

Valora, Nicolò (1983) *I Danni da fumo*. Bollettino della Società sarda di scienze naturali, Vol. 22 (1983(1982)), p. 11-30. ISSN 0392-6710.

<http://eprints.uniss.it/3302/>

VOL. XXII

S. S. S. N.

1983 (1982)

BOLLETTINO

della

SOCIETÀ SARDA

DI SCIENZE NATURALI

La Società Sarda di Scienze Naturali ha lo scopo d'incoraggiare e stimolare l'interesse per gli studi naturalistici, promuovere e sostenere tutte le iniziative atte alla conservazione dell'ambiente e costituire infine un Museo Naturalistico Sardo.

S.S.S.N.
SOCIETÀ SARDA di SCIENZE NATURALI

Via Muroli, 25 - 07100 Sassari.

CONSIGLIO DIRETTIVO (1980-1982)

Presidente: Franca Valsecchi.

Segretario: Bruno Corrias.

Consiglieri: Giovanni Cordella, Franca Dalmaso, Umberto Giordano, Maria Pala, Gavino Vaira.

Revisori dei Conti: Giancarlo Rodella, Ulisse Prota, Giovanni Maria Testa.

Collegio Probiviri: Giovanni Manunta, Vico Mossa, Enzo Sanfilippo.

Consulenti Editoriali per il XXII Volume:

Prof. Pier Virgilio ARRIGONI (Firenze)
Prof. Emilio BALDACCINI (Parma)
Prof. Antonello CROVETTI (Pisa)
Prof. Tullio DOLCHER (Sassari)
Prof. Anna FARINACCI (Roma)
Prof. Paolo Roberto FEDERICI (Sassari)
Prof. Alberto FIDANZA (Roma)
Prof. Nicole GOURBAULT (Parigi)
Prof. Elvidio LUPIA PALMIERI (Roma)
Prof. Enio NARDI (Firenze)
Prof. Mario SANGIORI (Roma)
Prof. Giuseppe SIRNA (Roma)
Prof. Livia TONOLLI (Pallanza)

Direttore Responsabile e Redattore
Prof. FRANCA VALSECCHI

Autorizzazione Tribunale di Sassari n. 70 del 29.V.1968

I danni da fumo.

NICOLÒ VALORA

Istituto di Fisiologia Generale e Chimica Biologica dell'Università
Via Muroni 25, 07100 Sassari

Valora N., 1983 - **Smoke damages.** Boll. Soc. Sarda Sci. Nat., 22: 11-30.

The argument of this paper was the subject of a conference held at the Arzachena (Sardinia) middle school, as part of a Health Education program.

After a brief introduction and some historical notes, the Author illustrates the composition of tobacco smoke, the substances whose biological action has definitely recognized, the damage they produce and their of acting.

Special emphasis is given to the damage on the cardiovascular apparatus and to the definite connection between smoking and cancer, not only that on the respiratory apparatus, given that, among the substances present in smoke, many have a mutagen and cancerous action.

A separate chapter is dedicated to so-called «secondhand smokers», among whom the most damaged is certainly the fetus during the smoking mother's pregnancy.

As regards the prophylaxis on smoke damage, the Author recalls, as well, that less harmful cigarettes, with a filter and ventilated have been produced, but even so, not such as may be considered ideal cigarettes.

Finally, the Author shows a certain scepticism about the usefulness of advertising papers, conferences and, in general, about Health Education initiatives against smoking, it probably being more useful to make the existing law respected rigorously, which would, at least, serve to protect non-smokers from damage caused by others' smoking.

KEY WORDS: Damage, Prophylaxis, Smoke.

INTRODUZIONE

L'argomento di questo articolo è stato oggetto di una conferenza tenuta nel quadro di un programma di educazione sanitaria,

realizzato nella Scuola Media di Arzachena per iniziativa dei docenti della Scuola e con la collaborazione dei docenti dell'Istituto di Fisiologia Generale e Chimica Biologica dell'Università di Sassari.

La ragione per la quale la prima conferenza del ciclo ha avuto per tema «I danni da fumo» è presto detta. Chi ha la ventura di venire a vivere e lavorare in Sardegna è colpito immediatamente e per prima cosa, oltrech  dalle bellezze dell'Isola, dalla allucinante diffusione del vizio del fumo in tutti i luoghi, in tutte le classi sociali ed in tutte le et , compresa l'infanzia. Cos , a prima vista, la Sardegna appare come la regione d'Italia dove si fuma di pi .

Non saprei dire se il poco invidiabile primato di essere in testa, tra le province sarde, spetti a quella di Sassari. Certo   che in questa citt  vi sono dei locali pubblici, per esempio dei bar, dove non si pu  entrare nemmeno per bere un bicchiere di acqua minerale, tanto graveolente e ripugnante   l'atmosfera che vi regna a causa del fumo che vi ristagna. E sono da compiangere le povere cassiere che, inchiodate su una sedia per almeno otto ore al giorno, sono costrette a subire s  grave insulto alla loro salute.

Per le strade di Sassari, specialmente in vicinanza delle scuole, si vedono frotte di ragazzini e ragazzine con la sigaretta tra le dita ad ogni ora del giorno. Non parliamo, poi, dell'Universit . Gli androni, le scale, i pianerottoli, le aule e perfino le cattedre di certi Istituti universitari sono eternamente cosparsi di cenere e cicche. Non che manchino le donne delle pulizie o i portacenieri, anche giganteschi e disseminati un po' dovunque, nei posti pi  strategici. Gli   che non si fa nemmeno in tempo a pulire e spazzare, che gi  si ricomincia, in una specie di rito ossessivo, irrefrenabile e continuo da parte di professori, studenti, tecnici, bidelli, visitatori e cos  via dicendo.

Nei primi tempi della mia venuta a Sassari mi fu presentato un professore della Facolt  di Medicina, che si vantava di fumare 90 sigarette al giorno. Ed, infatti, dimostrava una ventina d'anni in pi  di quelli che in realt  aveva, parlava respirando affannosamente, epper  ostentava sulla sua scrivania uno splendido portacenere di marmo variegato delle dimensioni di una grande scodella.

Quando nel maggio del 1981 ho organizzato nell'Aula Magna dell'Universit  di Sassari un convegno su «I danni da fumo», mi

fu impossibile trovare relatori qualificati, che non fossero anche forti fumatori. Così, andò a finire che, tra i sei clinici di varie discipline intervenuti a parlare, l'unico non fumatore ero io. Fu la cosa più singolare e, per certi versi, divertente del convegno. E mi piace ricordare che, in quell'occasione, risultarono clamorosamente assenti tutti coloro — e si trattava di decine di persone — che non avevo mancato di invitare, considerandoli, per via della loro funzione pubblica, impegnati anche in questioni di educazione sanitaria (assessori vari, presidi di tutte le scuole con il relativo contingente di insegnanti, magistrati, uomini di religione e così via discorrendo).

Stando così le cose, fanno veramente ridere coloro che, fingendo grande stupore, stigmatizzano il fatto che fumano anche i ragazzi al di sotto di 10 anni, come è risultato dalla diligente indagine, che una studentessa in Scienze ha svolto tre anni fa per la sua tesi di laurea, che aveva per oggetto «La diffusione del vizio del fumo in provincia di Sassari».

Sarà una frase fatta, ma, indiscutibilmente, i primi a dovere essere educati sono molti di coloro, cui spetterebbe il compito di educare, a cominciare dai genitori e dagli insegnanti di ogni ordine e grado.

E non deve apparire superfluo che si torni a parlare continuamente dei danni da fumo di tabacco, anche se questi sono ormai perfettamente conosciuti da tutti, medici e non medici.

Il fatto è che, ad onta di ciò e nonostante in tutti i Paesi del mondo siano state emanate leggi contro il fumo, il numero dei fumatori è in continua ascesa, come lo è il numero delle sigarette fumate quotidianamente e, pertanto, anche l'incidenza delle malattie da fumo, prime fra tutte le neoplastiche e non soltanto il cancro polmonare, ma anche quello di molti altri organi, dato che, tra le centinaia di sostanze presenti nel fumo, ve ne sono molte con comprovata azione mutagena e cancerogena, le quali a livello dell'alveolo polmonare passano nel circolo sanguigno, invadendo di lì a poco tutti gli organi ed apparati e provocando un vero e proprio «inquinamento dell'ambiente interno».

Alla luce di questo fatto incontrovertibile, il fumo si mostra per quello che è: un atto antifisiologico, poiché obbliga l'organismo a ricevere durante l'inspirazione, oltreché ossigeno e azoto, centinaia di sostanze (ormai ne sono state identificate più di mille), tutte tossiche.

Verrebbe da domandarsi se coloro che da decenni si battono, spesso soltanto a parole, contro l'inquinamento dell'ambiente esterno, hanno almeno un'idea di che cosa significhi e quali conseguenze abbia una siffatta evenienza. Dagli uomini politici nostrani c'è poco da aspettarsi, e questa non è una novità (DIOGUARDI, 1982). Ma, la delusione maggiore viene dalla classe medica. Infatti, quale autorità o prestigio o credibilità può avere, agli occhi di un paziente, quel medico che, mentre prescrive di non fumare (quando lo fa), egli stesso fuma tranquillamente?

E, purtroppo, vi è di peggio. Due anni fa, sul primo canale della televisione, nel corso di una trasmissione in onda a cavallo delle ore 13, quindi un'ora «di punta» e di grandissimo ascolto, un celebre chirurgo, dopo avere risposto con dovizia di particolari alle domande dell'intervistatore sui danni che il fumo provoca all'apparato respiratorio (cancro, broncopatia cronica e così via dicendo), dopo avere ricordato, sicuramente per incutere maggior paura, che il polmone del fumatore, all'apertura del torace, si presenta al chirurgo di un bel colore grigiastro anziché roseo, all'ultima domanda dell'intervistatore: «Ma, insomma, professore, quante sigarette al giorno sono permesse?», invece di replicare duramente, come avrebbe meritato una domanda che è troppo poco definire stupida, dopo una pausa di meditazione rispose: «Mah, venti sigarette al giorno sono considerate un limite di sicurezza». Con tanti saluti all'educazione sanitaria. La registrazione di questo gioiello di intervista sarà sicuramente conservata negli archivi della RAI-TV.

CENNI STORICI

Il tabacco fu importato in Europa (Spagna e Portogallo) dall'America centrale nei primi anni del XVI secolo. I primi semi di tabacco giunsero, infatti, in Spagna nel 1518, portati da Fernando Cortes, quale omaggio di un missionario all'imperatore di Spagna Carlo V.

A quei tempi, non esistendo il formidabile bagaglio di farmaci che possediamo oggi, tutte le volte che si aveva a portata di mano una nuova pianta, la si studiava subito dal punto di vista farmacologico, per scoprirne eventuali proprietà medicamentose e, quin-

di, la possibilità di adoperarla in terapia. La stessa cosa fu fatta per il tabacco e, secondo una versione ormai ben accreditata, la sua prima efficace applicazione terapeutica fu per la cura dell'emicrania di un illustre personaggio.

Nel 1560, infatti, il tabacco fu portato in Francia da Jean Nicot de Villemain, ambasciatore di Francia in Portogallo, che ne fece omaggio al suo re Enrico II ed alla regina Caterina de' Medici, alla quale lo stesso Nicot la consigliò per la cura dell'emicrania, dalla quale era affetta. La regina ne trasse grande vantaggio ed, essendosi la notizia diffusa rapidamente in tutti i Paesi d'Europa, la pianta, sotto forma di polvere finissima, cominciò presto ad essere adoperata dovunque per la cura del mal di testa, sotto le denominazioni più varie: «erba caterinaria», «erba divina», «erba santa», «erba medicea». In Italia fu chiamata anche «erba torna-bona», perchè fu importata in Toscana dal Vescovo Nicolò Tornabuoni, ambasciatore del Granduca di Toscana alla corte di Francia. Dalla Toscana, poi, la coltivazione della pianta si diffuse rapidamente in tutta l'Italia.

Dapprima, quindi, la polvere di tabacco fu usata a scopo terapeutico; poi, insensibilmente, si instaurò la moda di annusarla anche da parte di chi non aveva alcun motivo per farlo.

Ma, esisteva un altro modo di assumere il tabacco. Lo avevano osservato, già da un secolo, gli uomini di Cristoforo Colombo, secondo quanto è riportato sul giornale di bordo della «Pinta», dove è descritto che gli indigeni usavano aspirare con la bocca il fumo da foglie secche, arrotolate ed accese ad una delle estremità.

L'impiego del tabacco ed il conseguente tabagismo ebbero, pertanto, inizio presso gli indigeni dell'America centrale.

Il botanico Delechamps chiamò il tabacco «Herba nicotiana» in onore di Nicot, mentre Linneo diede a questa pianta, appartenente alla famiglia delle Solanacee, il nome scientifico di *Nicotiana tabacum*: *Nicotiana* dal nome dell'ambasciatore, da cui deriverà anche la parola *nicotina*, e *tabacum* dal nome della regione dello Yucatan, Tabaco, dove fu trovata.

Dopo l'iniziale uso nella cura dell'emicrania e delle cefalee in generale, aumentarono rapidamente le indicazioni terapeutiche del tabacco, o, per meglio dire, i tentativi di servirsene proficuamente in varie condizioni morbose: per combattere l'azione di veleni di ogni genere, compresi quelli che gli indigeni usavano per

avvelenare la punta delle loro frecce e che, come si scoperse in seguito, contenevano curaro; come disinfettante, nella cura delle piaghe infette e della tigna; sotto forma di sciroppo, preparato con le foglie, per la cura delle parassitosi intestinali; sotto forma di impiastri nella cura del mal di denti; infine, con uno speciale apparecchio fumigatorio, per via anale per il trattamento «delle ventosità e della renella».

Naturalmente, gli effetti tossici e spesso letali di siffatte terapie non tardarono a manifestarsi, sicchè l'uso terapeutico della pianta fatalmente fu abbandonato.

Contemporaneamente, però, si era diffuso l'uso del fumare le foglie essiccate ed arrotolate (o con la pipa), dapprima in Spagna verso il 1570 e, subito dopo, in Inghilterra ed in Francia. Verso la fine del XVII secolo l'uso del tabacco era praticamente diffuso in tutta l'Europa ed in tutte le classi sociali. Inizialmente, però, fu proibito fumare per le strade e nei luoghi pubblici, mentre era tollerato, ma non dappertutto, il «tabaccare», cioè l'annusare la polvere di tabacco.

Un divertente episodio è rievocato da DE MURO (1972). Nell'anno 1642 il Decano ed il Capitolo della Chiesa metropolitana di Siviglia inviarono un messo speciale al Papa Urbano VIII, per supplicarne l'intervento contro «un abominevole spettacolo diffuso in molte città di Spagna e specialmente in Siviglia», dove i preti, non solo fumavano in chiesa durante le cerimonie religiose, ma anche masticavano tabacco, sputando in giro e sporcando «i sacri arredi». Per tutta risposta Urbano VIII promulgò immediatamente una «bolla», con la quale, pena la scomunica, si proibiva a tutti, ecclesiastici e secolari, di prendere tabacco per bocca o per naso e di fumare la pipa in qualunque chiesa di Siviglia e nei dintorni.

L'esempio di Urbano VIII fu seguito da altri Pontefici, a cominciare dal suo successore Innocenzo X, da Sovrani (Giacomo I Stuart d'Inghilterra), da Zar, Scia e Sultani, con la promulgazione di bolle e di editti, che prevedevano sanzioni le più varie ed anche molto severe.

Le prime leggi contro il fumo risalgono, pertanto, ad oltre tre secoli fa. Ciononostante e ad onta degli avvertimenti e delle raccomandazioni dei medici e delle prediche dei moralisti, la pratica del fumo si è diffusa universalmente presso tutti i popoli, creando all'uomo, con un nuovo bisogno, una nuova schiavitù (BENEDICENTI, 1939).

COMPOSIZIONE DEL FUMO DI TABACCO

Il fumo ha una composizione molto complessa, essendovi state identificate, finora, circa 1000 sostanze di varia natura.

Tale composizione, tuttavia, non può essere considerata costante, variando essa in rapporto al tipo di tabacco, alla diversità della concia, alla lunghezza della sigaretta, al modo di aspirare il fumo, alla temperatura raggiunta dal tabacco in combustione, all'effetto filtrante che il fumo stesso subisce al passaggio lungo la colonnina di tabacco che forma la sigaretta.

Durante la combustione del tabacco si formano, alla temperatura raggiunta (intorno a 800-850 °C), centinaia di sostanze volatili, tra le quali la nicotina ed altri alcaloidi, oltre a particelle microdisperse, costituite da materiale organico parzialmente incombusto, carbone, ceneri, molecole di grandi dimensioni ecc. Si tratta di un vero e proprio aerosol, cioè di una microdispersione di componenti liquidi e solidi, insieme con altri in fase gassosa, le cui caratteristiche fisiche, chimiche e fisicochimiche danno ragione della loro penetrabilità ed assorbibilità da parte dell'organismo umano.

Tra le cause di danno, non va dimenticata l'alta temperatura alla quale il fumo penetra nelle vie respiratorie. Vero è che, al passaggio dalla punta alla base della sigaretta, la temperatura del fumo cade rapidamente da 800 °C ad un valore leggermente superiore a quello ambientale, ma è anche vero che alle ultime boccate essa è ancora maggiore, sicché aumenta anche la quantità delle sostanze gassose, mentre diminuisce la capacità filtrante della colonnina residua di tabacco.

Eccezionalmente elevato è il numero dei composti presenti nel fumo: si tratta di acidi, chetoni, aldeidi, fenoli, alcaloidi (nicotina, nornicotina, anobasina), basi azotate, idrocarburi alifatici, idrocarburi aromatici semplici, policiclici (COMMINS e coll., 1954; VAN DUUREN, 1958) ed eterociclici, amine aromatiche, nitrosamine volatili (WEISBURGER e coll., 1977), nitrosamine non volatili, specifiche del tabacco (HOFFMANN e coll., 1979) ed, inoltre, gas inorganici, come CO, CO₂, NH₃ ecc.

Soltanto ad alcuni di quelli sopra elencati è stata finora riconosciuta attività biologica ed a loro è stata rivolta particolare attenzione. Si tratta del CO, della CO₂, della nicotina, di alcuni idro-

carburi aromatici eterociclici policiclici (benzopirene, dibenzopirene, benzoantracene, dibenzoantracene, benzofluorantene), di alcuni idrocarburi aromatici eterociclici (dibenzoacridine, dibenzocarbazoli), di alcune nitrosamine non volatili, specifiche del tabacco, (N'-nitro-sonornicotina, N'-nitrosaminochetone, N'-nitrosanatina). Gli idrocarburi e le nitrosamine sopra elencate hanno comprovata azione cancerogena (WEISBURGER e coll., 1977; HOFFMANN e coll., 1979).

La nicotina è l'alcaloide piú abbondante e per ogni boccata di fumo ne entrano nell'organismo circa 0,2 mg. Le quantità di nicotina presenti nei vari tipi di sigarette sono le seguenti (ogni sigaretta pesa 1 grammo): 1 mg nelle italiane; 1,5 in alcuni tipi di americane; 2 mg in altre; 3 mg nelle persiane; 3,5-3,8 nei sigari. Come è noto, la nicotina è un potente veleno, bastandone 40 mg (cioè la quantità contenuta in 40 sigarette nazionali) per provocare la morte di una persona in meno di un quarto d'ora. Essa viene assorbita dalla mucosa della bocca e dell'intestino ed, in particolar modo, da quella respiratoria. Quando si aspira il fumo, il 90% della nicotina viene fissato dalle vie respiratorie, dalle quali passa nel sangue.

I fumatori che non aspirano ne assorbono il 10%. Il 90% della nicotina assorbita viene metabolizzato nel fegato, reso innocuo ed eliminato per via renale; soltanto il 10% passa inalterato nelle urine. L'eliminazione è lenta (circa 10 ore per completarsi). Questa lentezza di eliminazione aumenta dopo i 40 anni, sicché la nicotina si accumula facilmente nei vari organi ed apparati.

La nicotina esercita la sua azione dannosa sul sistema nervoso vegetativo, turbando l'attività funzionale dei vari visceri. Particolarmente interessato è l'apparato cardiovascolare, a carico del quale si rilevano: tachicardia, vasocostrizione nel distretto arteriolare, aumento della pressione arteriosa, diminuzione del flusso sanguigno distrettuale, riduzione dell'onda reografica.

Circa l'azione dei gas inorganici provenienti dalla combustione piú o meno incompleta del tabacco, quali il CO, la CO₂ e gli ossidi di azoto, vi è da dire, per i primi due, che non sembra esservi connessione diretta con la carcinogenesi da fumo di tabacco; tuttavia, è da tener presente che nel fumo di sigaretta la CO₂ ha una concentrazione in volume pari al 9-12%, il CO fino al 5%. Per entrambi il contenuto è minore nelle prime boccate maggiore nelle ultime.

Mentre l'inalazione della CO₂ è di scarsa importanza dal punto di vista biologico, non altrettanto può dirsi per il CO, il quale, non soltanto ha per l'emoglobina un'affinità 200 volte maggiore dell'ossigeno, ma anche si lega con essa con legame stabile e duraturo (fino a 48 ore). E, poiché nel sangue dei fumatori si arriva ad una percentuale di carbossiemoglobina (HbCO) del 5%, cioè 10 volte la dose massima tollerata, questo significa che il 5% dell'emoglobina è messa fuori funzione, rimanendo bloccata a lungo, con la conseguenza di un minore apporto di ossigeno ai tessuti, già ridotto per l'azione vasocostrittrice della nicotina.

In conclusione, per ogni sigaretta fumata vengono introdotti nell'organismo in media; 1 mg di nicotina; da 10 a 25 mg di CO; 70 mg di CO₂; 13 mg di catrame; il che vuol dire che, se si fumano 20 sigarette al giorno in un anno, si introducono 100 grammi di catrame.

I DANNI DA FUMO

Apparato respiratorio. Che vi sia una stretta correlazione tra il fumo e le neoplasie del laringe e del polmone, è ormai fuori discussione. Non esistono dubbi perchè:

- 1) come hanno dimostrato centinaia di studi epidemiologici, dai più vecchi, che risalgono ad oltre trent'anni (WINDER e GRAHAM, 1950; DOLL e HILL, 1950; LEVIN e coll., 1950), ai più recenti (WINDER e STELIMAN, 1977), vi è stato un aumento della loro incidenza in rapporto con l'aumento del numero dei fumatori, sia maschi che femmine, e con l'aumento del numero delle sigarette fumate;
- 2) vi è una diminuzione fino al 35% dei casi tra i fumatori che smettono di fumare (DOLL e PETO, 1976);
- 3) vi è una cospicua diminuzione dei casi tra i soggetti che fumano sigarette con il filtro, che in parte blocca le sostanze presenti nel fumo, in particolare quelle cancerogene (CUCKLE, 1982).

Lo stesso discorso vale per la broncopneumopatia cronica, l'enfisema polmonare e l'insufficienza respiratoria che colpisce i forti ed incalliti fumatori e che sono la conseguenza dell'azione irritante, prolungata e combinata sulla mucosa bronchiale, sia delle centinaia di sostanze presenti nel fumo, sia dell'alta temperatura alla quale esso penetra nell'apparato respiratorio. Poiché il danno

della mucosa bronchiale è dovuto soprattutto alle sostanze catramose, così le lesioni sono maggiori in coloro che fumano sigarette a più alto contenuto catramoso, intorno a 19 mg per sigaretta (FREEDMAN e FLETCHER, 1976).

Apparato cardiovascolare. È sempre vivo il disaccordo, che talora esplose anche con toni fortemente polemici, circa l'azione del fumo sull'apparato cardiovascolare. Se, cioè, esista o non una correlazione statisticamente significativa tra fumo e miocardiopatie e vasculopatie, quindi anche coronaropatie. Secondo un recente rapporto del H.E.W. (1979) questa correlazione esiste, anche se non può considerarsi nello stretto senso di causalità. Le conclusioni di detto rapporto sono state criticate (SELTZER, 1980; BURCH, 1980) perchè non sarebbero state rispettate le regole di una corretta ricerca epidemiologica.

Certamente, il fumo, per l'azione lesiva sull'apparato cardiovascolare posseduta da alcune sostanze in esso contenute, è un fattore di rischio, che, se associato alla ipertensione arteriosa ed alla ipercolesterolemia, in particolare all'aumento di alcune frazioni lipidiche o alla diminuzione di altre, può far aumentare fino a 10 volte il numero dei candidati alla coronaropatia, quindi all'angina pectoris ed anche all'infarto. Ma, è anche vero che il fumo può essere dannoso pure da solo.

Delle centinaia di sostanze in esso contenute, le più studiate, nei riguardi della loro azione sull'apparato cardiovascolare, sono la nicotina ed il monossido di carbonio. Sono queste le sostanze che sicuramente danneggiano sia il miocardio che i vasi arteriosi, con i seguenti meccanismi:

- 1) diminuzione del flusso distrettuale per l'azione vasocostrittrice della nicotina in corrispondenza del distretto arterioso, con conseguente diminuzione della ossigenazione tissutale;
- 2) aumento della richiesta di ossigeno per l'azione tachicardizzante della nicotina;
- 3) diminuzione della disponibilità di ossigeno, sia con il meccanismo ora detto, sia per il blocco funzionale di una certa quota dell'emoglobina da parte del CO; la quota di HbCO si aggira intorno al 5% ma si sono osservate concentrazioni fino al 10-12% in soggetti forti fumatori, che vivono in grandi città industriali, dove

al CO contenuto nel fumo di sigaretta se ne aggiungono altre due quote: quella di origine *endogena*, che si forma fisiologicamente durante il catabolismo dell'emoglobina, che è in quantità relativamente trascurabile e che è presente anche nel sangue dei soggetti non fumatori; e quella di origine *esogena*, presente nei gas di scarico dei motori a scoppio ed in alcuni solventi di vernici (cloruro di metilene);

4) spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina per azione del CO;

5) turba della funzionalità della mioglobina per azione del CO: delle due funzioni della mioglobina, stoccaggio dell'O₂ a breve termine e veicolazione dell'O₂ della cellula al mitocondrio, questa seconda è ostacolata.

Per quanto riguarda i rapporti tra fumo ed arteriosclerosi, essi sono ancora molto incerti (AVOGARO, 1982). Delle sostanze presenti nel fumo, non si sa ancora bene se e quali possano avere azione lesiva. La piú studiata è la nicotina, la quale però non sembra avere un ruolo determinante nei processi metabolici implicati nell'aterogenesi. In esperimenti eseguiti in Primati (ROGER e coll., cit. da AVOGARO) sono state rilevate modificazioni non significative del metabolismo lipidico: aumento del colesterolo totale, del VLDL - e LDL - colesterolo, diminuzione dell'HDL-colesterolo.

Apparato digerente. Non vi è dubbio che, come risulta anche da recenti studi epidemiologici (WINDER e STELLMAN, 1977), sia i tumori del cavo orale, sia quelli del faringe, sia il cancro dell'esofago sono piú frequenti nei fumatori, rispetto ai non fumatori, e che vi è stretto rapporto con il numero delle sigarette fumate quotidianamente e con il numero degli anni da che si fuma. Negli ultimi decenni si è rilevato, sia negli uomini che nelle donne, un aumento dell'incidenza delle dette neoplasie. Nello stesso periodo non è stato fatto un analogo rilievo per i tumori del retto. Per quanto riguarda il carcinoma gastrico, non si sono avuti rilievi clinici ed epidemiologici sicuri che facciano pensare ad una sua maggiore incidenza nei fumatori, rispetto ai non fumatori.

Sicuro è, invece, il rapporto del fumo con la malattia peptica ulcerosa, sia gastrica che duodenale, che è piú frequente nei fumatori (DOLL e coll., 1958) e sempre in rapporto con il numero delle sigarette e degli anni (MONSON, 1970).

Il meccanismo del danno sarebbe duplice: 1) alterazioni della motilità gastro-duodenale, per l'azione inibente della nicotina sullo sfintere pilorico (VALENZUELA e coll., 1976), con conseguente possibilità di reflusso duodeno-gastrico e di azione lesiva sulla mucosa gastrica da parte soprattutto degli acidi biliari; 2) inibizione della secrezione alcalina pancreatico (MURTHY e coll., 1978; MALESCI e BONATO, 1982).

Per quanto riguarda il pancreas, a parte la diminuzione della secrezione del succo pancreatico, con diminuzione del contenuto in bicarbonati, vi è sicuramente una maggiore frequenza (3:1) ed una più precoce insorgenza (10 anni prima) del carcinoma pancreatico nei fumatori, rispetto ai non fumatori; in ordine decrescente di pericolosità, si considerano le sigarette, i sigari, la pipa. Le sostanze cancerogene possono arrivare al pancreas o per via ematica oppure, per reflusso diretto, dal duodeno nei dotti intrapancreatici, di bile contenente la quota di sostanze cancerogene eliminate dal fegato. Il reflusso duodeno-pancreatico della bile sarebbe favorito dalla diminuzione del volume del succo pancreatico, quindi della sua pressione all'interno dei dotti intrapancreatici.

Apparato endocrino. Se il fumo abbia o non un effetto dannoso sulla funzionalità delle ghiandole endocrine è ancora da appurare con certezza. Finora, delle sostanze presenti nel fumo, soltanto la nicotina si è dimostrata capace, in esperimenti sull'animale, di indurre turbe della funzionalità di alcune ghiandole endocrine. Tuttavia, questo non è sufficiente per trarre conclusioni sicure, tanto meno per trasferire sull'uomo i risultati osservati nell'animale, anche perchè la regolazione funzionale di alcune ghiandole endocrine è differente nell'uomo e nell'animale (SANDBERG e coll., 1973; PING LUNG CHANG e coll., 1973; Kato e coll., 1974): per es., nel ratto la nicotina ha un'azione inibitrice della secrezione dell'STH mentre nell'uomo ha azione opposta. Senza contare che le azioni farmacodinamiche della nicotina, oltreché essere complesse per la molteplicità delle strutture su cui essa agisce, direttamente od indirettamente, sono anche di segno opposto a seconda che si tratti di piccole o di grandi dosi (BACQ e coll., 1954; GOODMAN e GILMAN, 1975).

Nemmeno si è certi, se esista veramente una patologia endocrina da fumo, la causa della scarsità dei rilievi epidemiologici es-

sendo probabilmente legata al fatto che, in realtà, non esistono quadri clinici tali da far pensare ad un sicuro rapporto di causa ed effetto con il fumo. Qualcosa, tuttavia, si è osservato nel sesso femminile: nelle donne fumatrici sono più frequenti, rispetto alle non fumatrici, l'amenorrea secondaria (PETTERSON e coll., 1973), la menopausa precoce (LINDQUIST e BENGTTSSON, 1979) e l'osteoporosi nel periodo post-climaterico (DANIELL, 1972 e 1976). Ma, tali rilievi potrebbero, almeno per le prime due, essere legati al fatto che le fumatrici, più delle non fumatrici, ricorrono anche ai contraccettivi orali. Il meccanismo patogenetico dell'osteoporosi sarebbe il seguente: per la riduzione dell'ossigeno tissutale si ha un aumento della concentrazione dell'acido lattico ed una diminuzione del pH, condizioni che facilitano il riassorbimento della parte minerale del tessuto osseo.

Apparato urinario. Anche i tumori della vescica colpiscono di più i fumatori, ed anche per loro vale ciò che si è detto per gli altri: cioè, che negli ultimi decenni vi è stata una maggiore incidenza in rapporto con l'aumento del numero sia dei fumatori, sia delle sigarette fumate, sia degli anni da che si fuma (WYNDER e STELLMAN, 1977).

Per i tumori della prostata, viceversa, non è stato osservato alcun incremento.

Lesioni oculari. Disturbi visivi di una certa gravità possono comparire nei forti, inveterati fumatori specialmente se, come spesso accade, all'intossicazione cronica tabagica si associa l'intossicazione alcoolica.

Tali disturbi visivi, che consistono essenzialmente in diminuzione dell'acutezza visiva, riduzione del campo visivo e turbe del senso cromatico, costituiscono quel quadro clinico, al quale si dà il nome di «ambliopia tabagica». Si tratta di una forma dal decorso molto lento, sicché, se si interviene tempestivamente con adeguate misure profilattiche, se ne può arrestare il decorso, evitando così l'instaurarsi di una grave compromissione dell'acutezza visiva, espressione di una neurite ottica retrobulbare (MIGLIOR e SPINELLI, 1982).

Talora ai disturbi visivi si associano i segni di una neurite periferica (DUKE-ELDER, 1971), specialmente se vi è anche intossica-

zione alcoolica, la quale ha sicuramente un ruolo determinante, sia nel favorire i disturbi da tabagismo, sia concorrendo, indirettamente, alla genesi della lesioni neuritiche (del nervo ottico e dei nervi periferici), attraverso gli squilibri metabolici ed i gravi deficit alimentari che, abitualmente, comportano sia l'una che l'altra intossicazione.

I «fumatori di seconda mano». Un altro problema riguarda i cosiddetti «fumatori di seconda mano» (*secondhand smokers*, nella terminologia degli Autori di lingua anglo-sassone). Questa felice espressione, che si riferisce a coloro che, per ragioni di lavoro, sono costretti ad inalare dall'ambiente il fumo degli altri, fu coniata negli anni 40 dal Prof. Cesare Frugoni, Clinico Medico di Roma, il quale, da quel grande medico che era, aveva identificato, in seno alla sua eccezionale casistica e nel gruppo dei soggetti affetti da tumore polmonare, ma non fumatori, un certo numero di persone che, per ragioni di lavoro, avevano vissuto per anni e per almeno sei ore al giorno in ambienti inquinati dal fumo dei colleghi di stanza. È quello che succede ancora oggi, anche se, qualcuno potrebbe osservare, si è enormemente ridotto il numero di coloro che, negli uffici pubblici, conservano l'abitudine di rimanere nel loro ufficio per sei ore filate.

Si tratta di un fatto non soltanto fastidioso, ma anche pericoloso per la salute, poiché l'inalazione continua di fumo dall'aria dell'ambiente può essa stessa, a lungo andare, provocare danni. Naturalmente, poiché in tal caso la concentrazione delle sostanze tossiche inalate è minore, i danni saranno minori, compariranno a più lunga scadenza, colpiranno un minor numero di organi ed apparati, prevarrà su tutto la broncopatia cronica, non vi sarà il danno legato all'alta temperatura del fumo aspirato direttamente dalla sigaretta.

Le leggi contro il fumo emanate nei vari Paesi del mondo mirano, in realtà, non tanto a proibire ai fumatori di fumare, quanto a proteggere i non fumatori dal danno da fumo inalato per colpa degli altri. Che poi tali leggi siano quasi del tutto disattese, dimostra semplicemente quanto stia veramente a cuore la salute pubblica, particolarmente agli uomini che hanno nelle loro mani il governo della Sanità.

Un «fumatore di seconda mano» estremamente danneggiato,

anche perchè assolutamente indifeso ed incapace di protestare, è il feto durante la gravidanza di donna fumatrice. Né si può dire che il suo «calvario» finisca dopo il parto, chè, anzi, generalmente diviene piú duro, perchè a quello della madre si aggiunge quello del padre, sicché il neonato continua a vivere in un ambiente eternamente inquinato dal fumo.

I danni indotti dal fumo e le conseguenze sul decorso e l'esito della gravidanza di donna fumatrice sono ben noti e periodicamente vengono ribaditi da ricerche epidemiologiche di sempre piú vasta portata (H.E.W. b 1979), le cui conclusioni e raccomandazioni restano, però, lettera morta.

Anche da esperimenti condotti nell'animale sull'azione tossica della nicotina (SUZUKY e coll., 1974 e 1980) e del monossido di carbonio (LONGO, 1976 e 1977) si è avuta la conferma del meccanismo con il quale viene danneggiato il feto durante il suo sviluppo nella vita intrauterina.

Esso viene danneggiato essenzialmente per la diminuzione dell'ossigenazione dei suoi tessuti che si realizza con due meccanismi:

- 1) diminuzione del flusso ematico utero-placento-fetale per l'azione vasocostrittrice della nicotina (CLOEREN e coll., 1974; RASMUSSEN, 1977; NAEYE, 1978);
- 2) diminuzione della pO_2 , aumento della pCO_2 e diminuzione del pH, per la presenza nel sangue fetale di un'elevata quota di emoglobina funzionalmente bloccata dal legame stabile (fino a 48 ore) con il monossido di carbonio, il che comporta una cospicua concentrazione di HbCO (uguale a quella del sangue materno).

Nessuna meraviglia, pertanto, se l'elenco delle conseguenze è piuttosto lungo: tachicardia fetale e diminuita capacità di variazioni fisiologiche della frequenza cardiaca fetale (CLOEREN e coll., 1974; PHELAN, 1980); diminuzione dell'attività motoria fetale, anche dei movimenti respiratori fetali, registrati con gli ultrasuoni (MANNING e FEYERABEND, 1976; GENNSER e coll., 1975); basso peso fetale alla nascita (o per parto prematuro o per ritardato accrescimento intrauterino); aumento del rapporto peso placentare/peso fetale; aumento dell'abortività; aumento dei parti prematuri; aumento delle malformazioni fetali; alterato sviluppo post-natale; aumento della mortalità perinatale.

PROFILASSI

Esiste la possibilità di evitare i danni da fumo? Certamente. Basta smettere di fumare o, meglio, non cominciare affatto, il che deve essere detto soprattutto per i ragazzi.

Naturalmente, sono stati fatti studi e tentativi per produrre sigarette meno dannose, specialmente per quanto riguarda il contenuto in sostanze catramose, anche se non soltanto da queste è necessario difendersi: per es., per quanto concerne l'insorgenza di vasculopatie, sono più dannosi la nicotina ed il monossido di carbonio. Ed allora, oltreché sigarette a basso contenuto sia di catrame (al di sotto di 16 mg/sigaretta) sia di nicotina (al di sotto di 1 mg/sigaretta), sono state prodotte le sigarette con filtro.

Ma, il filtro blocca soltanto sostanze catramose e non anche il CO, per cui è successo che, con l'avvento delle sigarette con filtro, si è avuta una maggiore incidenza dei danni da CO, poiché i fumatori, ritenendosi in parte al sicuro dai danni da sostanze catramose, hanno aumentato il numero delle sigarette. Allora, si è pensato che sarebbe stato utile produrre filtri e sigarette con carta più porosa, per favorire la dispersione del CO. Sicché, oggi si producono tre tipi di sigarette: *piene* (ma a più basso contenuto di nicotina e di catrame), *con filtro e ventilate!* Come si vede, autentiche acrobazie per proteggere i fumatori contro la loro stessa volontà. Ad ogni modo, non c'è dubbio che con tali precauzioni, a parità di sigarette fumate, i danni sono stati progressivamente minori.

Tuttavia, non si può dire che si tratti di sigarette ideali. La sigaretta ideale non esiste. L'ideale sarebbe che l'uomo smettesse di fumare e lo facesse per un semplice atto di volontà, senza ricorrere a promesse o riti particolari.

Ma, non c'è da farsi illusioni. Ormai, dopo secoli di esperienza è evidente che a nulla servono gli articoli, le conferenze e le raccomandazioni degli specialisti. Di più, il fumatore è insensibile perfino ai patetici appelli, che alcuni medici con la testa sulle spalle, fanno loro in nome dei loro stessi figli, che potrebbero rimanere presto orfani.

È convinzione di molti, e noi tra questi, che il fumatore può smettere di fumare soltanto per paura. Per cui, ci sarebbe un modo molto convincente per farlo desistere, prima che sia troppo tardi: accompagnarlo, in una sorta di «visita guidata», per le cor-

sie di qualche ospedale, per fargli constatare personalmente in quali condizioni pietose si riducono a vivere, spesso in età ancor giovane, soggetti pneumectomizzati o laringectomizzati o broncopatici cronici con enfisema polmonare ed insufficienza respiratoria o, peggio, cardiorespiratoria. Poiché, è inutile e dannoso fare finta di niente o, peggio, addolcire la pillola, ponendo enfaticamente l'accento sui «miracoli» della terapia riabilitativa. Un professore di scuola o un avvocato o chiunque sia stato laringectomizzato è, professionalmente, un uomo finito. Per non parlare dei tempi di sopravvivenza che, in particolare per gli pneumectomizzati, non sono certo tali da suscitare grandi entusiasmi.

Vi è, infine, da aggiungere una considerazione sul singolare modo di intervenire dello Stato e, per esso, dei suoi rappresentanti centrali e periferici (regionali, provinciali o comunali che siano). Che significato ha una legge, se non la si fa rispettare? Anche con l'esempio, certamente. È sotto gli occhi di mezza Italia, ogni giorno, lo spettacolo stucchevole di uomini pubblici, politici e sindacalisti, i quali, armati di sigari e pipe, si riuniscono in sedute-fiume per discutere del più o del meno in autentiche camere a gas. Non è proibito fumare nei locali pubblici? E, tanto per fare un esempio, un cosiddetto incontro Governo-Sindacati non è forse una riunione pubblica in un luogo chiuso? Chi presiede queste riunioni dovrebbe, secondo l'articolo 7 della legge 11 novembre 1975, n. 584, multare di 10.000 lire tutti coloro che fumano ed automultarsi di 100.000 lire, per non aver fatto rispettare il divieto di fumare. Per non parlare dello splendido spettacolo di educazione sanitaria dato dinnanzi a milioni di telespettatori.

Lo Stato, in realtà, chiude un occhio, esultando al pensiero di ciò che ricava con le imposte sui prodotti del tabacco. Ed, invece, si potrebbe affermare che è cieco da entrambi, dato che le spese per l'assistenza sanitaria di tutti coloro che sono affetti da patologia da fumo sono di gran lunga superiori. Ma, lo Stato è un pessimo amministratore di sé stesso. Ed anche questa non è una novità.

RIASSUNTO

L'argomento dell'articolo è stato oggetto di una conferenza tenuta nella Scuola Media di Arzachena (Sardegna) nell'ambito di un programma di Educazione Sanitaria.

Dopo una breve introduzione ed alcuni cenni storici, l'Autore illustra la composizione del fumo di tabacco, le sostanze alle quali è stata riconosciuta sicura azione biologica, i danni da esse prodotti ed il loro meccanismo di azione. Particolare rilievo è dato ai danni subiti dall'apparato cardiovascolare ed ai sicuri rapporti tra fumo e neoplasie, non soltanto quelle dell'apparato respiratorio, dato che tra le sostanze presenti nel fumo molte hanno azione mutagena e cancerogena. Un capitolo a parte è dedicato ai cosiddetti «fumatori di seconda mano» (*secondhand smokers*), tra i quali il più danneggiato è certamente il feto durante la gravidanza di donna fumatrice.

Per quanto riguarda la profilassi dei danni da fumo, l'Autore ricorda, tra l'altro, che sono state prodotte sigarette meno dannose (con filtro e ventilate), ma non per questo tali da potersi considerare sigarette ideali. Infine, l'Autore manifesta un certo scetticismo sulla reale utilità di articoli di propaganda, conferenze ed, in genere, iniziative di educazione sanitaria contro il fumo, essendo probabilmente più utile fare rispettare rigorosamente la legge esistente, il che servirebbe almeno a proteggere i non fumatori dal danno causato dal fumo degli altri.

PAROLE CHIAVE: Fumo, Danni, Profilassi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- ASMUSSEN I., 1977 - Ultrastructure of the human placenta at term. Observations on placenta from newborn of smoking and non-smoking mother. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, **56**: 119.
- AVOGARO P., 1982 - Atti del XVIII Congr. Naz. Soc. It. Studio Metabolismo Normale e Patologico: «Aspetti metabolici delle malattie da fumo di sigaretta». *Min. Med.*, **73**: 2391.
- BACO Z.Q. e coll., 1954 - *Pharmacodynamie biochimique*, Ed. Masson. Paris.
- BENEDICENTI A., 1939 - *Malati, medici, farmacisti*, Ed. Hoepli, Milano.
- BURCH P.R.G., 1980 - Smoking and coronary disease. *Am. Heart J.*, **100**: 421.
- CLOEREN S.E., LIPPERT T.H., FRIDRICH R., 1974 - The influence of cigarette smoking on fetal heart rate and utero-placental blood volume. *Archiv. Gynaecologiae*, **216**: 15.
- COMMIS B.T., COOPER R.L., LINDSEY A.J., 1954 - Polycyclic hydrocarbons in cigarette smoke. *Brit. J. Cancer*, **8**: 296.
- CUCKLE H.S., 1982 - Atti del XVIII Congr. Naz. Soc. It. Studio Metabolismo Normale e Patologico: «Aspetti metabolici delle malattie da fumo di sigaretta». *Min. Med.*, **73**: 2397.
- DANIELL H.W., 1972 - Osteoporosis and smoking. *J. Amer. Med. Ass.*, **221**: 509.
- DANIELL H.W., 1976 - Osteoporosis of the slender smokers vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to post-menopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch. Intern. Med.*, **136**: 298.
- DE MURO P., 1972 - *La leggenda di Faust*: 1- 65. Rizzoli, Milano.
- DIOGUARDI N., 1982 - Atti del XVIII Congr. Naz. Soc. It. Studio Metabolismo Normale e Patologico: «Aspetti metabolici delle malattie da fumo di sigaretta». *Min. Med.*, **73**: 2331.
- DOLL R., HILL A.B., 1950 - Smoking and carcinoma of lung: preliminary report. *Brit. Med. J.*, **2**: 739.
- DOLL R., AVERY JONES F., PYGOTT F., 1958 - Effect of smoking on the production and maintenance of gastric and duodenal ulcers. *Lancet*, **1**: 657.
- DOLL R., PETO R., 1976 - Mortality in relation to smoking: twenty years observations in male british doctors. *Brit. Med. J.*, **2**: 1525.
- DUKE-ELDER S., 1971 - *System of Ophthalmology in Neurophthalmology*, **12**: 1-145, Kimpton, London.
- FREEDMAN S., FLETCHER C.M., 1976 - Changes of smoking habits and cough in man smoking cigarettes with 30% NMS tobacco substitute. *Brit. Med. J.*, **1**: 1427.

- GENNSER G., MARSAL K., BRANTMARK B., 1975 - Maternal smoking and fetal breathing movements. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **123**: 861.
- GOODMAN L.S., GILMAN A., 1975 - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McMillan Publishing Co., New York.
- H.E.W., 1979 - «*Smoking and Health*». A report of the Surgeon General, U.S., Dept. of Health, Education and Welfare, HEW publication n.79-50066, Washington D.C.
- H.E.W. b, 1979 - «*Pregnancy and infant health*». A report of the Surgeon General. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Washington D.C.
- HOFFMAN D., ADAMS J.D., BRUNNEMANN K.D., HECHT S.S., 1979 - Assesment of tobaccospecific N-nitrosamines in tobacco products. *Cancer Res.*, **39**: 2505.
- KATO J., CHIHARA K., OHGO S., IMURA H., 1974 - Effect of nicotine on the secretion of growth hormone and prolactin in rats. *Neuroendocrinology*, **16**: 237.
- LEVIN M.L., e coll., 1950 - Cancer and tobacco smoking. A preliminary report. *J. Amer. Med. Assoc.*, **143**: 336.
- LINDQUIST O., BENGTTSSON C., 1979 - Menopausal age in relation to smoking. *ACTA MED. SCAND.*, **205**: 73.
- LONGO L.D., 1976 - Carbon monoxide: effects on oxigenation of the fetus in utero. *Science*, **194**: 523.
- LONGO L.D., 1977 - Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep. *Amer. J. Physiol.*, **232**: 324.
- MALESCI A., BONATO C., 1982 - Atti del XVIII Cngr. Naz. Soc. It. Studio Metabolismo Normale e Patologico: «Aspetti metabolici delle malattie da fumo di sigaretta». *Min. Med.*, **73**: 2345.
- MANNING F.A., FEYERABEND C., 1976 - Cigarette smoking and fetal breathing movements. *Brit. J. Obstet. Gynec.*, **83**: 262.
- MIGLIOR M., SPINELLI D., 1982 - Atti del XVIII Congr. Naz. Soc. It. Studio Metabolismo Normale e Patologico: «Aspetti metabolitici delle malattie da fumo di sigaretta». *Min. Med.*, **73**: 2333.
- MONSON R.R., 1970 - Cigarette smoking and body form in peptic ulcer. *Gastroenterology*, **58**: 337.
- MURTHY S.N.S., DINOSO V.P., CLEARFIELD H.R., CHEY W.Y., 1978 - Serial pH changes in the duodenal bulb during smoking. *Gastroenterology*, **75**: 1.
- NAEYE R.L., 1978 - Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and placenta. *Brit. J. Obstet. Gynec.*, **85**: 732.
- PHELAN J., 1980 - Diminished fetal reactivity with smoking. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **136**: 230.
- PETTERSON F., FRIES H., NILLIUS S.J., 1973 - Epidemiology of secondary amenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **117**: 80.
- PING LUNG CHANG, BHAGAT B., TAYLOR J.T., 1973 - Effect of chronic administration of nicotine on acetylcholinesterase activity in the hypothalamus and medulla oblongate of the rat brain, on ultrastructural study. *Brain Res.*, **54**: 75.
- ROGERS W.R., BASS R.L., JOHNSON D.E., KRUSKI A.W., McMAHAN C.A., MONTIEL M.M., MOTT G.E., WILBUR R.L., MCGILL H.C.Jr, (cit. da Avogaro P.): *Atherosclerosis: related responses to cigarette smoking in the baboon*.
- SANDBERG H., ROMAN L., ZADVODNICK J., KUPERS H., 1973 - The effect of smoking on serum somatotropin, immunoreactive insulin and blood glucose level of young adult males. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **184**: 787.
- SELTZER C.C., 1980 - Smoking and coronary heart disease: what are we to believe? *Am. Heart J.*, **100**: 275.
- SUZUKY K., HORIGUCHI T., COMAS-URRUTIA A.C., MULLER-HEUBACH E., MORISHIMA H.O. ADAMSONS K., 1974 - Placental transfer and distribution of nicotine in the pregnant rhesus monkey. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **119**: 253.
- SUZUKY K., MINEL L., JOHNSON E., 1980 - Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **136**: 1009.
- VALENZUELA J.E., DEFILLIPPI C., CSENDES A., 1976 - Manometric studies on the human pyloric sphincter. *Gastroenterology*, **70**: 481.

- VAN DUUREN B.L., 1958 - Identification of some polynuclear aromatic hydrocarbons in cigarette smoke condensate. *J. Natl. Cancer Inst.*, **21**: 14.
- WEISBURGER J.H., COHEN L.A., WYNDER E.L., 1977 - *Origin of human cancer* H.H. Hiatt et al. (eds.), Cold Spring Harbor Lab.
- WINDER E.L., GRAHAM E.A., 1950 - Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. *J. Amer. Med. Assoc.*, **143**: 329.
- WINDER E.L., STELLMAN S.D., 1977 - Comparative epidemiology of tobacco-related cancers. *Cancer Res.*, **37**: 4068.