas grávidas provoca interrupção no processo normal de desenvolvimento do cérebro do feto,[37,38] e produz hipoatividade ou redução da responsividade da função sináptica em longo prazo. O sistema neurotransmissor colinérgico pode ser afetado por exposição pré-natal à nicotina,[39] provocando *déficits* de aprendizagem e memória [40-44] e alterando o desempenho de tarefas de aprendizagem em labirinto,[45,46] embora haja evidências de que múltiplas rotas de neurotransmissão estejam envolvidas.[47] Esses efeitos no SNC podem explicar algumas das relações encontradas entre exposição pré-natal à fumaça do tabaco e desfechos neuropsicológicos.[19-21]

5. Controle de fatores genéticos com potencial de confusão

Os Drs. Fried e Fergusson discutiram o importante componente genético que é frequentemente negligenciado pelos estudos de teratologia: as mães que fumam durante a gravidez têm maior probabilidade de ter e de transmitir os genótipos específicos que estão associados a comportamentos externalizados ou impulsividade? Deveriam ser realizadas mensurações de agressividade, hostilidade, impulsividade etc. junto aos pais, além de análises estatisticamente controladas ao examinar os efeitos da exposição pré-natal à fumaça do tabaco sobre estes desfechos nos filhos.

C.Questões adicionais para estudos futuros

1. Há um período crítico durante o qual o sistema nervoso central é especialmente vulnerável aos efeitos da exposição pré-natal ao tabaco?

Estudos sobre o tecido cerebral do feto humano identificaram o segundo e o terceiro trimestres como os períodos em que o SNC do feto é particularmente sensível aos efeitos teratogênicos da nicotina. É durante esse período que a densidade dos sítios de aglutinação dos receptores de nicotina começa a aumentar apreciavelmente.[34,47] Pesquisas comportamentais anteriores indicaram que a exposição durante a segunda metade da gravidez pode ter um efeito particularmente deletério, uma vez que foram notados decréscimo na aprendizagem verbal e aumento de respostas de perseveração.[20] Em outros relatos,[7,48] a exposição no terceiro trimestre foi o melhor preditor de efeitos sobre o comportamento. Outros pesquisadores registraram que, quando as mães param de fumar durante a gravidez, seus filhos têm um desempenho significativamente melhor em medidas de funcionamento cognitivo quando comparados a filhos de mães que fumaram durante toda a gravidez.[49] Entretanto, esses resultados devem ser

encarados com certo grau de cautela. A época da exposição é confundida com duração e dose; mulheres que param de fumar no início da gravidez tipicamente fumam menos do que aquelas que fumam durante todos os três trimestres.

2. Quais são as implicações dos efeitos da exposição à fumaça de tabaco no ambiente?

Uma outra área de estudo relacionada que tem recebido menos atenção é a da exposição passiva ao tabaco tanto no período pré-natal como no pós-natal.[50,51] Mulheres que não fumam durante a gravidez podem expor o feto à exposição passiva à fumaça de outros fumantes na casa. Ademais, mulheres que param de fumar durante a gravidez são particularmente vulneráveis a uma recaída depois do parto,[52-54] e seus filhos correm maior risco de ser expostos à fumaça de tabaco no ambiente (FTA). Tem sido registrado que a FTA, tanto em ambientes pré como pós-natais, afeta negativamente desfechos de crescimento, cognitivos, comportamentais e neuropsicológicos das crianças.[55-61] A exposição à FTA também foi citada como um fator no aumento de risco à Síndrome da Morte Súbita do Bebê, asma, problemas respiratórios agudos e crônicos, e otite média.[62-66]

3. Crianças expostas à fumaça de tabaco no útero têm predisposição para tornarem-se fumantes?

Estudos recentes relataram que há mais predisposição ao tabagismo entre crianças que foram expostas ao tabagismo materno durante a gestação.[67-69] Essa relação é biologicamente plausível, como foi observado em estudos com animais.[70-72] Entretanto, são necessárias mais pesquisas nesta área para controlar cuidadosamente os fatores genéticos e ambientais e considerar fatores que podem mediar essa associação, tais como certos desfechos comportamentais.[68]

Implicações para políticas e serviços

Para que sejam estabelecidas relações causais é necessária uma replicação dos achados em um grande número e variedade de estudos populacionais, além da plausibilidade biológica das relações. Como foi indicado nas três excelentes revisões de Brennan, Fergusson e Fried, a exposição pré-natal à fumaça de tabaco tem sido consistentemente associada a efeitos adversos sobre o crescimento neonatal, efeitos sobre crescimento em longo prazo, comportamento e habilidades cognitivas.

Como epidemiologista, recordo-me das práticas de promoção de saúde de John Snow. Snow removeu o cabo da bomba d’água da Broad Street durante o surto de cólera de 1853 em Londres, Inglaterra após a observação consistente de que pessoas que bebiam água da bomba da Broad

Street tinham maior probabilidade de morrer de cólera.[73] A ação de Snow evitou muitas mortes, embora ele não soubesse absolutamente nada sobre a microbiologia da cólera. Um dos benefícios da epidemiologia é que ela sugere práticas para a promoção da saúde antes que os mecanismos biológicos sejam completamente compreendidos. As associações entre a exposição pré-natal à fumaça do tabaco e a ocorrência de disfunções cognitivas e comportamentais já foram consistentemente observadas, e a etiologia dessas associações está aos poucos sendo mais bem compreendida.

A gravidez é frequentemente considerada uma janela oportunista para a mudança de comportamento, porque as mulheres são mais propensas a parar de fumar durante a gravidez – seja espontaneamente[74,75] ou com assistência[77] – do que em outros momentos de suas vidas. Entretanto, uma vez que muitas mulheres recidivam após o parto,[52-54] os programas para parar de fumar precisam focalizar o abandono permanente do tabagismo e não apenas uma interrupção pré-natal. Como profissionais da saúde pública, estamos em um momento importante de nosso conhecimento científico que se presta a uma abordagem mais abrangente de prevenção primária. Cabe a nós, portanto, trabalhar para impedir que nossos jovens comecem a fumar e intervir com programas para o abandono permanente do tabagismo com foco em mulheres fumantes sexualmente ativas.

Referências

1. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General. *Women and Smoking: A Report of the Surgeon General.* Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2001.
2. Cornelius MD, Day NL, Richardson GA, Taylor PM. Epidemiology of Substance Abuse During Pregnancy. In: Ott PJ, Tarter RE, Ammerman RT, eds. *Sourcebook on Substance Abuse: Etiology, Epidemiology, Assessment and Treatment* Boston, MA: Allyn & Bacon; 1999:1-13.
3. Cornelius MD. Adolescent pregnancy and the complications of prenatal substance use. *Physical and Occupational Therapy in Pediatrics* 1996;16(1-2):111-123.
4. Simpson WJ. A preliminary report of cigarette smoking and the incidence of prematurity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1957;73(4):808-815.
5. Floyd RL, Rimer BK, Giovino GA, Mullen PD, Sullivan SE. A review of smoking in pregnancy: effects on pregnancy outcomes and cessation efforts. *Annual Review of Public Health* 1993;14:379-411.
6. Cornelius MD, Taylor PM, Geva D, Day NL. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents: effects on offspring gestational age, growth and morphology. *Pediatrics* 1995;95(5):738-743.
7. Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Cornelius MD. Effects of prenatal tobacco exposure on preschooler's behavior. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2000;21(3):180-188.

8. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1993;92(6):815-822.

9. Niaura R, Bock B, Lloyd EE, Brown R, Lipsitt LP, Buka SL. Maternal transmission of nicotine dependence: psychiatric, neurocognitive and prenatal factors. *American Journal on Addictions* 2001;10(1):16-29.

10. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behavior problems of children. *Pediatrics* 1992;90(3):342-349.

11. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *American Journal of Psychiatry* 1996;153(9):1138-1142.

12. Wakschlag LS, Lahey BB, Loeber R, Green SM, Gordon RA, Leventhal BL. Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. *Archives of General Psychiatry* 1997;54(7):670-676.

13. Weissman MM, Warner V, Wickramaratne PJ, Kandel DB. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38(7):892-899.

14. Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. Maternal smoking during pregnancy and adult male criminal outcomes. *Archives of General Psychiatry* 1999;56(3):215-219.

15. Räsänen P, Hakko H, Isohanni M, Hodgins S, Järvelin MR, Tiihonen J. Maternal smoking during pregnancy and risk of criminal behavior among adult male offspring in the Northern Finland 1966 birth cohort. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(6):857-862.

16. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 1999;21(5):513-525.

17. Vik T, Jacobsen G, Vatten L, Bakketeig LS. Pre- and post-natal growth in children of women who smoked in pregnancy. *Early Human Development* 1996;45(3):245-255.

18. Cornelius MD, Goldschmidt L, Day NL, Larkby C. Alcohol, tobacco and marijuana use among pregnant teenagers: 6-year follow-up of offspring growth effects. *Neurotoxicology and Teratology* 2002;24(6):703-710.

19. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12- year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicology and Teratology* 1998;20(3):293-306.

20. Cornelius MD, Ryan CM, Day NL, Goldschmidt L, Willford JA. Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2001;22(4):217-225.

21. Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 1997;19(3):171-183.

22. Benowitz NL, ed. Nicotine Safety and Toxicity. New York, NY: Oxford University Press; 1998.

23. Knight GJ, Palomaki GE, Lea DH, Haddow JE. Exposure to environmental tobacco smoke measured by cotinine 125I-radioimmunoassay. *Clinical Chemistry* 1989;35(6):1036-1039.

24. Olds D. Tobacco exposure and impaired development: a review of the evidence. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1997;3(3):257-269.

25. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Seminars in Perinatology* 1996;20(2):115-126.

26. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998;285(3):931-945.

27. Salafia C, Shiverick K. Cigarette smoking and pregnancy, II: vascular effects. *Placenta* 1999;20(4):273-279.

28. De Salvia MA, Cagiano R, Carratù MR, Di Giovanni V, Trabace L, Cuomo V. Irreversible impairment of active avoidance behavior in rats prenatally exposed to mild concentrations of carbon monoxide. *Psychopharmacology* 1995;122(1):66-71.

29. Di Giovanni V, Cagiano R, De Salvia MA, Giustino A, Lacomba C, Renna G, Cuomo V. Neurobehavioral changes produced in rats by prenatal exposure to carbon monoxide. *Brain Research* 1993;616(1-2):126-131.

30. Mactutus CF, Fechter LD. Moderate prenatal carbon monoxide exposure produces persistent, and apparently permanent, memory deficits in rats. *Teratology* 1985;31(1):1-12.

31. Giustino A, Cagiano R, Carratù MR, Cassano T, Tattoli M, Cuomo V. Prenatal exposure to low concentrations of carbon monoxide alters habituation and non-spatial working memory in rat offspring. *Brain Research* 1999;844(1-2):201-205.

32. Seidman LJ, Buka SL, Goldstein JM, Horton NJ, Rieder RO, Tsuang MT. The relationship of prenatal and perinatal complications to cognitive functioning at age 7 in the New England Cohorts of the National Collaborative Perinatal Project. *Schizophrenia Bulletin* 2000;26(2):309-321.

33. Buka SL, Tsuang MT, Lipsitt LP. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis: a prospective study. *Archives of General Psychiatry* 1993;50(2):151-156.

34. Cairns NJ, Wonnacott S. [3H](-)nicotine binding sites in fetal human brain. *Brain Research* 1988;475(1):1-7.

35. Slotkin TA, Orband-Miller L, Queen KL. Development of [3H]nicotine binding sites in brain regions of rats exposed to nicotine prenatally via maternal injections or infusions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1987;242(1):232-237.

36. Murrin LC, Ferrer JR, Zeng WY, Haley NJ. Nicotine administration to rats: methodological considerations. *Life Sciences* 1987;40(17):1699-1708.

37. Roy TS, Andrews JE, Seidler FJ, Slotkin TA. Nicotine evokes cell death in embryonic rat brain during neurulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998;287(3):1136-1144.

38. Navarro HA, Seidler FJ, Schwartz RD, Baker FE, Dobbins SS, Slotkin TA. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth. *Brain Research Bulletin* 1989;23(3):187-192.

39. Zahalka EA, Seidler FJ, Lappi SE, McCook EC, Yanai J, Slotkin TA. Deficits in development of central cholinergic pathways caused by fetal nicotine exposure: differential effects on choline acetyltransferase activity and [3H]hemicholinium-3 binding. *Neurotoxicology and Teratology* 1992;14(6):375-382.

40. Muir JL. Acetylcholine, aging, and Alzheimer's disease. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 1997;56(4):687-696.

41. Steckler T, Sahgal A. The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behavioural Brain Research* 1995;67(2):165-199.

42. Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology* 1998;138(3-4):217-230.

43. Aigner TG. Pharmacology of memory: cholinergic-glutaminergic interactions. *Current Opinion in Neurobiology* 1995;5(2):155-160.

44. Levin ED, Wilkerson A, Jones JP, Christopher NC, Briggs SJ. Prenatal nicotine effects on memory in rats: pharmacological and behavioral challenges. *Developmental Brain Research* 1996;97(2):207-215.

45. Yanai J, Pick CG, Rogel-Fuchs Y, Zahalka EA. Alterations in hippocampal cholinergic receptors and hippocampal behaviors after early exposure to nicotine. *Brain Research Bulletin* 1992;29(3-4):363-368.

46. Seidler FJ, Levin ED, Lappi SE, Slotkin TA. Fetal nicotine exposure ablates the ability of postnatal nicotine challenge to release norepinephrine from rat brain regions. *Developmental Brain Research* 1992;69(2):288-291.

47. Slotkin TA, McCook EC, Seidler FJ. Cryptic brain cell injury caused by fetal nicotine exposure is associated with persistent elevations of c-fos protooncogene expression. *Brain Research* 1997;750(1-2):180-188.

48. 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(2):109-118.

49. Sexton M, Fox NL, Hebel JR. Prenatal exposure to tobacco, II: effects on cognitive functioning at age three. *International Journal of Epidemiology* 1990;19(1):72-77.

50. California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency. Bethesda, MD: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1999. *Smoking and Tobacco Control Monograph*; no. 10. NIH Publication No. 99-4645.

51. Cornelius MD, Goldschmidt L, Dempsey D. Environmental tobacco smoke exposure in low income six-year-olds: parent-report and urine cotinine measures. *Nicotine & Tobacco Research* In press.

52. Dolan-Mullen P, DiClemente CC, Velasquez MM, Timpson SC, Groff JY, Carbonari JP, Nicol L. Enhanced prenatal case management for low income smokers. *Tobacco Control* 2000;9(suppl 3):iii75-iii77.

53. Mullen PD, Quinn VP, Ershoff DH. Maintenance of nonsmoking postpartum by women who stopped smoking during pregnancy. *American Journal of Public Health* 1990;80(8):992-994.

54. McBride CM, Pirie PL, Curry SJ. Postpartum relapse to smoking: a prospective study. *Health Education Research* 1992;7(3):381-390.

55. Bauman KE, Flewelling RL, LaPrelle J. Parental cigarette smoking and cognitive performance of children. *Health Psychology* 1991;10(4):282-288.

56. Cornelius MD, Day NL. The effects of tobacco use during and after pregnancy on exposed children: relevance of findings for alcohol research *Alcohol Health and Research World* 2001;24(4):242-249.

57. Eskenazi B, Trupin LS. Passive and active maternal smoking during pregnancy, as measured by serum cotinine, and postnatal smoke exposure, II: effects on neurodevelopment at age 5 years. *American Journal of Epidemiology* 1995;142(suppl 9):S19-S29.

58. Fortier I, Marcoux S, Brisson J. Passive smoking during pregnancy and the risk of delivering a small-for-gestational-age infant. *American Journal of Epidemiology* 1994;139(3):294-301.

59. Mainous AG III, Hueston WJ. Passive smoke and low birth weight: evidence of a threshold effect. *Archives of Family Medicine* 1994;3(10):875-878.

60. Makin J, Fried PA, Watkinson B. A comparison of active and passive smoking during pregnancy: long-term effects. *Neurotoxicology and Teratology* 1991;13(1):5-12.

61. Martin TR, Bracken MB. Association of low birth weight with passive smoke exposure in pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 1986;124(4):633-642.

62. Schoendorf KC, Kiely JL. Relationship of sudden infant death syndrome to maternal smoking during and after pregnancy. *Pediatrics* 1992;90(6):905-908.

63. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Pulkkinen AJ, Haddow JE. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *New England Journal of Medicine* 1993;328(23):1665-1669.

64. Collet JP, Larson CP, Boivin JF, Suissa S, Pless IB. Parental smoking and risk of otitis media in pre-school children. *Canadian Journal of Public Health* 1995;86(4):269-273.

65. Cuijpers CEJ, Swaen GMH, Wesseling G, Sturmans F, Wouters EFM. Adverse effects of the indoor environment on respiratory health in primary school children. *Environmental Research* 1995;68(1):11-23.

66. Douglas RM, Woodward A, Miles H, Buetow S, Morris D. A prospective study of proneness to acute respiratory illness in the first two years of life. *International Journal of Epidemiology* 1994;23(4):818-826.

67. Kandel DB, Wu P, Davies M. Maternal smoking during pregnancy and smoking by adolescent daughters. *American Journal of Public Health* 1994;84(9):1407-1413.

68. Griesler PC, Kandel DB, Davies M. Maternal smoking in pregnancy, child behavior problems, and adolescent smoking. *Journal of Research on Adolescence* 1998;8(2):159-185.

69. Cornelius MD, Leech SL, Goldschmidt L, Day NL. Prenatal tobacco exposure: is it a risk factor for early tobacco experimentation? *Nicotine & Tobacco Research* 2000;2(1):45-52.

70. Miao H, Liu C, Bishop K, Gong ZH, Nordberg A, Zhang X. Nicotine exposure during a critical period of development leads to persistent changes in nicotinic acetylcholine receptors of adult rat brain. *Journal of Neurochemistry* 1998;70(2):752-762.

71. Nordberg A, Zhang X, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal nicotine exposure induces permanent changes in brain nicotinic receptors and behavior in adult mice. *Developmental Brain Research* 1991;63(1-2):201-207.

72. Slotkin TA, Lappi SE, Tayyeb MI, Seidler FJ. Chronic prenatal nicotine exposure sensitizes rat brain to acute postnatal nicotine challenge as assessed with ornithine decarboxylase. *Life Sciences* 1991;49(9):665-670.

73. Rosenberg CE. *The Cholera Years: the United States in 1832, 1849, and 1866*. Chicago: University of Chicago Press; 1962.

74. Fingerhut LA, Kleinman JC, Kendrick JS. Smoking before, during, and after pregnancy. *American Journal of Public Health* 1990;80(5):541-544.

75. Kendrick JS, Merritt RK. Women and smoking: an update for the 1990s. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;175(3 pt 1):528-535.

76. Lillington L, Royce J, Novak D, Rubalcaba M, Chlebowski R. Evaluation of a smoking cessation program for pregnant minority women. *Cancer Practice* 1995;3(3):157-163.

77. Hartmann KE, Thorp JM Jr, Pahel-Short L, Koch MA. A randomized controlled trial of smoking cessation intervention in pregnancy in an academic clinic. *Obstetrics and Gynecology* 1996;87(4):621-626.