

I BENEFICI LEGATI ALLA DISSUEFAZIONE DELL'ABITUDINE TABAGICA

Libretto informativo degli effetti e delle conseguenze del consumo di tabacco



Come il fumo agisce nel nostro corpo

Il danno che il fumo provoca sull'epitelio bronchiale è principalmente dovuto all'azione irritante dei gas inalati con la nicotina (ammoniaca, cianuro di idrogeno, ossido nitrico, ecc.). Tale azione si esplica con l'aumento delle secrezioni bronchiali e la perdita delle ciglia dell'epitelio, situazione che può portare, oltre ad un elevato rischio di fenomeni infettivi acuti favoriti dal ristagno del muco, alla broncopneumopatia cronica ostruttiva. Queste sostanze hanno un'azione infiammatoria e cancerogena anche a livello di esofago e stomaco, dove arrivano con la saliva deglutita. Nella genesi dei danni cardiovascolari la nicotina ha un ruolo centrale: essendo uno stimolante adrenergico aumenta sensibilmente la frequenza cardiaca, causa vasocostrizione con aumento conseguente della pressione arteriosa sia nei valori sistolici che diastolici. La nicotina, con altre sostanze inalate fumando, promuove danni all'endotelio accelerando i processi di aterogenesi. Oltre alla vasocostrizione, la nicotina aumenta l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità che promuovono l'adesione dei monociti all'endotelio e la loro migrazione nello spazio sottointimale. I radicali liberi ed i composti aromatici derivati dalla combustione del tabacco diminuiscono la sintesi di ossido nitrico, potente vasodilatatore, con il risultato di

un'ulteriore vasocostrizione. La nicotina causa inoltre l'aumento del fibrinogeno che ha un ruolo cruciale nell'aterogenesi, sia come fattore indipendente di danno vasale che come fattore complicante la placca ateromasica. Fumare potenzia inoltre l'attività piastrinica causando un aumentato rischio trombotico. A livello delle coronarie, oltre ai danni citati, vi è l'azione dannosa del monossido di carbonio che causa una riduzione sensibile della capacità di trasporto di ossigeno da parte dei globuli rossi con ipossia in un tessuto, il miocardio, ad alta attività ossidativa. È principalmente dovuta alla perdita del monossido di carbonio il benessere avvertito dopo 3-4 giorni dalla cessazione del fumo, tempo necessario per la dissociazione del gas dall'emoglobina (Lugoboni e al. 2003).

Come il fumo influenza l'aspetto fisico

Il fumo di tabacco porta a molte condizioni dermatologiche, tra cui scarsa guarigione delle ferite, invecchiamento precoce della pelle, carcinoma a cellule squamose, melanoma, cancro orale, acne, psoriasi, eczema e perdita di capelli. I segni cutanei caratteristici del fumo di tabacco includono l'unghia di Arlecchino o di Quitter (una linea di demarcazione tra l'unghia pigmentata gialla distale e un'unghia rosa prossimale appena sviluppata che si verifica dopo che un paziente ha smesso improvvisamente di fumare); Comedoni dei fumatori (comedoni grandi e aperti con solchi e noduli caratteristici della sindrome di Favre-Racouchot); Melanosi del Fumatore (una pigmentazione melaninica della gengiva); Baffi del fumatore (una colorazione giallo-brunastra dei peli dei baffi grigi o bianchi); Unghia del fumatore (una pigmentazione gialla della lamina ungueale); e il volto del fumatore che è in gran parte descritto come segue; linee o rughe sul viso che si irradiano tipicamente ad angolo retto dalle labbra superiori e inferiori o dagli angoli degli occhi, con linee profonde sulle guance o numerose linee superficiali sulle guance e sulla mascella inferiore (Morita, 2007).

Come il fumo influenza la fertilità maschile e femminile

Il rischio di infertilità è risultato aumentato del 41,8% tra i fumatori attuali rispetto ai non fumatori (IC 95%: 1,044-1,926, P=0,025). Finora è stato ripetutamente dimostrato che il fumo contribuisce ad un'ampia gamma di disturbi umani, comprese le anomalie riproduttive. La maggior parte delle ricerche indica che le donne che fumano e quelle che erano esposte al fumo dei genitori prima del concepimento avevano una fertilità naturale inferiore. Stimando un aumento complessivo del 60% della probabilità di infertilità, una meta-analisi ha evidenziato una correlazione significativa tra fumo e infertilità. In questo studio trasversale, che ha incluso 3.665 persone, abbiamo scoperto che gli attuali fumatori avevano un rischio più elevato di infertilità: il rischio di infertilità tra gli attuali fumatori è aumentato del 54,9% rispetto a quello tra i non fumatori (OR=1,549; IC 95%: 1,189 -2,017, P=0,001). Forti prove suggeriscono che il fumo potrebbe avere un impatto sulla fertilità naturale femminile influenzando diversi elementi della

funzione riproduttiva femminile come l'ovaio, l'ovidotto e l'utero. Secondo diverse ricerche, il fumo ha ridotto il numero di ovociti che possono essere ottenuti per la tecnologia di riproduzione assistita (ART). Quelli raccolti hanno una minore possibilità di diventare fertili, il che riduce la qualità degli embrioni risultanti (He & Wan 2023). Il fumo nelle donne può portare alla mutagenesi dei gameti, alla perdita precoce della funzione riproduttiva e quindi ad anticipare il tempo verso la menopausa. È stato anche associato alla gravidanza ectopica e all'aborto spontaneo. Anche quando si tratta di cicli di tecnologie di riproduzione assistita, i fumatori richiedono più cicli, quasi il doppio del numero di cicli necessari per concepire come non fumatori. È stato dimostrato che il fumo maschile è correlato a parametri spermatici più scadenti e alla frammentazione del DNA spermatico. Non solo i fumatori attivi ma anche i fumatori passivi, se eccessivamente esposti al fumo, possono avere problemi riproduttivi paragonabili a quelli osservati nei fumatori. La nicotina contenuta in qualsiasi prodotto del tabacco viene facilmente assorbita nel sangue quando una persona lo usa. La nicotina può modificare l'asse ipotalamo-ipofisi (HPG) aumentando il rilascio di cortisolo, ormone della crescita, ossitocina e vasopressina, che a loro volta inibiscono la prolattina e l'ormone luteinizzante (LH). I fumatori accaniti sono quelli che affrontano maggiormente i problemi di fertilità rispetto ai non fumatori. Gli studi hanno dimostrato che nei fumatori, i livelli medi di prolattina (PRL), di ormone follicolo-stimolante (FSH), i livelli medi di LH erano più bassi e i livelli medi di estradiolo (E2) erano più alti rispetto ai non fumatori. Lo stesso è stato osservato in un altro studio in cui i livelli di testosterone, E2, LH e FSH sono più bassi nei fumatori. Inoltre, le sostanze presenti nel fumo di tabacco influenzano le funzioni dell'ipofisi, della tiroide, delle ghiandole surrenali e dei testicoli e di conseguenza alterano la qualità dello sperma sia degli uomini sterili che di quelli fertili, portando a un cambiamento nei livelli di testosterone, E2, PRL, LH e FSH, che può causare l'insufficienza delle cellule di Leydig e Sertoli nei fumatori. L'abitudine al fumo nei maschi ha anche un effetto negativo sugli esiti della gravidanza tra i pazienti sottoposti a fecondazione in vitro (IVF) e iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI). È stata segnalata un'associazione tra fumo di sigaretta e risultati alterati dell'ICSI e della fecondazione in vitro. In uno studio di Klonoff-Cohen et al., nelle fumatrici il numero di ovociti recuperati è diminuito di quasi il 46%. I maschi erano fumatori attivi e le femmine erano fumatori passivi. È stato dimostrato che il fumo è un fattore di rischio per la disfunzione erettile, una condizione in cui l'uomo non è in grado di indurre o mantenere un'erezione sufficiente per un rapporto sessuale soddisfacente. In Corea, dopo un sondaggio condotto su 600 uomini di età compresa tra 40 e 80 anni, hanno scoperto che il malfunzionamento delle funzioni eiaculatorie ed erettile era associato alla precedente e attuale abitudine al fumo. Cao et al. hanno confermato un'associazione significativa tra il fumo e l'alto rischio di disfunzione erettile. Inoltre, smettere di fumare ha migliorato significativamente il benessere fisiologico e sessuale nei fumatori di sesso maschile, nonostante il livello di disfunzione erettile (Houda et. al. 2022).

[Come il fumo influenza la gravidanza e lo sviluppo](#)

Una revisione valuta l'efficacia degli interventi per promuovere la cessazione rivolti alle donne gravide, includendo 64 studi controllati randomizzati pubblicati fino al luglio 2003. La cessazione dell'abitudine al fumo riduce il basso peso alla nascita: OR 0.81 (CI 95% 0.70-0.94) e il parto pretermine: OR 0.84 (CI 95% 0.72-0.98 (Bertoletti, 2009)). Il fumo può compromettere gli scambi metabolici e l'ossigenazione placentare; come già accennato infatti, i bambini sono spesso sotto peso ed inoltre si verificano più frequentemente aborti e parti prematuri (Corsale & Enea, 2006). Fumare durante la gravidanza mostra correlazioni con il basso peso alla nascita e l'aumento del rischio di parto prematuro. Dopo la gravidanza il fumo passivo è collegato ad un aumento del rischio di sindrome della morte improvvisa del lattante, malattie delle basse vie respiratorie, asma e compromissione della funzionalità polmonare nei neonati. Inoltre, anche il cattivo esempio da parte dei genitori è da considerarsi altamente negativo, in quanto i bambini che vivono in famiglie con fumatori hanno il 90% in più di probabilità di iniziare a fumare rispetto ai bambini che vivono in famiglie di non fumatori (McMeekin e al. 2023). Il fumo attivo è associato, in una relazione dose-risposta, ad un aumento del rischio di basso peso alla nascita e di parto pretermine. Il fumo passivo, legato soprattutto alla presenza del coniuge fumatore, aumenta il rischio di basso peso alla nascita e di parto pretermine. La ricerca ha confermato anche i benefici della cessazione del fumo, anche nel terzo trimestre, nel ridurre il rischio di parto prematuro o di ritardo della crescita fetale per età gestazionale. Esistono prove sufficienti per dedurre un nesso causale tra fumo materno attivo o passivo e basso peso alla nascita o parto pretermine. L'impatto deleterio del fumo attivo sulla gravidanza e/o sull'aumento del rischio di parto pretermine è già stato ben dimostrato più di vent'anni fa. La prevalenza della morbidità neonatale associata al fumo materno attivo e/o passivo non sembra essere cambiata in modo significativo negli ultimi 20 anni. Il Surgeon General's Report del 2004 ha trovato prove sufficienti per dedurre una relazione causale tra fumo materno e ritardo della crescita fetale e/o aumento del rischio di parto pretermine. Bernstein et al.¹² nel 2005 hanno scoperto una relazione lineare tra il numero di sigarette fumate nel terzo trimestre e la riduzione del peso alla nascita del neonato. L'esistenza di un rapporto dose-tempo/effetto (riduzione di circa 27 g per sigaretta fumata nel terzo trimestre) supporta l'ipotesi di un nesso causale tra esposizione al fumo attivo e riduzione del peso alla nascita. I risultati di numerosi studi supportano un nesso causale tra il fumo attivo materno e il basso peso alla nascita. In uno studio pubblicato nel 2005, avevamo notato, con la misura oggettiva della CO espirata paterna al parto, che l'impatto del fumo passivo sulla riduzione del peso alla nascita era importante e proporzionale al livello di esposizione al fumo paterno. Inoltre, uno studio pubblicato nel 2020 ha dimostrato che il fumo passivo dei genitori in ambienti chiusi, legato alla presenza in casa di un coniuge fumatore, raddoppia il rischio di basso peso alla nascita e addirittura triplica questo rischio se combinato con un elevato inquinamento dell'aria esterna. Gli studi pubblicati dopo questa meta-analisi hanno confermato i benefici dello smettere di fumare anche nel terzo trimestre nel ridurre il rischio di SGA o di FGR e PTB⁶⁶. Baba et al. hanno dimostrato una maggiore efficacia con interventi intensivi di cessazione del fumo, con una riduzione del rischio del 19% (RR=0,81; IC 95%: 0,69-0,96) di basso peso alla nascita e una riduzione del rischio del 16% (RR=0,84; IC 95%: 0,71-0,99) di nascita pretermine. Se le madri smettono di fumare prima della fine del primo trimestre di gravidanza, il peso alla nascita sarà uguale a quello dei figli di madri non fumatrici

(Delcroix e al. 2023). Il fumo è un fattore di rischio per aborto spontaneo, gravidanza ectopica, feto morto, distacco di placenta, placenta previa, parto pretermine, restrizione della crescita fetale (FGR) e neonati con basso peso alla nascita. Il fumo è anche associato a una cattiva salute infantile. È stato osservato che la sindrome della morte improvvisa del lattante, i problemi comportamentali, le malattie respiratorie e il cancro infantile hanno un'incidenza maggiore nei figli di fumatori (2±4). Durante la gravidanza, la nicotina attraversa la placenta e si concentra nello spazio fetale. I livelli di nicotina nel siero fetale, nella placenta e nel liquido amniotico superano i livelli sierici dopo aver fumato una sigaretta e rimangono elevati per i giorni successivi, anche in assenza di ulteriore fumo. Si ritiene che i danni allo sviluppo derivanti dal fumo di sigaretta o dall'esposizione alla nicotina contribuiscano ai problemi cognitivi e comportamentali riconosciuti che si verificano nei figli di fumatori. Il monossido di carbonio induce ipossia dell'unità fetoplacentare. Nel primo trimestre il fumo è legato a gravidanza ectopica, aborto spontaneo e malformazioni fetali e, in particolare, schisi orofacciali (24,31,32). Il fumo sembra influenzare l'impianto dell'embrione e la formazione della placenta, il che aumenta l'incidenza di disturbi meccanici della placenta come placenta previa, accreta e distacco. Il fumo è associato ad un aumento del 47% della probabilità di nati morti (OR 1,47, IC 95% 1,37 - 1,57). Questo rischio dipende dalla dose, poiché i fumatori più accaniti hanno un rischio maggiore di morte del feto. La causa della natimortalità nei fumatori è potenzialmente multifattoriale. La nicotina influisce sul sistema vascolare placentare e il monossido di carbonio induce una relativa ipossia dell'unità feto-placentare: circa il 20% dei neonati con basso peso alla nascita ha una causa correlata al fumo, un dato indicativo della portata del problema. Queste problematiche sono considerate multifattoriali, mediate dall'ipossia dell'unità fetoplacentare indotta dal monossido di carbonio; vasocostrizione indotta dalla nicotina del sistema vascolare uteroplacentare; l'accumulo dei componenti del catrame di sigaretta nell'unità fetoplacentare e gli effetti tossici diretti sul feto. I figli dei fumatori nascono solitamente con un peso medio alla nascita inferiore ma successivamente sperimentano una rapida crescita postnatale, con conseguente aumento del rischio di obesità infantile. Anche questo rischio è dose-dipendente, poiché i fumatori più accaniti inducono un rischio maggiore di obesità nella loro prole. Il rapido aumento di peso nei primi due anni di vita è legato alla successiva obesità nell'adulto, pertanto l'effetto di programmazione fetale del fumo è un fattore chiave per la salute dell'adulto. La ragione causale della rapida crescita postnatale è probabilmente multifattoriale e comprende gli effetti biologici del fumo sul feto, fattori socioeconomici, la ridotta incidenza e durata dell'allattamento al seno e l'introduzione precoce di cibi solidi (McDonnel e al. 2023). Il fumo passivo è stato poi collegato a disturbi nel sonno del bambino (Yolton et. a. 2010) e all'alterazione delle proprietà metaboliche del latte materno durante l'allattamento (Macchi et. al. 2021).

[Come il fumo influenza il percorso delle cure oncologiche](#)

Esistono prove che i pazienti fumatori hanno una prognosi peggiore rispetto ai non fumatori e agli ex fumatori. Studi traslazionali mostrano una relazione tra lo stato di fumatore e l'espressione genica e supportano l'importanza della cessazione del fumo, dimostrando, ad esempio, una relazione inversa tra i linfociti infiltranti il tumore e il fumo (Merlano e al. 2023). La cessazione del fumo è un modo efficace per aumentare il tasso di sopravvivenza globale (OS) e ridurre la mortalità specifica per malattia nei sopravvissuti al cancro. Per gli individui a cui era stato diagnosticato un cancro correlato all'uso di tabacco (TUR), come quello del polmone, della vescica, dei reni, del colon, il periodo libero da malattia e il tasso di recidiva del cancro erano sensibili al tempo di cessazione del fumo. Uno studio precedente ha esaminato l'associazione tra lo stato di fumatore dopo la diagnosi e la sopravvivenza di 206 pazienti affetti da cancro del polmone non a piccole cellule e ha scoperto che gli individui che avevano smesso di fumare dopo la diagnosi di cancro avevano mantenuto un performance status migliore a sei e dodici mesi rispetto agli individui che avevano continuato a fumare. L'associazione tra continuare a fumare dopo una diagnosi di cancro e sia un aumento del tasso di recidiva del cancro che una potenziale progressione del cancro è stata costantemente riportata da altri studi sul cancro TUR. Per i sopravvissuti a questi tumori selezionati che fumavano, fumare attualmente più di 20 sigarette al giorno era associato ad un aumento del rischio di un secondo cancro TUR per i sopravvissuti al cancro del polmone di stadio I (rapporto di rischio [HR]=3,26), della vescica (HR=3,67), del rene (HR=5,33) e della testa/collo (HR=4,45) rispetto ai non fumatori. Inoltre, uno studio si è concentrato su 2.933 sopravvissuti al cancro del colon e ha scoperto che i tassi di mortalità specifica per malattia (HR=1,30) e per tutte le cause (HR=1,51) erano significativamente più alti se i sopravvissuti al cancro del colon che avevano continuato a fumare rispetto a quelli che non avevano mai fumato. In quanto biomarker indipendente dell'infiammazione, il livello del rapporto neutrofili/linfociti (NLR) è considerato un fattore prognostico influenzato dalla cessazione del fumo in vari programmi di prevenzione e gestione del cancro^{11,12}. Tipicamente, gli individui che hanno continuato a fumare dopo una diagnosi di cancro TUR avrebbero livelli di NLR ad alto rischio, indicando ulteriormente un tasso di OS peggiore. I sopravvissuti al cancro NHB TUR dovrebbero smettere di fumare il prima possibile perché i benefici dello smettere di fumare sono stati osservati in modo più evidente quando i sopravvissuti non avevano fumato per più di 5 anni (Lu et. al. 2023). Smettere di fumare alla diagnosi o in prossimità della diagnosi è stato significativamente associato a un miglioramento della sopravvivenza globale (SRR 0,71, IC 95% 0,64-0,80), coerentemente tra i pazienti con **Lung cancer (LC) (tumore al polmone)** non a piccole cellule (SRR 0,77, IC 95% 0,66-0,90, n studi = 8) , LC a piccole cellule (SRR 0,75, IC 95% 0,57-0,99, n studi = 4) o LC di tipo istologico entrambi o non specificato (SRR 0,81, IC 95% 0,68-0,96, n studi = 6)(Caini et. al. 2022). Una meta-analisi ha suggerito che i soggetti con LC in stadio iniziale che hanno smesso di fumare dopo la diagnosi avevano una sopravvivenza complessiva a medio termine più elevata del 33% rispetto ai fumatori che continuavano a fumare, con una sopravvivenza fino al 70% a 5 anni. Una meta-analisi più recente di 21 articoli che coprono 10.000 pazienti ha rilevato che la cessazione del fumo dopo la diagnosi era significativamente associata a un miglioramento della sopravvivenza globale in tutte le istologie (rapporto di tasso standardizzato (SRR) 0,71, IC al 95% 0,64-0,80). Esistono diverse spiegazioni per cui continuare a fumare potrebbe peggiorare i risultati nelle persone con LC. Il fumo continuato può influenzare

negativamente gli esiti degli effetti tumorali indiretti causando tassi più elevati e una progressione più rapida di altre malattie, in particolare polmoniti, malattie polmonari e malattie cardiovascolari. Il fumo può portare ad un aumento delle complicanze e ad una minore risposta ai trattamenti, una scoperta supportata da studi in vitro, che mostrano una relazione significativa tra il fumo e una ridotta risposta dei tumori alla chemioterapia. I carcinomi nei fumatori tendevano ad essere resistenti alla doxorubicina più frequentemente (81%) rispetto ai carcinomi dei non fumatori (53%) ($p = 0,002$); Il 91% dei carcinomi polmonari epidermoidi dei fumatori era resistente rispetto al 50% dei tumori dei non fumatori ($p = 0,001$). I meccanismi di resistenza del tumore postulati a quel tempo includevano la sovraregolazione del sistema di trasporto disintossicante della glicoproteina p (che riduce i farmaci chemioterapici), i cambiamenti epigenetici indotti dal fumo di tabacco aumentano i livelli di metilazione del DNA nei pazienti con LC e riduzione della metilazione del DNA con la cessazione del fumare. Un altro meccanismo biologico è il fumo continuato che riduce la risposta innata del sistema immunitario alle escrescenze maligne e allo sviluppo metastatico. Un ulteriore meccanismo d'azione è che, inducendo l'attività dell'enzima citocromo P450, il fumo può aumentare il metabolismo epatico (e portare a livelli più bassi nei tessuti) dei farmaci chemioterapici. Gli studi dimostrano che aumentando i livelli di carbossiemoglobina, il fumo compromette l'ossigenazione del tumore che a sua volta riduce l'efficacia della radioterapia o peggiora le complicanze della radioterapia. I fumatori sottoposti a radioterapia per LC riferiscono una ridotta qualità della vita, maggiori complicazioni legate al trattamento, tassi più elevati di secondi tumori primari e una sopravvivenza mediana inferiore (13,7 mesi) rispetto ai non fumatori (27,9 mesi) (Gemine et al. 2023). In pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) che fumavano al momento della diagnosi, nei modelli multivariabili tempo-dipendenti, smettere di fumare era associato a un minor rischio di mortalità per tutte le cause (hazard ratio [HR], 0,51; IC 95%, da 0,31 a 0,85), progressione della malattia (HR, 0,45; IC 95%, 0,29 a 0,71) e mortalità specifica per cancro (HR: 0,54; IC al 95%, da 0,31 a 0,93). L'effetto benefico dello smettere di fumare è stato evidente in tutti i sottogruppi, compresi i fumatori leggeri rispetto ai fumatori moderati-pesanti e quelli con tumori in stadio iniziale rispetto a quelli con tumori in stadio avanzato. Smettere di fumare dopo la diagnosi di RCC può migliorare significativamente la sopravvivenza e ridurre il rischio di progressione della malattia e di mortalità per cancro tra i pazienti che fumano (Sheikh et al. 2023).

[Come il fumo influenza gli interventi di chirurgia](#)

Il fumo peggiora i risultati chirurgici. Studi osservazionali su pazienti sottoposti a intervento chirurgico per cancro del polmone non a piccole cellule riportano tassi più elevati di recidiva locale, tumori secondari, rischio intraoperatorio più elevato, complicanze postoperatorie precoci come polmonite e re-intubazione; complicazioni postoperatorie più a lungo termine, tra cui infezioni della ferita, perdite di anastomosi e toracotomie ripetute, e mortalità complessiva più elevata (Gemine et al. 2023). Il fumo è associato ad un aumento del 38% del rischio di morte perioperatoria e ad un aumento del 30-109% del rischio di complicanze postoperatorie gravi, a seconda del tipo di complicanza. Un periodo relativamente lungo di astinenza dal fumo prima

dell'intervento chirurgico riduce le complicanze postoperatorie. Le complicanze respiratorie includono spesso: broncospasmo che necessitava di trattamento, atelettasia che richiedeva broncoscopia e/o ventilazione assistita, infezione polmonare, versamento pleurico, pneumotorace, empiema, embolia polmonare, sindrome da distress respiratorio dell'adulto, insufficienza o arresto respiratorio, re-intubazione e ventilazione, tracheostomia e alta ossigeno inspirato richiesto per 24 ore. Le complicanze cardiovascolari includono invece: aritmie potenzialmente letali, gravi disturbi emodinamici, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia e incidente vascolare cerebrale. Le complicanze della guarigione della ferita includono infine: compromissione della guarigione della ferita che richiedeva intervento (ad es., sbrigliamento o risuturazione), deiscenza della ferita, necrosi del lembo o del grasso, ernia, trombosi dei vasi, ematoma della ferita, sieroma, mediastinite, infezione della ferita con coltura microbica positiva o che richiedeva antibiotico terapia, cellulite della ferita e gonfiore. Il rischio relativo (RR) di complicanze respiratorie postoperatorie è più elevato in coloro che continuano a fumare al momento dell'intervento rispetto ai non fumatori (RR 2,11; IC 95% da 1,51 a 2,94; I2 = 61%; $P < 0,0001$). Quando il periodo di astinenza dal fumo era superiore a otto settimane, il rischio era simile negli ex fumatori e nei non fumatori (RR 1,16; 95% CI 0,76-1,77; I2 = 50%; $P = 0,50$). Un ampio studio retrospettivo sulle resezioni polmonari per cancro al polmone ha riportato una mortalità più elevata nei fumatori e negli ex fumatori rispetto ai non fumatori (1,5% vs 0,3%, rispettivamente; $P < 0,05$). Infatti, il rischio di complicanze respiratorie in coloro che avevano smesso di fumare più di otto settimane prima dell'intervento chirurgico era paragonabile a quello dei non fumatori. La meta-analisi mostra che i fumatori che si sono astenuti per più di tre o quattro settimane prima dell'intervento chirurgico hanno avuto meno complicazioni nella guarigione delle ferite rispetto ai fumatori attuali. Inoltre, i fumatori che avevano smesso più di tre o quattro settimane prima dell'intervento avevano meno complicazioni nella guarigione delle ferite rispetto a quelli che avevano smesso meno di tre o quattro settimane prima dell'intervento. I risultati sono coerenti con uno studio ben condotto sulla guarigione delle ferite dopo biopsia escissionale che ha riportato una riduzione dell'incidenza delle infezioni della ferita con quattro settimane di astinenza dal fumo (Wong et al. 2012). I fumatori hanno una maggiore incidenza di complicazioni di guarigione infettive e non infettive dopo l'intervento chirurgico rispetto ai non fumatori in tutte le specialità chirurgiche. La cessazione del fumo per almeno 4 settimane prima dell'intervento riduce le infezioni del sito chirurgico, ma non altre complicanze della guarigione. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a smettere di fumare almeno 4 settimane prima dell'intervento chirurgico per ridurre il rischio di infezioni del sito chirurgico (Sorensen et. al. 2012) Il fumo di tabacco aumenta la probabilità che i pazienti subiscano oltre alle complicazioni cardiovascolari e polmonari, infezioni delle ferite e ricoveri in terapia intensiva dopo l'intervento chirurgico (Harrogate et. al. 2023). I risultati secondo cui i fumatori attuali hanno un rischio maggiore di infezioni delle ferite e di rottura della ferita possono essere spiegati dai meccanismi fisiopatologici correlati agli effetti tossici e alla distruzione ossidativa indotti dal fumo. Per quanto riguarda i meccanismi di aumento del rischio di rottura della ferita, il fumo di sigaretta è costituito da un complesso miscela di composti e le principali tossine correlate alla ritardata guarigione delle ferite sono la nicotina e il monossido di carbonio. Il monossido di carbonio ha un'affinità maggiore per l'emoglobina rispetto all'affinità dell'ossigeno per l'emoglobina. La sua presenza influisce negativamente sull'apporto di ossigeno ai tessuti. La

nicotina stimola i recettori nicotinici dell'acetilcolina e innesca la secrezione di neurotrasmettitori, come serotonina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, vasopressina e serotonina. È stato dimostrato che questi composti complessi influiscono sul decorso della guarigione delle ferite e sull'ossigenazione dei tessuti. L'ipossia tissutale è uno dei meccanismi cruciali attraverso i quali il fumo di sigaretta interrompe la guarigione delle ferite. L'ossigeno è vitale per l'intero processo di guarigione della ferita, compresa la migrazione cellulare verso i siti della ferita, i meccanismi battericidi, l'angiogenesi e il metabolismo del collagene. Inoltre, la vasocostrizione mediata dalla nicotina può ridurre temporaneamente il flusso sanguigno nei tessuti. Alcune ferite con un apporto sanguigno vulnerabile, come le anastomosi intestinali, i lembi tissutali e i tessuti ischemici (p. es., malattia delle arterie periferiche), possono essere suscettibili alla riduzione del flusso sanguigno causata dal fumo. I potenziali meccanismi del fumo di sigaretta sull'infezione della ferita sono multifattoriali. L'ostruzione del flusso sanguigno causata da un potente vasocostrittore, la nicotina, causerà ipossia e acidosi tissutale. L'ipossia diminuirà la capacità dei neutrofili e dei macrofagi di uccidere i patogeni per via ossidativa. L'acidosi prolungata aumenta il rischio di infezione. Il fumo è stato associato a un rischio significativamente maggiore di rottura della ferita postoperatoria (OR 1,65, IC 95% 1,56-1,75), infezione del sito chirurgico (OR 1,31, IC 95% 1,28-1,34), reintubazione (OR 1,47, IC 95% 1,40-1,54) e mortalità intraospedaliera (OR 1,13, IC 95% 1,07-1,19) rispetto ai non fumatori. La durata della degenza ospedaliera era significativamente maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori. Il fumo è riconosciuto anche come un fattore di rischio per complicanze perioperatorie cardiovascolari, respiratorie e legate alla ferita. L'interazione tra fumo e complicanze della ferita postoperatoria (infezione della ferita, rottura della ferita) è stata analizzata in studi relativi a molte diverse procedure chirurgiche, tra cui la chirurgia del cancro al seno, la chirurgia ambulatoriale, il cancro gastrointestinale e la chirurgia toracica, e la chirurgia del colon-retto e addominale. Questi studi hanno riscontrato infezioni del sito chirurgico (SSI) e ritardo nella guarigione delle ferite più frequentemente nei fumatori (Fan Chiang et. al 2023) (Vu et. al. 2023). In merito alle complicanze cardiovascolari del fumo, il meccanismo con cui colpisce il sistema cardiovascolare coinvolge la disfunzione endoteliale riducendo la produzione di monossido di azoto, condizioni pro-trombotiche e attivando le vie infiammatorie. Questi fattori, insieme all'aumento dei casi di aterosclerosi coronarica, hanno effetti avversi che creano dipendenza. È stato dimostrato che il fumo causa un aumento dell'aterosclerosi coronarica che può essere responsabile dell'aumento del rischio di ipertensione, malattia coronarica e fibrillazione atriale, contribuendo potenzialmente all'associazione degli attuali fumatori con una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca. La cessazione del fumo è stata associata ad una riduzione della mortalità cardiovascolare. Si va dalla riduzione dell'incidenza dell'ipertensione, del diabete di tipo 2 alla riduzione dell'insufficienza cardiaca. La nicotina è un farmaco simpaticomimetico che provoca il rilascio di catecolamine e aumenta la frequenza cardiaca, la contrattilità cardiaca, restringe i vasi sanguigni cutanei e coronarici e aumenta la pressione sanguigna. La nicotina ha effetti tossici sull'endotelio e quindi può svolgere un ruolo chiave nella ridotta vasoreattività dipendente dall'ossido nitrico sintasi osservata nei consumatori di tabacco. La nicotina produce anomalie morfologiche dell'endotelio, causando un'alterazione diretta della reattività vascolare

(Okorare et al. 2023). Il fumo aumenta l'incidenza del dolore perioperatorio. I fumatori necessitano di una maggiore analgesia perioperatoria rispetto ai non fumatori (Zanaty, 2014).

ORTOPEDIA

Le complicanze ortopediche perioperatorie del fumo comprendono compromissione della guarigione delle ferite, aumento dell'infezione, consolidamento e artrodesi della frattura ritardata e/o compromessa e risultati peggiori dell'artroplastica totale del ginocchio e dell'anca (Rodriguez-merchan, 2018). Sia i fumatori attuali che quelli precedenti mostrano un rischio significativamente maggiore di ritardata o pseudoartrosi, più tempo necessario per la guarigione della frattura e un notevole aumento del tempo senza lavoro. Il fumo peggiora la guarigione delle ossa e dei tessuti molli e quindi influenza negativamente l'esito della chirurgia delle ossa lunghe, l'aumento del rischio di frattura persistente **fino a 30 anni** dopo aver smesso di fumare nei fumatori (Bender et al. 2015). L'abitudine al fumo ha effetti negativi sulla salute delle ossa e costituisce un fattore di rischio per l'osteoporosi, le fratture e la compromissione della riparazione delle fratture (Fini et al. 2011).

Come il fumo influenza le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

Il fumo peggiora la prognosi della malattia di Crohn aumentando il rischio di complicanze penetranti e fibrostenotiche, nonché il rischio di recidiva della malattia dopo resezione intestinale. Smettere di fumare dopo la diagnosi della malattia di Crohn è associato a una diminuzione del rischio di riacutizzazione della malattia. I pazienti con malattia di Crohn che sono fumatori attuali corrono un rischio maggiore di richiedere una prima resezione intestinale rispetto a quelli che non hanno mai fumato. Al contrario, gli ex fumatori non avevano maggiori probabilità di aver bisogno di un intervento chirurgico per la malattia di Crohn. La prognosi migliora dopo aver smesso di fumare e il rischio di un esito negativo (ad esempio, una riacutizzazione della malattia) diminuisce con il tempo tra i pazienti con malattia di Crohn. Gli ex fumatori con colite ulcerosa presentavano un rischio maggiore di colectomia (HR 1,38, IC 95% da 1,04 a 1,83) rispetto ai non fumatori.

I pazienti con colite ulcerosa che erano ex fumatori avevano un rischio maggiore di colectomia rispetto ai non fumatori. I fumatori attuali non avevano maggiori probabilità di necessitare di colectomia per la colite ulcerosa.

Il fumo di sigaretta è un importante fattore di rischio per la chirurgia nei pazienti con IBD, poiché il fumo attuale aumenta il rischio di resezione intestinale tra i pazienti con malattia di Crohn e il fumo precedente aumenta il rischio di colectomia tra i pazienti con colite ulcerosa (Kuenzing et al. 2016)

Il fumo gioca un ruolo importante nel decorso di entrambe le malattie. Nella malattia di Crohn, i fumatori sperimentano più spesso episodi di riacutizzazione, hanno un maggiore bisogno di steroidi e immunosoppressori e recidive più precoci dopo l'intervento chirurgico. Nella colite

ulcerosa, i fumatori sperimentano meno episodi di riacutizzazione e necessitano meno spesso di ricoveri ospedalieri, steroidi e interventi chirurgici.

Alcuni studi hanno dimostrato che il fumo passivo durante l'infanzia era un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia di Crohn (Van der Heide et. al. 2010).

Come il fumo interagisce con la salute mentale

È stato da più parti segnalato che nei pazienti depressi il tabagismo è più frequente, di maggior gravità e che il depresso fa più fatica a smettere del normotimico. Spesso, nel tentativo di smettere, si possono verificare delle crisi depressive importanti. Riteniamo perciò importante diagnosticare e tenere sotto controllo il tono dell'umore in ogni fase del trattamento proponendo l'inizio di una terapia antidepressiva, in genere con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, nei casi in cui sia rilevabile uno stato depressivo anche leggero in fase di pre-trattamento. In quanti abbiano avuto recenti episodi depressivi e non siano in terapia antidepressiva, un trattamento preventivo andrebbe preso in considerazione indipendentemente dal tono dell'umore. In coloro dove sia stata posta diagnosi di depressione maggiore, anche se in terapia specifica ed in pieno benessere, il trattamento con sostituzione nicotinic (cerotti in primis) è raccomandabile rispetto ad altri tipi di trattamento; (Lugoboni et. al. 2003). Le persone con disturbi di salute mentale (MH) fumano a tassi più elevati, sono più dipendenti dalla nicotina e soffrono di maggiore morbilità e mortalità per malattie legate al fumo rispetto alla popolazione generale ma la motivazione a smettere è uguale (Siru et .al. 2009). La correlazione tra disturbi di salute mentale e fumo di tabacco può, in alcuni casi, essere dovuta ad un rapporto di reciprocità; ad esempio, gli individui che soffrono di ansia hanno maggiori probabilità di fumare e il fumo contribuisce allo sviluppo dei sintomi dell'ansia. Si ritiene che la nicotina interagisca direttamente o indirettamente con altri sistemi di neurotrasmettitori come il sistema colinergico, serotoninergico, noradrenergico e dopaminergico e che ciò possa comportare effetti terapeutici nei disturbi psichiatrici. Poiché i cambiamenti neurochimici derivanti dalla nicotina sembrano avere alcuni effetti cognitivi e psicologici positivi, è stato suggerito che i pazienti con problemi di salute mentale possano fumare come forma di automedicazione. Nonostante la maggiore prevalenza del fumo e il tasso più basso di cessazione del fumo tra gli individui con disturbi di salute mentale(...), è stato riscontrato che gli individui con patologie psichiatriche hanno maggiori probabilità di trovarsi nella fase di Preparazione (pianificazione di un tentativo di smettere entro il mese successivo, avendo avuto un tentativo di smettere di fumare 24 ore su 24 nell'ultimo anno). I fumatori con problemi di salute mentale possono quindi beneficiare di un maggiore sostegno e di un intervento terapeutico più efficace per incoraggiarli a impegnarsi in tentativi di smettere e, infine, a smettere di fumare con successo. Tuttavia, una revisione degli approcci alla cessazione dal fumo per le persone con malattie mentali o disturbi da dipendenza ha concluso che gli interventi che combinavano farmaci e psicoeducazione spesso portavano a tassi di cessazione simili a quelli osservati nella popolazione generale. I programmi tradizionali per la cessazione del fumo potrebbero non essere sempre adatti ai pazienti psichiatrici a causa del loro profilo neuropsicologico. Prove preliminari suggeriscono che approcci combinati più flessibili e aperti di

farmacoterapia e consulenza potrebbero avere più successo. Il fumo di tabacco è un potente induttore dell'enzima citocromo P450 1A2 (CYP1A2), responsabile del metabolismo di molti psicofarmaci comunemente usati. L'induzione dell'attività del CYP1A2 da parte del fumo di tabacco può comportare concentrazioni sieriche di psicofarmaci sostanzialmente inferiori nei fumatori rispetto ai non fumatori. Ad esempio, è stato dimostrato che il fumo di sigaretta è associato ad un aumento della clearance (volume di plasma) di flufenazina, aloperidolo, olanzapina e tiotixene, nonché di alcune benzodiazepine. Pertanto, i livelli plasmatici degli psicofarmaci dovrebbero essere attentamente monitorati nei pazienti noti per aver alterato le loro abitudini al fumo, e particolare attenzione dovrebbe essere prestata ai pazienti psichiatrici che stanno tentando di smettere di fumare. Infatti, è stato dimostrato che la cessazione del fumo determina un'intossicazione da clozapina durante l'astinenza precoce, ed è stato dimostrato che l'astinenza dal fumo influenza le risposte fisiologiche al trattamento con ipsapirone in pazienti con disturbo di panico. I farmaci usati per trattare i sintomi dei disturbi psichiatrici possono anche avere un impatto sull'abitudine al fumo influenzando la voglia di fumare e i sintomi di astinenza da nicotina. Le prove provenienti da uno studio clinicamente controllato che misura gli effetti soggettivi e fisiologici del fumo non deprivato suggeriscono che i fumatori con depressione possono sperimentare un aumento del desiderio pre-sigaretta, o voglia di fumare, e una maggiore ricompensa post-sigaretta rispetto ai fumatori non depressi, anche se il numero medio di sigarette fumate al giorno e i punteggi basali del test Fagerström di dipendenza dalla nicotina (FTND) erano simili tra i due gruppi. Mentre ci sono segnalazioni aneddotiche di sintomi esacerbati di disturbi psichiatrici in seguito all'astinenza da nicotina, se i sintomi comuni dell'astinenza da nicotina agiscono come fattori di stress specifici nei pazienti psichiatrici, è possibile che possano fungere da fattore scatenante per episodi psicotici. Pertanto, tutti i pazienti con sintomi psichiatrici devono essere attentamente monitorati per eventuali cambiamenti di umore e comportamento durante i tentativi di smettere. La consulenza standard per la cessazione del fumo potrebbe non essere efficace nei pazienti schizofrenici a causa del loro profilo cognitivo; pertanto, una consulenza più adattiva e intensiva potrebbe essere più appropriata. Altre evidenze suggeriscono che, nei pazienti schizofrenici, gli approcci focalizzati sulla riduzione del fumo potrebbero essere più efficaci degli approcci focalizzati sull'astinenza. Potrebbe essere necessario un approccio più flessibile alla cessazione del fumo. Ad esempio, invece di puntare immediatamente all'obiettivo a lungo termine della cessazione completa del fumo, potrebbe essere necessario concentrarsi su piccoli passi e costruire autoefficacia incoraggiando i pazienti a concentrarsi su obiettivi a breve termine di riduzione del fumo, o su una serie di mini -esce in prima istanza. Questo approccio di "riduzione del danno" si è dimostrato efficace negli individui resistenti alla cessazione del fumo (quelli con elevata dipendenza dalla nicotina e/o con sintomi di comorbidità) e potrebbe contribuire ad aumentare il tasso di successo dei tentativi di smettere e a ridurre i sintomi di astinenza nei pazienti psichiatrici. È stato dimostrato che l'autoefficacia e la motivazione dei pazienti a smettere sono predittori del successo del trattamento in individui appartenenti a gruppi minoritari, compresi quelli depressi o a basso reddito l'astinenza può essere raggiunta adottando approcci combinati a tempo indeterminato di farmacoterapia e consulenza con una data di cessazione flessibile (Fagerstrom & Aubin 2009).

Benefici della disassuefazione dall'abitudine tabagica

Dopo 20 minuti: la pressione sanguigna si stabilizza e migliora, scendono le pulsazioni e la frequenza cardiaca si normalizza. Dopo 8 ore: psicologicamente è un momento molto difficile, ma il fisico già beneficia della scelta; i livelli di monossido di carbonio nel sangue scendono (nelle sigarette si trovano alti concentrati di nicotina, monossido di carbonio e catrame), i livelli di ossigeno tornano alla normalità mentre la nicotina diminuisce fino a oltre il 93%. Dopo 24 ore: è il picco dell'intensità dei sintomi da carenza di nicotina, come depressione, irritabilità, frustrazione, ansia. Ma si è ripagati dal ritorno alla normalità dei livelli di monossido di carbonio. Dopo 48 ore: Le cose iniziano a migliorare, soprattutto per quanto riguarda il senso del gusto e dell'olfatto, che si recuperano donando abilità e sensibilità dimenticate. Dopo 72 ore: Il respiro migliora, soprattutto se sotto sforzo. Il desiderio di fumo, però, aumenta e molte persone segnalano sintomi simili a quelli influenzali, insonnia, difficoltà a riposarsi, cambiamenti nell'appetito, vertigini. Tra le 2 settimane e 9 mesi dopo: migliora la circolazione sanguigna, il lavoro dei polmoni si normalizza, spariscono le tosse da fumatore e la congestione nasale, camminare diventa più facile e l'energia fisica aumenta, così come il senso di fatica e spossatezza si attutiscono. L'organismo si libera dalla presenza di nicotina. Dopo 1 anno: cuore e arterie registrano i maggiori miglioramenti; il rischio di malattie coronariche, infarto miocardico e ictus scende del 50%. Dopo 5 anni. il rischio di emorragia cerebrale scende del 41%, mentre quello di ictus diventa pari ai livelli di chi non ha mai fumato. Per le donne ex fumatrici la minaccia di ammalarsi di diabete scende al livello delle donne che non hanno mai fumato. Dopo 10 anni: anche per gli uomini il rischio diabete scende ai livelli dei non fumatori; le ulcere si allontanano; si riducono significativamente i rischi legati ai tumori a bocca, gola, esofago, vescica, rene, pancreas; il rischio di cancro ai polmoni cala fino al 70%. Dopo 15 anni: molti fattori ritornano alla normalità, al pari di chi non ha mai fumato nella vita. In particolare, le condizioni si equiparano per la perdita di denti, malattie coronariche, e generico rischio di morte precoce. Dopo 20 anni: il pericolo di ammalarsi di cancro al pancreas scende ai livelli dei non fumatori. Per le donne, è dimostrato che il rischio di morte per tutte le cause correlate al fumo di sigaretta rientra al pari delle non fumatrici. Liberi dal fumo: dopo 20 anni di totale assenza delle sigarette dalle proprie abitudini, si è completamente liberi dalle conseguenze patologiche del fumo e ogni rischio di malattia è equiparato a quello di chi non ha mai fumato nella sua vita (Villano, 2017). Smettere di fumare comporta un dimezzamento del rischio di tumore delle alte vie respiratorie e digerenti dopo 5 anni ed una riduzione fino al 70% dopo 10 anni per il carcinoma bronchiale. Riuscire a smettere di fumare entro i 45 anni porta il rischio di tumore polmonare a livelli quasi sovrapponibili alla popolazione che non ha mai fumato. L'ex-fumatore percepisce molto tangibilmente un rapido miglioramento della funzionalità respiratoria e ciò si verifica anche in età e fasi della malattia respiratoria avanzate. Particolarmente sollevante è il rapido miglioramento della tosse dovuto al mancato contatto con i gas irritanti del fumo. La rapida scomparsa del monossido di carbonio si accompagna ad un aumento del trasporto di ossigeno con vantaggi rapidi in termini di ossigenazione ed in termini estetici; questi ultimi sono più evidenti nelle donne in virtù della maggiore vascolarizzazione sottocutanea. Il rischio coronarico si riduce del 50% in 1 anno fino a parificarsi con quello dei non fumatori dopo 15

anni e il rischio di ictus si riallinea coi non fumatori dopo 5-15 anni. Nei diabetici che smettono di fumare si ha una netta riduzione dell'arteriopatia periferica degli arti inferiori con notevole diminuzione di tutte le complicanze microangiopatiche. Benefici effetti si hanno anche sulla nefropatia diabetica, soprattutto se si interviene in fasi non avanzate, con netta riduzione della proteinuria. Notevoli benefici si riscontrano nei bambini affetti da asma bronchiale non più esposti al fumo dei genitori: negli asmatici infatti il fumo passivo può essere addirittura letale (Lugoboni et. al. 2003). Inoltre, i fumatori affetti da artrite reumatoide potrebbero trarre beneficio dalla cessazione del fumo per quanto riguarda il loro trattamento medico antireumatico (Okorare et .al. 2023).

BIBLIOGRAFIA

Bender, D., Boxriker, S., Korff, S., Schmidmaier, G., & Moghaddam, A. (2015). Validity of subjective smoking status in orthopedic patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1297-1303.

Bertoletti, R., Boffi, R., Del Donno, M., Gamba, A., Pulerà, N., Tinghino, B., & Zagà, V. (2009). Evidenze e raccomandazioni nel trattamento del tabagismo. *Tabaccologia monografie*.

Caini, S., Del Riccio, M., Vettori, V., Scotti, V., Martinoli, C., Raimondi, S., ... & Gandini, S. (2022). Quitting smoking at or around diagnosis improves the overall survival of lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, 17(5), 623-636.

Corsale, F., & Enea, D. Fumo e gravidanza: l'intervento del Ginecologo e dell'Ostetrica.2006

Delcroix, M. H., Delcroix-Gomez, C., Marquet, P., Gauthier, T., Thomas, D., & Aubard, Y. (2023). Active or passive maternal smoking increases the risk of low birth weight or preterm delivery: Benefits of cessation and tobacco control policies. *Tobacco Induced Diseases*, 21.

Fagerström, K., & Aubin, H. J. (2009). Management of smoking cessation in patients with psychiatric disorders. *Current medical research and opinion*, 25(2), 511-518.

Fan Chiang, Y. H., Lee, Y. W., Lam, F., Liao, C. C., Chang, C. C., & Lin, C. S. (2023). Smoking increases the risk of postoperative wound complications: A propensity score-matched cohort study. *International Wound Journal*, 20(2), 391-402.

Fini, M., Giavaresi, G., Salamanna, F., Veronesi, F., Martini, L., De Mattei, M., & Tschon, M. (2011). Harmful lifestyles on orthopedic implantation surgery: a descriptive review on alcohol and tobacco use. *Journal of bone and mineral metabolism*, 29, 633-644.

Gemine, R. E., Davies, G. R., Lanyon, K., Rees, S. E., Campbell, I., Lewis, K. E., & LungCAST Investigators. (2023). Quitting smoking improves two-year survival after a diagnosis of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 186, 107388.

Harrogate, S., Barnes, J., Thomas, K., Isted, A., Kunst, G., Gupta, S., ... & Mouton, R. (2023). Peri-operative tobacco

cessation interventions: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 78(11), 1393-1408.

He, S., & Wan, L. (2023). Associations between smoking status and infertility: a cross-sectional analysis among USA women aged 18-45 years. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1140739.

Houda, A., Michael, J. P., Romeo, M., & Eid, H. M. (2022). Smoking and Its Consequences on Male and Female Reproductive Health. In *Studies in Family Planning*. IntechOpen.

Kuenzig, M. E., Lee, S. M., Eksteen, B., Seow, C. H., Barnabe, C., Panaccione, R., & Kaplan, G. G. (2016). Smoking influences the need for surgery in patients with the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis incorporating disease duration. *BMC gastroenterology*, 16(1), 1-9.

Lu, Y., Kwong, K., Wells, J., Edwards, A., Chen, Z., Tseng, T. S., & Zhang, K. (2023). Quitting smoking after a cancer diagnosis is associated with high-risk neutrophil-to-lymphocyte ratio among tobacco use-related cancer survivors. *Scientific reports*, 13(1), 2745.

Lugoboni, F., Quaglio, G. L., Pajusco, B., Sarti, M., Mezzelani, P., & Lechi, A. (2003). Curare il tabagismo: un obiettivo di salute prioritario. *Ann Ital Med Int*, 18(2), 73-82.

Macchi, M., Bambini, L., Franceschini, S., Alexa, I. D., & Agostoni, C. (2021). The effect of tobacco smoking during pregnancy and breastfeeding on human milk composition—a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(5), 736-747.

McDonnell, B. P., Dicker, P., Keogan, S., Clancy, L., & Regan, C. (2023). Smoking cessation Through Optimization of clinical care in Pregnancy: the STOP pragmatic randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 5(1), 100763.

McMeekin, N., Sinclair, L., Robinson-Smith, L., Mitchell, A., Bauld, L., Tappin, D. M., & Boyd, K. A. (2023). Financial incentives for quitting smoking in pregnancy: Are they cost-effective?. *Addiction*.

Merlano, M. C., Denaro, N., Galizia, D., Abbona, A., Paccagnella, M., Minei, S., ... & Bossi, P. (2023). Why Oncologists Should Feel Directly Involved in Persuading Patients with Head and Neck Cancer to Quit Smoking. *Oncology*, 101(4), 252-256.

Morita, A. (2007). Tobacco smoke causes premature skin aging. *Journal of dermatological science*, 48(3), 169-175.

Okorare, O., Evbayekha, E. O., Adabale, O. K., Daniel, E., Ubokudum, D., Olusiji, S. A., ... & Olusiji, S. (2023). Smoking Cessation and Benefits to Cardiovascular Health: A Review of Literature. *Cureus*, 15(3).

Pezzuto, A., Tonini, G., Ciccozzi, M., Crucitti, P., D'Ascanio, M., Cosci, F., ... & Ricci, A. (2022). Functional benefit of smoking cessation and triple inhaler in combustible cigarette smokers with severe COPD: A retrospective study. *Journal of clinical medicine*, 12(1), 234.

R. Villano. *Smettere di fumare*. 2017

Rodriguez-Merchan, E. C. (2018). The importance of smoking in orthopedic surgery. *Hospital Practice*, 46(4), 175-182.

Sheikh, M., Mukeriya, A., Zahed, H., Feng, X., Robbins, H. A., Shangina, O., ... & Zaridze, D. (2023). Smoking Cessation After Diagnosis of Kidney Cancer Is Associated With Reduced Risk of Mortality and Cancer Progression: A Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 41(15), 2747-2755.

Siru, R., Hulse, G. K., & Tait, R. J. (2009). Assessing motivation to quit smoking in people with mental illness: a review. *Addiction*, 104(5), 719-733.

Sørensen, L. T. (2012). Wound healing and infection in surgery: the clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of surgery*, 147(4), 373-383.

Van der Heide, F., Dijkstra, A., Albersnagel, F. A., Kleibeuker, J. H., & Dijkstra, G. (2010). Active and passive smoking behaviour and cessation plans of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(2), 125-131.

Vu, J. V., & Lussiez, A. (2023). Smoking Cessation for Preoperative Optimization. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 36(03), 175-183.

Wong, J., Abrishami, A., Matthew, T., Chan, V., & Chung, F. (2012). Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia*, 59(3), 268.

Yolton, K., Xu, Y., Khoury, J., Succop, P., Lanphear, B., Beebe, D. W., & Owens, J. (2010). Associations between secondhand smoke exposure and sleep patterns in children. *Pediatrics*, 125(2), e261-e268.

Zanaty, O. M. (2014). Nicotine smoking: influences on perioperative pain management. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 30(4), 373-376.