



Correlazioni tra salute orale e fumo

A cura della dr.ssa Anna Antonacci

Il fumo uccide davvero?

Un po' di dati...

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il fumo di tabacco rappresenta la seconda causa di morte nel mondo e la principale causa di morte evitabile. L'abitudine al fumo di tabacco (tabagismo) rappresenta uno dei maggiori problemi di sanità pubblica, a tutti gli effetti una epidemia. Dei decessi registrati, più di 7 milioni derivano dal consumo diretto del tabacco, mentre circa 1,2 milioni sono il risultato dell'esposizione al fumo passivo dei non fumatori.

Negli ultimi anni, oltre alla tossicità diretta del fumo e a quella del fumo passivo o second hand smoke (SHS), si sta valutando con sempre maggiore attenzione la tossicità rappresentata dal cosiddetto third hand smoke (THS). Questo è costituito dalle molecole chimiche che per molto tempo permangono, reagiscono o vengono risospese nell'atmosfera dopo che un fumatore ha lasciato l'ambiente (anche all'aperto). Numerosi sono i dati scientifici che assegnano al THS un ruolo significativo nel promuovere alterazioni dello stato di salute nei non fumatori.

Si stima che nel XXI secolo il tabagismo avrà causato fino a un miliardo di morti.

Il dati ISTAT aggiornati al 2020 mostrano che in Italia i fumatori, nella popolazione dai 14 anni in su, sono quasi 10 milioni. La prevalenza è scesa per la prima volta sotto il 19% ed è pari al 18,4%. Infatti, nel triennio 2017-2019 la percentuale di fumatori nel nostro paese sfiorava il 23%. Il fumo, oggi, è diffuso prevalentemente nella fascia di età che va tra i 20 e i 44 anni.

Al fumo di tabacco vengono attribuiti, nel nostro Paese, oltre 93 mila morti l'anno; l'età media di oltre il 25% di questi decessi è compresa tra i 35 ed i 65 anni.

Il carcinoma polmonare, una delle principali patologie fumo-correlate, nel nostro Paese mostra un calo di mortalità e incidenza tra gli uomini e un aumento tra le donne, per le quali questa patologia ha superato il tumore allo stomaco, divenendo la terza causa di morte per neoplasia, dopo il tumore al seno e al colon-retto.

Ogni sigaretta sprigiona per effetto della combustione, più di 4000 sostanze chimiche. Una delle più pericolose è il catrame, che contiene sia sostanze cancerogene che si depositano nel polmone e nelle vie respiratorie, sia sostanze irritanti che favoriscono infezioni, bronchite cronica ed enfisema. Altrettanto dannosa, la nicotina, l'ormai noto alcaloide in grado di influenzare il sistema cardiovascolare e nervoso e indurre dipendenza¹.

A che età iniziano i danni da fumo?

I danni del consumo di sigarette si manifestano già durante il periodo gestazionale, nel caso in cui la madre continui a fumare o sia vittima del fumo passivo.

Molti studi hanno dimostrato che il consumo di tabacco durante la gravidanza sia una delle cause di aborto spontaneo, di parto prematuro, aumento della mortalità e morbilità perinatale e infantile, aumentato rischio di sindrome di morte improvvisa del lattante, di basso peso alla nascita, di sindrome di astinenza neonatale da nicotina. A lungo termine si possono aggiungere problemi comportamentali, deficit neuro-cognitivi, aterosclerosi preclinica, ridotta funzionalità polmonare, asma, bronchiolite e cancro. Le madri che fumano, rispetto alle non fumatrici, producono meno latte, di minore qualità e per un periodo più breve. Il momento dell'arrivo di un bambino può essere, quindi, un'opportunità per tutta la famiglia di migliorare la qualità della propria vita².



Perché gli adolescenti iniziano a fumare?

Le motivazioni che spingono i giovani a fumare dipendono da un processo multifattoriale complesso, come fattori di rischio ambientali (accessibilità ai prodotti a base di tabacco, accettazione del tabacco nel contesto sociale di vita, disagio familiare), socio demografici (basso livello socio-economico) e comportamentali-individuali (basso livello di scolarità, scarse capacità nel resistere all'influenza sociale, basso livello di autostima e di auto efficacia).

Si è inoltre osservato che una maggiore dipendenza del genitore e una più duratura esposizione al fumo passivo da parte dei figli, può favorire una maggiore propensione al fumo e un elevato rischio di insuccesso nella cessazione dell'abitudine da parte dei figli. Ricerche suggeriscono che gli adolescenti i cui genitori smettono di fumare hanno una maggiore probabilità di smettere a loro volta e/o meno probabilità di iniziare tale abitudine voluttuaria³.

Fumare fa male sempre, ancor più ai tempi di COVID-19

Il fumo durante il lockdown...

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), durante il suo convegno annuale, ha riportato che, durante il lockdown, sono diminuiti i fumatori di sigarette tradizionali ma sono aumentati i consumatori di tabacco riscaldato e sigaretta elettronica (e-cig). Alto il numero di chi li ha provati per la prima volta proprio durante questo periodo. Tra i fumatori di sigarette tradizionali chi non è riuscito a smettere ha aumentato il numero di sigarette quotidianamente fumate.

Secondo l'OMS, i fumatori sono probabilmente più vulnerabili al COVID-19 in quanto l'atto del fumo fa sì che le dita (ed eventualmente le sigarette contaminate) vengano a contatto con le labbra, aumentando la possibilità di trasmissione del virus SARS-CoV-2 dalla mano alla bocca. Anche altri prodotti da fumo, come le pipe ad acqua che spesso comportano la condivisione di bocchagli e tubi flessibili facilitano la trasmissione della COVID-19.

Dati, preliminari e limitati, riportati dalla letteratura scientifica internazionale relativa al COVID-19 suggeriscono la probabilità che l'abitudine al fumo possa essere associata a una maggiore gravità del quadro clinico della malattia.

Secondo alcuni studi, i fumatori positivi all'infezione da SARS-CoV-2 al momento del ricovero presentano generalmente una situazione clinica più grave dei non fumatori e maggiore probabilità di aver bisogno della terapia intensiva e di ventilazione meccanica. Questo anche perché il fumatore (o ex fumatore) può aver già sviluppato una malattia polmonare o avere una ridotta capacità polmonare.

In generale, tutte le condizioni che aumentano il fabbisogno di ossigeno o riducono la capacità dell'organismo di utilizzarlo correttamente possono portare i pazienti a un maggiore rischio di gravi patologie dell'apparato respiratorio come la polmonite.

Interrompere il consumo di qualsiasi prodotto del tabacco è perciò oggi ancor più importante. Non è mai facile affrontare un percorso di cessazione, ancor più in una situazione di emergenza come quella che stiamo vivendo, dove i grandi cambiamenti nelle abitudini della vita quotidiana, possono generare stress e ansia, costringendo le persone a una permanenza forzata in casa, a volte in solitudine. Ma non bisogna dimenticare che gli interventi per smettere di fumare possono portare a significativi benefici sulla salute anche a breve termine.

L'ISS, basandosi sui recenti dati relativi ai pazienti infettati dal nuovo coronavirus in Cina, ha colto l'occasione per sensibilizzare la popolazione ai danni correlati e determinati dal fumo.

Roberta Pacifici, direttore del Centro nazionale Dipendenze e Doping dell'ISS ha dichiarato che “un terzo dei fumatori positivi al Covid-19 presentava all'atto del ricovero una situazione clinica più grave dei non fumatori e per loro il rischio di aver bisogno di terapia intensiva e ventilazione meccanica è più che doppio”.

È noto che l'infezione da coronavirus stia colpendo più gli uomini delle donne in tutto il mondo ed è possibile che l'essere fumatore favorisca la maggior letalità negli uomini. In Cina, infatti, il 50% degli uomini fuma rispetto al 3% delle donne e gli uomini muoiono in proporzione maggiore delle donne¹.

Il fumo nuoce alla salute orale?

TOLUENE
Solvente industriale

ACETONE
Solvente nelle lacche per le unghie

FOSFORO
Elemento per veleno anti-ratti

METANOLO
Carbante per ratti

CATRAME
Danneggia le ciglia vibratili polmonari

MONOSSIDO DI CARBONIO
Gas tossico che riduce la capacità di assorbimento dell'ossigeno nel sangue

NAFTALINA
Gas anti-formiche

NICOTINA
Responsabile della dipendenza da tabacco

CADMIO
Utilizzato nelle batterie

FORMALDEIDE
Utilizzata per inibire le muffe

CLORURO DI VINILE
Utilizzato nelle materie plastiche

PIOMBO
Metallo pesante velenoso per l'organismo umano

ACIDO CIANIDRICO
Impiegato nelle ceneri a getti

PIRENE
Sostanza nociva e cancerogena per l'uomo

AMMONIACA
Detergente, utilizzato per aumentare l'effetto della nicotina

LACCA
Vernici decorative

TREMENTINA
Diluente per le vernici sintetiche

ARSENICO
Elemento per veleno anti-formiche

XILENE
Idrocarburo cancerogeno

BUTANO
Gas da campeggio

POLLONIO 210
Elemento radioattivo

DDT
Insetticida

BENZOPIRENE
Idrocarburo inquinante cancerogeno

FENOLO
Sostanza nociva al sistema circolatorio, respiratorio e digerente

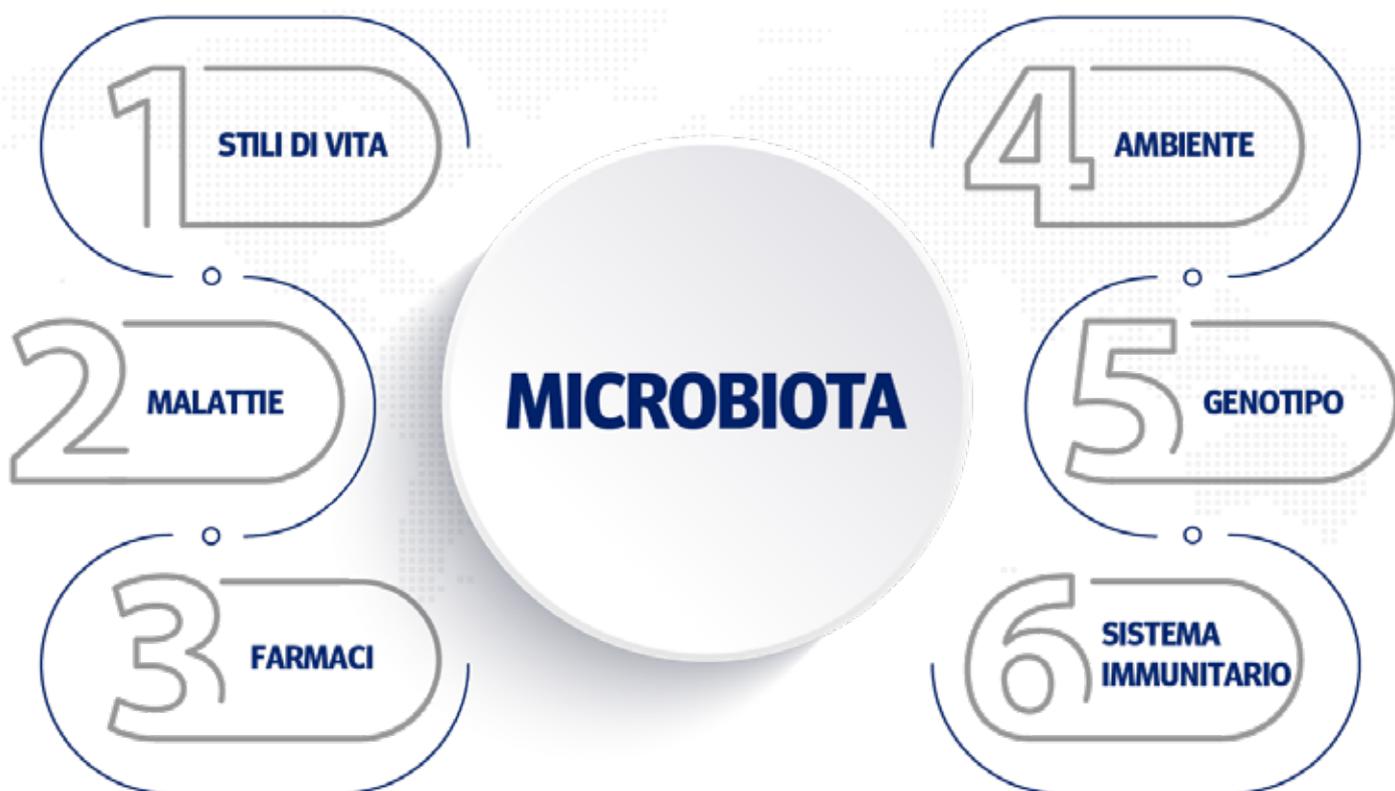
Un viaggio deleterio nel nostro organismo...

La prima tappa del fumo all'interno del nostro organismo è proprio la bocca, dalla quale arriva in tutti i distretti corporei (arterie, cuore, polmoni, pelle etc.) con effetti deleteri dovuti alle 4000 sostanze dannose contenute nelle sigarette.

Alla base il microbiota

Si definisce microbiota l'insieme dei microrganismi che "convivono" con l'organismo umano in condizioni di normale funzionamento del sistema immunitario, colonizzandone specifici habitat, come la cavità orale. È stato ipotizzato che l'eterogeneità del microbiota corrisponda ad una maggiore stabilità, che associata alla salute del soggetto, contrasta le perturbazioni provenienti dall'ambiente esterno. Il microbiota può infatti, subire modifiche sostanziali nel corso della vita di un individuo, sia quantitative che qualitative, influenzate da stili di vita, esposizione a inquinanti ambientali e utilizzo di farmaci. Tra le abitudini comportamentali in grado di modificare il microbiota orale, il fumo svolge un ruolo determinante, modificando l'ecosistema e predisponendo il soggetto allo sviluppo di patologie. L'esposizione continua e prolungata al fumo sembra selezionare gruppi specifici di patogeni, sia batterici che fungini.

Studi recenti riportano che l'aumento della temperatura e la riduzione di ossigeno provocate dal tabacco, comportino una minore diversità del microbiota sottogengivale una maggiore colonizzazione di batteri parodontopatogeni⁴⁻⁵.



Fumo e parodontite

La malattia parodontale è una delle malattie più comuni del cavo orale che colpisce fino al 90% della popolazione mondiale. Il Workshop mondiale sulla Classificazione delle malattie e delle condizioni parodontali e peri-implantari, che ha avuto luogo a Chicago nel novembre 2017, organizzato dall'American Academy of Periodontology (AAP) e dall'European Federation of Periodontology (EFP), ha stabilito che il fumo insieme al diabete rientra tra i modificatori di grado della parodontite, con aumento del rischio di perdita di attacco da due a otto volte, rispetto ai pazienti non fumatori.

Per chiarirne meglio il meccanismo è essenziale valutare l'influenza del fumo sulla microflora sottogengivale, principale fattore eziologico della malattia.

L'associazione tra fumo e parodontite, risale in letteratura alla fine degli anni quaranta del secolo scorso e, in pochi decenni ha trovato conferma in studi epidemiologici di larga scala.



Il fumo aumenta la quantità di placca batterica o ne cambia la qualità?

Ricerche scientifiche mostrano risultati controversi nel determinare la presenza o l'assenza delle differenze indotte dal fumo nella prevalenza di alcuni patogeni parodontali, come quelli appartenenti al "complesso rosso". Tuttavia, in recenti studi sul microbiota sono stati dimostrati cambiamenti sostanziali nella microflora subgengivale dei fumatori, indipendentemente dalle loro condizioni parodontali (salute clinica, gengivite o parodontite).

La letteratura disponibile suggerisce che il fumo facilita l'acquisizione precoce e la colonizzazione dei patogeni parodontali, determinando una comunità microbica subgengivale "a rischio di danno" nel **parodonto sano**.

Nella **malattia parodontale**, la microflora sottogengivale dei fumatori è caratterizzata da una comunità arricchita di patogeni con resistenza maggiore rispetto a quella dei non fumatori, con incremento di difficoltà del trattamento. Cambiamenti biologici in agenti patogeni chiave, come il *Porphyromonas gingivalis*, insieme alla risposta immunitaria inefficace dell'ospite per la clearance, potrebbero contribuire alle alterazioni della microflora subgengivale nei fumatori.

Altri studi dimostrano che i fumatori presentano una maggiore percentuale di sedi con batteri parodonto-patogeni, rispetto ai non fumatori, localizzate in particolare sulle superfici palatali dei denti mascellari e sulle regioni incisive inferiori.

Non è invece, ancora chiara la correlazione tra fumo e carie dentale. La nicotina, infatti, aumenta l'aderenza dello *Streptococcus mutans*, principale batterio dell'insorgenza della carie, ma non sembra incrementarne la numerosità. L'aggiunta di zuccheri durante la lavorazione del tabacco, oltre a quelli già naturalmente presenti in esso, espone il fumatore ad un potenziale rischio aumentato di carie. Appare invece evidente la correlazione tra fumo e pigmentazione dentale che può riguardare anche i materiali da restauro conservativo o protesico.

The Impact of Smoking on Subgingival Microflora: From Periodontal - Health to Disease Review Front Microbiol .Yaling Jiang 1 2, Xuedong Zhou 1 2, Lei Cheng 1 2, Mingyun Li 1 2020 Jan 29;11:66. doi: 10.3389/fmicb.2020.00066. e Collection 2020.

Effetti sulla risposta dell'ospite

Il fumo esercita effetti importanti sul sistema immunitario e sulla reazione infiammatoria. Si verifica un innalzamento dei livelli di leucociti nella circolazione sistemica, mentre un numero inferiore di queste cellule migra all'interno del solco gengivale e della tasca parodontale. Studi in vitro hanno dimostrato che elevate concentrazioni di nicotina portano a fenomeni di alterazione della chemiotassi e della fagocitosi e un abbondante rilascio, da parte dei neutrofilii, di proteasi che partecipano in modo attivo e determinante ai processi di riassorbimento dell'osso parodontale.

Le principali alterazioni indotte dal fumo a carico dei tessuti parodontali – che spiegherebbero l'aumentata prevalenza di parodontopatia nei soggetti fumatori – sono:

- **Ridotta funzione dei neutrofilii**
- **Ridotta rivascolarizzazione dei tessuti**
- **Diminuzione della proliferazione dei linfociti e della produzione di IgG**
- **Diminuzione della proliferazione dei fibroblasti**
- **Rilascio alterato di citochine**
- **Riduzione della sintesi di collagene**

Nonostante la presenza di un significativo infiltrato di cellule infiammatorie all'interno del solco gengivale, il fumo provoca vasocostrizione e fibrosi microvascolare, effetti che mascherano i segni clinici di gengivite e parodontite, come il sanguinamento al sondaggio. Si verifica inoltre un'aumentata distruzione del tessuto parodontale che può essere correlata sia ad una ridotta capacità riparativa che a una minore perfusione ematica a livello del microcircolo vasale causata dalla vasocostrizione⁶.

Fumo e alitosi



La degradazione proteolitica di vari substrati contenenti zolfo o composti quali l'acido butirrico, l'acido propionico, la putrescina e la cadaverina è provocata da differenti microrganismi intra-orali, prevalentemente gram-negativi anaerobi. L'alitosi che ne deriva, riflette un impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, influenza la comunicazione interpersonale e può essere fonte di disagio personale e imbarazzo sociale. La prevalenza mondiale di alitosi è molto variabile. Valutando gruppi di campioni mediante misurazioni organolettiche e gascromatografiche, in letteratura sono riportati dati di prevalenza variabili tra il 2,4% e il 57,9%. Se si considera, invece, l'autopercezione di alitosi e la sensazione personale di cattivo odore orale, i dati di prevalenza riportati in letteratura variano tra il 22% e il 44,6%. Il fumo, come ampiamente dimostrato, è associato a una maggiore incidenza e progressione della malattia parodontale. Diversi studi hanno rilevato che i pazienti fumatori presentano più frequentemente alitosi e cattivo odore orale rispetto ai soggetti non fumatori a causa di una proporzione maggiore di tasche parodontali totali con alti livelli di zolfo⁷.

Il fumo non può quindi essere classificato come un'effettiva causa primaria di alitosi, ma può essere definito come una causa estrinseca indipendente. Gli effetti negativi del fumo sulla riduzione del flusso salivare con secchezza intra-orale, sulle alterazioni indotte a carico della flora batterica sottogengivale e sull'insorgenza e progressione della malattia parodontale possono essere considerate concause di alitosi⁸.

Fumo e gusto

Le sigarette uccidono i sapori non solo perché lasciano in bocca il gusto di tabacco ma perché fumare mette «fuori uso» le papille gustative. Lo dice uno studio pubblicato sulla rivista BioMed Central da Pavlidis Pavlos dell'Università Aristotele di Thessaloniki in Grecia, che ha dimostrato come i fumatori abbiano sulla lingua un minor numero di papille gustative rispetto a chi non fuma e, che quelle rimaste sono più piatte del normale.

Le evidenze dimostrano che:

- **La soglia di percezione del sapore è più alta nei fumatori e quindi sono meno sensibili ai sapori**
- **Sulla lingua dei fumatori ci sono meno papille gustative e quelle presenti sono di forma più appiattita.**



Fumo e ortodonzia

Diversi studi dimostrano che la nicotina ha effetti negativi sul normale rimaneggiamento osseo a causa di:

- Aumento dell'espressione genica di ciclo-ossigenasi 2 (COX-2), enzima principale deputato alla conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine, importanti fattori preposti al riassorbimento osseo
- Rilascio di prostaglandina E2 (PGE2) nei fibroblasti in modo dose dipendente.

Questo potrebbe spiegare come mai il movimento ortodontico sia più accelerato nei soggetti che fanno uso di nicotina. Il meccanismo sembra supportato anche dalla nicotina stessa che tende a far aumentare il numero e la funzione riassorbente degli osteoclasti. Inoltre, si è visto come i fibroblasti gengivali sottoposti a nicotina tendano alla vacuolizzazione, dilatazione mitocondriale, segni cellulari di necrosi e apoptosi¹⁰.

Fumo e cancro orale

Malgrado la scarsissima consapevolezza e sensibilizzazione della popolazione sul cancro orale, questa malattia è tutt'altro che rara¹¹. Stabilmente presente tra i primi tumori maligni del maschio, secondo una recente stima, nel 2012 ci sono stati nel mondo oltre 300.000 nuovi casi e più di 145.000 morti, dati che verosimilmente non sono cambiati in maniera sostanziale fino a oggi. In Italia, il rischio cumulativo per i tumori delle vie aeree digestive superiori, che comprendono il cancro della bocca, è nel maschio pari a 41. Questo significa che un maschio italiano ogni 42 riceverà nel corso della vita (0-84 anni) una diagnosi di questo tipo di cancro, che nei maschi tra i 50 e i 69 anni è addirittura al 5° posto per frequenza. Se si confrontano questi dati con quelli di malattie molto più note, risulta inspiegabile come oltre la metà di un gruppo di soggetti altamente scolarizzati non abbia mai sentito parlare di questa malattia.

L'incidenza del cancro orale è caratterizzata da un'alta variabilità geografica, principalmente legata, secondo l'OMS, ai diversi profili di rischio e alla disponibilità e accessibilità dei servizi di assistenza sanitaria. Pur tenendo conto di questa variabilità, è comunque accertato che è il tabacco il principale fattore di rischio a livello globale per il carcinoma squamocellulare, neoplasie che rappresenta la quasi totalità dei tumori maligni della bocca. Come affermato ancora una volta dall'OMS, il tabacco, fumato e non, è responsabile, insieme all'abuso di alcolici, di circa il 90% di tutti i tumori maligni della bocca.

Considerando, inoltre, che più si fuma e più si è a rischio, ci si chiede se esista un numero di sigarette al di sotto del quale il rischio è nullo: ovvero, **fumare poco, o pochissimo, è come non fumare?** La risposta ci arriva dagli studi di INHANCE, un consorzio internazionale di epidemiologi che mettendo insieme dati ottenuti da un numero molto elevato di casi, ha concluso come non esista un numero di sigarette innocuo, perché anche fumarne da una a tre al giorno può aumentare del 50% il rischio di cancro. Questo è vero soprattutto per chi fuma da tanto tempo.

Anche il fumo passivo è associato a un rischio significativo di ammalarsi di cancro della testa e del collo. Gli epidemiologi di INHANCE hanno dimostrato come individui che non hanno mai fumato, ma hanno passato almeno 15 anni in contatto con fumatori, a casa o al lavoro, hanno un rischio aumentato di ammalarsi. Questi dati nel loro insieme sembrano quindi

supportare che **l'esposizione di lunga durata al fumo sia un elemento fondamentale, indipendentemente dall'intensità della esposizione.** Naturalmente, non è solo il fumo di sigarette a essere nocivo per la salute della bocca; benché meno studiato a causa della minore diffusione e della frequente associazione con le sigarette, anche per il fumo di pipa e sigaro esistono prove epidemiologiche del suo ruolo nell'insorgenza di carcinoma orale. Pipa e sigaro sono, infatti, in grado, individualmente o insieme, di aumentarne significativamente il rischio nei soggetti che non hanno mai fumato sigarette, mentre non sembrano avere effetti aggiuntivi rilevanti su chi utilizza anche queste ultime.

Se il fumo è un importante fattore di rischio per l'insorgenza della malattia, è anche un fattore prognostico sfavorevole per chi, ammalato, si è sottoposto a trattamenti per guarirne. Infatti, un paziente che, nonostante si sia ammalato di cancro della bocca non abbia smesso di fumare, mostra una possibilità doppia che la malattia ritorni e cinque volte più alta di morire a causa del cancro¹¹.

Leucoplachia



Il termine leucoplachia si riferisce a una macchia bianca che non può essere caratterizzata clinicamente o istologicamente come nessun'altra patologia della mucosa orale; la lesione è appartenente, secondo la classificazione WHO 2007, ai "disordini potenzialmente maligni". Si distinguono clinicamente due tipi: la leucoplachia omogenea dove la lesione bianca è di aspetto uniforme, con superficie piana e regolare; la leucoplachia disomogenea dove la lesione è prevalentemente bianca o bianca e rossa (eritroleucoplachia) e mostra uno spessore irregolare, potendo alternare aree di spessore aumentato con aree di assottigliamento, in grado di dare alla zona interessata un aspetto clinico in cui coesistono porzioni verrucose o nodulari con altre di erosione. L'eritroplachia è una variante in cui il colore della lesione è prevalentemente rosso ed è considerata una delle più serie tra le condizioni potenzialmente maligne a causa del suo altissimo rischio di trasformazione maligna¹².

I fumatori, in particolare quelli detti “eversmoker” ossia con più di 100 sigarette all’anno fumate, rispetto ai soggetti che non hanno mai fumato, sembrano avere un rischio più del doppio di sviluppare un disordine potenzialmente maligno orale (Odds Ratio: 4,32, 95% CI: 1,99-9,38), a causa di un’alterazione degli strati superiori dell’epitelio provocati dal fumo. È stata evidenziata anche una relazione con la dose, il numero di anni da fumatore il numero di pacchetti consumati per anno. Tuttavia, anche se l’ipotesi di un legame fumo-leucoplachia sembra plausibile, la relazione causale tra tabacco e leucoplachia rimane principalmente deduttiva: scarse associazioni statisticamente significative sono state riscontrate a riguardo, da quando le pubblicazioni si sono focalizzate su vere e proprie analisi dei dati, piuttosto che sulla semplice descrizione degli stessi¹³.

Candidosi iperplastica

Per candidosi orale si intende un insieme di lesioni a carico delle mucose orali il cui agente eziologico sono i funghi del genere *Candida*, il più comune dei quali è la *C. Albicans*, un commensale del cavo orale presente in tutti gli individui, che vive in simbiosi con l’ospite e in equilibrio con gli altri microrganismi. In presenza di determinati fattori locali e/o sistemici – quali la secchezza orale, l’assunzione di terapie antibiotiche o qualsiasi fattore immunosoppressivo – il microrganismo può passare dallo stato di commensale a quello di patogeno, determinando l’insorgenza del quadro patologico. Nei forti fumatori, in particolare maschi di mezza età, gli episodi di candidosi possono persistere nel tempo e manifestarsi con un quadro caratteristico chiamato “candidosi cronica iperplastica”, anche riportata in letteratura con il termine di “leucoplachia associata a *Candida*”.

Classificazione delle forme cliniche di candidosi orale proposta Axell et al.

Forme acute

Pseudomembranosa
Eritematosa

Forme croniche

Iperplastica o
ipertrofica (simil-placca,
nodulare)
Eritematosa
Pseudomembranosa

Lesioni *Candida*-associate

Stomatite da protesi
Cheilite angolare
Glossite romboide
mediana

È dimostrato che il fumo di sigaretta, indurrebbe, attraverso il calore e l’azione tossica ed irritante dei suoi costituenti, un’alterazione localizzata dell’epitelio che ne faciliterebbe la colonizzazione da parte di *Candida*; inoltre, altererebbe il pH della saliva ed il suo potenziale di ossido-riduzione, oltre a deprimere l’attività fagocitaria dei PMN. Un’ipotesi alternativa è che il fumo di sigaretta contenga fattori nutrizionali per alcune *Candida* spp, *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. guilliermondi*. L’esortazione ad astenersi dal fumo è un aspetto particolarmente importante in questi pazienti, essendo questo un forte e indipendente fattore di rischio per il carcinoma squamocellulare orale¹⁴.

Stomatite nicotinic

La stomatite nicotinic è un quadro tipico dei soggetti fumatori di sigarette, pipa o sigaro, dovuta al danno diretto del fumo sulla mucosa del palato duro. Inizialmente si manifesta come un quadro eritematoso che cronicizza, diventando biancastro per effetto della cheratinizzazione della mucosa. Un'ulteriore modifica dell'aspetto clinico riguarda la comparsa di lesioni rosse puntiformi, circondate tipicamente da un orletto bianco, segno dell'inflammazone a carico degli sbocchi dei dotti escretori delle ghiandole salivari palatali. I pazienti che presentano stomatite nicotinic non sono a particolare rischio di sviluppare un carcinoma squamocellulare a livello palatale, ma rimangono a rischio per l'intero cavo orale, essendo il fumo primo fattore correlato.

Melanosi fumo-correlata

La forte abitudine al fumo di sigaretta provoca pigmentazioni dei tessuti dentali per il depositarsi sugli stessi dei prodotti di combustione del fumo. Anche i tessuti mucosi possono esserne, però, coinvolti. In quest'ultimo caso, si parla anche di melanosi da fumo. Essa è stata correlata a un'aumentata produzione di melanina da parte dei melanociti, quale reazione di difesa a un evento irritativo cronico rappresentato dagli agenti nocivi del tabacco, come la nicotina e il benzopirene, capaci anche, insieme al calore, di stimolare direttamente i melanociti a produrre più melanina. È stato stimato come la melanosi da fumo si presenti in circa il 20% dei soggetti fumatori, con intensità variabile a seconda della quantità (numero di sigarette fumate al giorno) e della durata dell'abitudine. È stato, inoltre, riportato come le aree di pigmentazione aumentino drammaticamente durante il primo anno di abitudine al fumo e alcuni studi suggeriscono come le donne ne siano più frequentemente affette, ipotizzando una predisposizione legata agli estrogeni. Le pigmentazioni da fumo appaiono diffuse, piane, a placca con margini sfumati e colorito grigio-marrone, localizzate soprattutto a livello delle mucose gengive, della mucosa labiale inferiore e della gengiva. Quest'ultimo quadro rientra, secondo l'ultima classificazione delle malattie parodontali, tra le condizioni gengivali non-placca correlate. Palato, margini linguali e pavimento orale sono altre sedi possibili¹⁵.

Il viaggio deleterio del fumo continua anche negli altri organi...

Apparato respiratorio.

Il fumo di sigaretta è la causa principale di BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva, una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da un'ostruzione irreversibile delle vie aeree, di entità variabile a seconda della gravità. La patologia è solitamente progressiva ed è associata a uno stato di infiammazione cronica del tessuto polmonare. La conseguenza a lungo termine è un vero e proprio rimodellamento dei bronchi, che provoca una riduzione consistente della capacità respiratoria che ne compromette pesantemente la qualità di vita. Il rischio di sviluppare questa forma di bronchite cronica è più alto in chi ha iniziato a fumare da giovanissimo, poiché

a questa età il tabacco interferisce con il corretto sviluppo polmonare. Il fumo, inoltre, peggiora i sintomi dell'asma, può provocare irritazione, aumento del muco ed enfisema polmonare, infezioni delle vie respiratorie. Il rischio di tumore è moltiplicato, nei fumatori il carcinoma polmonare ha una frequenza 20 volte superiore a quella riscontrata nei non fumatori¹⁶.

Apparato cardiovascolare.

Il fumo contribuisce all'aumento della pressione arteriosa, accelera l'aterosclerosi, ostacolando la circolazione del sangue nei vasi e aumentando il rischio di infarto e ictus.

Sono diversi i meccanismi che spiegano i danni vascolari del fumo. Le sostanze chimiche prodotte che sono in grado di promuovere un danno ossidativo, inducendo aterogenesi e trombogenesi, sono i radicali liberi e le specie reattive di ossigeno e nitrogeno. Va poi considerata l'esposizione al monossido di carbonio che può aumentare sino al 10% la carbossemoglobina circolante inducendo anemia funzionale. Tale ipossiemia aggrava preesistenti condizioni di angina pectoris e arteriopatia periferica accrescendo la viscosità del sangue attraverso l'aumento compensativo della massa delle cellule circolanti.

Nel fumo di tabacco sono altresì presenti alcuni metalli potenzialmente cardiotossici – come piombo, cadmio e arsenico – in grado di provocare fenomeni ossidativi delle proteine intracellulari. Il loro accumulo dapprima nel siero e, poi, nella parete aortica contribuisce al danno endoteliale. Particolare attenzione va posta alla nicotina. Questa componente del fumo, che ne induce la dipendenza, è sempre stata tradizionalmente legata a un incremento di alcuni parametri fisiologici (frequenza cardiaca, aumento pressorio, aggregazione piastrinica) che contribuiscono ai fenomeni di aterosclerosi¹⁶.

Malattie vascolari	Aterosclerosi accelerata Infarto miocardico acuto Angina Spasmi coronarici Ictus Aneurismi aortici Arteriopatia periferica ostruttiva
Aritmie cardiache	Morte cardiaca improvvisa Fibrillazione atriale Alterazioni a carico di defibrillatori impiantati
Malattie del miocardio	Peggioramento di insufficienza cardiaca Ipertensione
Altro	Ritardata guarigione di ferite Disfunzione erettile Disordini riproduttivi Degenerazione maculare (apparato visivo)



Danni specifici del fumo nelle donne.

Per il genere femminile è maggiore il rischio di tumori all'utero. Inoltre, la menopausa è anticipata ed è più alto il rischio di osteoporosi.



Altri danni del fumo.

Fumare riduce le prestazioni atletiche, aumenta lo stress ossidativo e l'incidenza di ulcere gastro-duodenali. Non vanno dimenticati la guarigione ritardata delle ferite chirurgiche a seguito di interventi, disfunzione erettile nell'uomo e degenerazioni maculari degli occhi. I responsabili di tali fenomeni sono i radicali liberi e le specie reattive di ossigeno e nitrogeno, accanto ad altri agenti tossici presenti nel fumo, quali gli idrocarburi policiclici e le aldeidi reattive (formaldeide, acroleina, acetaldeide).



Una particolare menzione va al **fumo passivo.**

Quest'ultimo è quello inalato involontariamente da coloro che vivono o lavorano a contatto con fumatori. Il fumo è uno dei più pericolosi **fattori inquinanti** in ambienti confinati e costituisce un rischio concreto per la salute dei non fumatori. A causa di una riduzione della funzionalità respiratoria, infatti, vi è il rischio concreto di tumore ai polmoni. Nei figli di fumatori si riscontra una più alta incidenza di bronchiti, polmoniti e crisi asmatiche.

Fumo e neoplasie

Sappiamo bene quanto il fumo di sigaretta sia strettamente correlato all'insorgenza di diversi tumori: 17 per la precisione e la sua modalità d'azione risulta aggiornata. Il mix di composti cancerogeni che si sprigiona dalle sigarette è in grado di modificare il DNA sia delle cellule con cui viene a contatto sia di quelle a distanza. Inizia così il processo di formazione del cancro.

La notizia emerge da uno studio pubblicato sulla rivista Science, che ha evidenziato come il consumo di venti sigarette al giorno sia alla base della genesi di 150 mutazioni annue. La correlazione è legata alla proporzionalità diretta tra numero di sigarette fumate nella vita e rischio di tumore. L'indagine genetica è stata condotta su oltre cinquemila cellule tumorali, prelevate sia pazienti fumatori che non fumatori. I ricercatori hanno identificato uno specifico tipo di danno al DNA nel genoma dei fumatori e contato quante mutazioni di questo genere fossero presenti nei vari tipi di tumore. Così è stato possibile rilevare l'effetto dannoso, diretto e indiretto, provocato dalle sostanze cancerogene sprigionate dal fumo di sigaretta, la cui «firma», consistente nel rimescolamento delle basi azotate che compongono il DNA, non è stata rilevata soltanto in cellule polmonari neoplastiche, ma anche in analoghe appartenenti a laringe, faringe, bocca, vescica e fegato. Il range delle mutazioni andava dalle 150 riscontrate in cellule polmonari colpite da un tumore alle sei riscontrate nelle cellule epatiche.

Secondo i ricercatori del Wellcome Trust Sanger Institute (Hinxton) e del Los Alamos National Laboratory (Los Alamos), il fumo agirebbe direttamente a livello del cavo orale e dei polmoni, mentre un meccanismo più complesso sarebbe alla base degli effetti a distanza, regolato dal precoce invecchiamento cellulare determinato dalle sostanze tossiche emesse col fumo di sigaretta. A breve distanza, invece, i composti mutageni altererebbero il DNA delle cellule con cui vengono a contatto secondo un modello predefinito. Fortunatamente, solo una parte ridotta di queste mutazioni darà origine a un processo tumorale. Ecco spiegato perché ci sono fumatori accaniti che nel corso della vita non sviluppano il cancro. È ormai chiaro, comunque, che la risposta dipende dall'entità della dose: più sigarette si fumano, maggiore è il rischio di ammalarsi di cancro. Non esiste una soglia di sicurezza sotto la quale il fumo non produca danni¹⁷.

Il fumo di sigaretta, come dichiarato OMS è considerato un fattore di rischio per 17 tumori. Al primo posto c'è il carcinoma polmonare. Le sostanze cancerogene contenute nel fumo stimolano anche in diversa misura i tumori del cavo orale e della gola, dell'esofago, del pancreas, del colon, della vescica, della prostata, del rene, del seno, delle ovaie e di alcune leucemie.

Un meccanismo chiave nello sviluppo dei tumori provocati dal fumo è il malfunzionamento del sistema di riparazione dei danni del DNA, che quando si duplica, è soggetto a una serie di errori indotti da fenomeni casuali. Per far fronte all'insorgenza di questo fenomeno, esiste un sistema che aggiusta i danni in maniera molto rapida ed efficace. Il fumo colpisce il sistema di riparazione dei danni del DNA, rendendolo inefficiente, permettendo così l'accumulo di danni crescenti al DNA e il conseguente sviluppo di mutazioni genetiche.

Numerose ricerche confrontano il DNA di soggetti fumatori con tumore al polmone, cavo orale, pancreas, rene, fegato, vescica con quelli di soggetti non fumatori. Dalle ricerche è emerso che l'insieme di alterazioni genetiche possono costituire una sorta di carta d'identità che contraddistingue un tipo di tumore rispetto agli altri¹⁸⁻¹⁹.

CORRELAZIONE FUMO CON ALTRI TUMORI MALIGNI

VESCICA nel 50% dei casi

ESOFAGO nel 35%

FEGATO nel 25%

STOMACO 21%

CERVICE UTERINA, OVAIE, COLON 13%

PANCREAS nel 13% dei casi

RENE nell'8% dei casi

La sigaretta elettronica è meno pericolosa della sigaretta di tabacco?

La sigaretta elettronica (spesso abbreviata in e-cig, dall'inglese) è un dispositivo che permette di inalare vapore, in genere aromatizzato, contenente quantità variabili di nicotina, che raggiunge l'apparato respiratorio senza la combustione del tabacco e i danni a essa correlati. Nei fumatori la pratica di aspirare dal cilindretto a forma di sigaretta - per la quale è stato coniato il neologismo "svapare" - fornisce non solo la nicotina di cui sente il bisogno l'organismo che ha sviluppato dipendenza, ma anche un'esperienza tattile, olfattiva e gustativa che richiama quella della sigaretta.

Le e-cig contengono una quantità variabile di nicotina (in genere, tra 6 e 24 mg), in una miscela composta da acqua, glicole propilenico, glicerolo ed altre sostanze, tra cui gli aromatizzanti. Alcuni modelli non contengono nicotina, ma solo un vapore aromatizzato.

Sul mercato ci sono numerosi dispositivi che hanno forme diverse, ma hanno in comune tre elementi: l'inalatore (la cosiddetta cartuccia, che contiene la sostanza liquida da nebulizzare), un atomizzatore (l'elemento che scalda e vaporizza il liquido), la batteria che alimenta l'atomizzatore. La quantità di nicotina assunta può essere regolata in base alle esigenze individuali.

“Svapare” è pericoloso?

Il vapore delle sigarette elettroniche sembra contenere sostanze meno dannose alla salute rispetto al fumo prodotto dalla combustione del tabacco.

La **sigaretta elettronica** può essere utile per controllare la dipendenza da nicotina dei fumatori, perché permette di evitare il catrame e i molti gas tossici contenuti nel fumo di pipa, sigari e sigarette, esponendo a rischi più limitati.

Non è ancora chiaro se sia efficace come strumento per smettere di fumare.

I non fumatori dovrebbero evitare le sigarette elettroniche, poiché la nicotina favorisce ipertensione e diabete (e nei giovani può interferire con lo sviluppo neurologico); inoltre le sostanze aromatizzanti - presenti anche nei prodotti senza nicotina - sono a rischio sospetto per la salute.

Diversi studi hanno segnalato che la vera problematica legata alle sigarette elettroniche sia relativa al **liquido contenuto nell'e-cig**. Al suo interno, infatti, sono contenute sostanze come il glicole propilenico implicato nell'irritazione del sistema respiratorio e degli occhi. Altre, invece, sono ampiamente riconosciute come **sostanze cancerogene**, tra queste l'acroleina e la **formaldeide** (che tuttavia ricordiamo essere presenti anche nelle normali sigarette e per di più in quantitativo maggiore)²⁰.

Anche sulla completa sicurezza delle sostanze usate per aromatizzare l'aerosol mancano certezze. Per esempio il diacetile, un aroma molto utilizzato fra l'altro nel burro, è sicuro quando viene ingerito ma è associato all'insorgenza di bronchiolite obliterante se viene inalato per lunghi periodi in alte concentrazioni.

Sono circa 7.000 i diversi composti aromatizzanti contenuti nelle sigarette elettroniche in vendita negli Stati Uniti, con caratteristiche biochimiche molto variabili. Alla luce dei test preliminari effettuati, i ricercatori concludono che questi composti "dovrebbero essere esaminati uno a uno in maniera approfondita per determinare la potenziale tossicità nel polmone o altrove". Tra i possibili pericoli associati all'uso delle sigarette elettroniche non va dimenticato quello legato all'intossicazione per contatto accidentale con il liquido a base di nicotina contenuto nelle cartucce, possibile se la sigaretta elettronica viene usata quando si è sdraiati²¹⁻²².

Strategie per smettere

Attualmente esistono diverse strategie che possono aiutare a smettere di fumare, partendo dalla forza di volontà fino ad arrivare alla terapia farmacologica, alle sigarette elettroniche, al sostegno psicologico, a corsi di autoipnosi e/o al supporto dei centri antifumo. Può essere di grande aiuto quantificare i soldi risparmiati immaginando eventuali alternative piacevoli (viaggi, nuovi acquisti) o pensare alle conseguenze negative sul proprio aspetto (dita gialle e maleodoranti, labbra secche), sulla salute orale (alitosi, ingiallimento denti, parodontite) e sulla salute sistemica (es. rischio infarto, tumori). Per uscirne è fondamentale mantenere alta la motivazione, concentrandosi sulla meta da raggiungere. Come iniziare? Stabilire una data precisa in cui smettere, aumentare l'attività motoria, adottare una dieta sana, distrarsi il più possibile iniziando magari un'attività piacevole o gratificante, mantenere la gestualità della sigaretta senza accenderla; possono essere alcuni consigli pratici ed efficaci per raggiungere l'obiettivo.

Nei primi quattro giorni dall'ultima sigaretta i sintomi dell'astinenza sono più intensi, tuttavia il desiderio impellente di fumare dura solo pochi minuti e si possono adottare diverse strategie per distrarsi. Evitare situazioni di stress e provare a dormire molto e bene, aiuta a ridurre lo stress. Importante, inoltre, allontanarsi da persone fumatrici soprattutto quando fumano o chiedere loro di fumare all'aperto e in momenti della giornata strettamente collegati al fumo abituarsi a risposte automatiche di rifiuto quando viene offerta una sigaretta.

Meglio smettere gradualmente o di colpo?

Da tempo, fumatori e scienziati si interrogano su quale sia la strategia migliore per smettere di fumare, se diminuire gradualmente la quota di tabacco, fino a liberarsene del tutto o troncargli del tutto con le sigarette, imparando da subito a gestire l'astinenza, magari con l'aiuto di gomme o cerotti alla nicotina²³.

Esempi di terapia sostitutiva nicotica



Cerotti transdermici



Gomme da masticare



Compresse da succhiare o sciogliere sotto la lingua



Inalatore

A rispondere alla domanda è uno studio del team di Nicola Lindson-Hawley della University of Oxford pubblicato su *Annals of Internal Medicine*, secondo cui la strategia migliore è quella di rinunciare al tabacco di colpo per riuscire con più probabilità a smettere di fumare.

“Il miglior consiglio sembra essere quello di scegliere un giorno e cessare completamente di fumare. Tuttavia, come è stato osservato, molte persone possono pensare di non essere capaci di smettere completamente. Per questi fumatori è comunque meglio tentare provando a diminuire gradualmente piuttosto che non far nulla. Un concreto supporto a sostegno della progressiva riduzione, in questa fase, può sicuramente aumentare le chances di successo”²⁴.

Il ruolo dell’igienista dentale nella prevenzione e nella gestione delle complicanze

Il supporto dell’igienista dentale inizia individuando gli effetti del fumo nel cavo orale, eliminando gli inestetismi che ne derivano, intercettando il rischio e gestendo le complicanze sia a livello dento-parodontale che delle mucose orali. Poiché il fumo non influenza solo l’insorgenza della patologia, ma anche l’esito della terapia parodontale la sua cessazione mostra un effetto positivo anche sulla guarigione dei tessuti.

Risulta essenziale un’adeguata compilazione della cartella preventodontica, al fine di effettuare un’accurata raccolta dati, una valutazione clinica extra ed intraorale, una somministrazione di indici validati e formulare una diagnosi di igiene orale per stabilire un programma di educazione terapeutica.

Si procede quindi con il piano terapeutico personalizzato in base agli indici clinici rilevati e alla situazione clinica e sistemica al fine di ridurre significativamente i depositi di placca batterica e tartaro (< 30%) e i segni clinici di infiammazione.

Fondamentale l'attività di educazione e motivazione alla corretta igiene orale del paziente, agli adeguati stili di vita e alla disassuefazione dal fumo attraverso un approccio basato sull'ascolto attivo, al fine di intercettare i bisogni per renderlo consapevole del proprio stato di salute orale e sistemico e concordare un piano di cura personalizzato.

L'igienista dentale come supporto al percorso antifumo

Studi scientifici dimostrano come l'igienista dentale possa aiutare e assistere con successo il paziente fumatore nel percorso di cessazione del fumo e rivesta un ruolo importante nel sostenere gli ex-fumatori nel perseverare nella scelta effettuata o nel dissuadere i pazienti non fumatori dall'intraprendere questa abitudine.

Per considerare il successo di un intervento antifumo è opportuno valutare tre aspetti: il tempo speso, il numero degli appuntamenti dedicati e il tipo di risposta ottenuta. I dati della letteratura ci dicono che maggiori sono il tempo e gli sforzi dedicati, superiore è il successo ottenuto.

L'igienista può contribuire attivamente al processo di cessazione del fumo da parte del paziente, attraverso un counseling motivazionale persuasivo e duraturo, atto ad instaurare un'alleanza terapeutica efficace, con l'obiettivo di migliorare la salute orale, l'aspetto estetico, la salute sistemica e soprattutto la qualità della vita del paziente²⁵⁻²⁶.

Bibliografia e sitografia

01. www.epicentro.iss.it
02. Céline C., Sylvain B., Constance B. Cigarette smoke and nicotine during pregnancy: where are we today? *ReviewRevMed Suisse*.2020 Feb 19;16(682):357-360.
03. www.salute.gov.it. Ministero della salute
04. Monteiro-da-Silva F., Sampaio-Maia B., Pereira Mde L., Araujo R. Characterization of the oral fungal microbiota in smokers and non-smokers. *Eur J Oral Sci* 2013;121(2):132-5.
05. Bruno G. Loos 1, Thomas E., Van Dyke Review *Periodontol* 2000 The role of inflammation and genetics in periodontal disease. 2020 Jun;83(1):26-39. doi: 10.1111/prd.12297.PMID: 32385877 PMCID: PMC7319430 DOI: 10.1111/prd.12297
06. Burcu K., David F., Lappin C-Effects of smoking on non surgical periodontal therapy in patients with periodontitis Stage III or IV, and Grade C First published: 26 August 2019 <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0141>
07. Aimetti M., Perotto S., Castiglione A., Ercoli E., Romano F. Prevalence estimation of halitosis and its association with oralhealth-relatedparameters in an adult population of a city in North Italy. *J Clin Periodontol* 2015 Dec;42(12):1105-14.
08. Rosenberg M., Knaan T., Cohen D. Association among bad breath, body mass index, and alcohol intake. *J Dent Res* 2007 Oct;86(10):997-1000.
09. SriT., AnggunR., Nani M., CucuZ. Correlation between Taste Threshold Sensitivity and MMP-9, Salivary Secretion, Blood Pressure, and Blood Glucose Levels in Smoking and Nonsmoking Women *Int J Dent*. 2020 Mar 12;2020:4178674. doi: 10.1155/2020/4178674. PMID: 32256594 PMCID: PMC7091555 DOI
10. Sodagar A., Donyavi Z., Arab S., Kharrazifard MJ. Effect of nicotine on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011 Mar; 139 (3): e261-5.
11. Lodi G. Sgomento, paura e stupore. *DentCadmos* 2018;86:257.
12. Neken P., Nabilah A., Desiana Et Al The Response of the Tongue Epithelial on Cigarette Smoke Exposures as a Risk Factor for Oral Cancer Development 2020 Dec 7. doi: 10.1055/s-0040-1721312. Online ahead of print. AffiliationexpandPMID: 33285573 DOI: 10.1055/s-0040-1721312
13. Warnakulasuriya S., Johnson NW., van derWaal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J OralPatholMed* 2007;36(10):575-80.
14. Awadallah M., Idle M., Patel K., Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *OralSurgOralMedOralPatholOralRadiol* 2018;125(6):628-36.
15. Warnakulasuriya S., Johnson NW., van derWaal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J OralPatholMed* 2007;36(10):575-80.
16. Stoopler E., Alawi F. Pigmentedlesions of the oral mucosa. In: Farah C., Balasubramaniam R., McCullough MJ. *Contemporaryoral medicine. A comprehensive approach to clinical practice*. Berlin: Springer International Publishing, 2019.
17. Ordonez-Mena JM., Schottker B., Mons U., Jenab M., Freisling H., Bueno-de-Mesquita et al. Quantification of the smoking associated cancer risk with rate advancement period: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med* 2016; 14:62
18. Hang B., Wang P., Zhao Y., Sarker A., Chenna A., Xia Y., Sniijders AM., Mao JH. Adverse health effects of third-hand smoke: from cell to animal models. *Int J Mol Sci* 2017, 28;18(5):932.
19. www.who.it
20. R. Grana, N. Benowitz, SA. Glantz - E-cigarettes: a scientific review, *circulation* 2014;129:1972-86.
21. Callhan Lyon P., *Electronic cigarettes: human health effects* Office of Science, Center for Tobacco Products, FDA, 9200 Corporate Blvd, Rockville, MD 20850, USA;. 2014; 23 (2):ii36-40.
22. Javed F., Kellesarian SV., Sundar IK., Romanos GE., Rahman I. Recent updates on electronic cigarette aerosol and inhaled nicotine effects on periodontal and pulmonary tissues. *Oral Dis* 2017 Nov; 23(8):1052-7.
23. Gómez-Coronado N., Walker AJ., Berk M., Dodd S. Current and emerging pharmacotherapies for cessation of tobacco smoking. *Pharmacotherapy* 2018 Feb;38(2):235-58
24. Lindson-Hawley N., PhD, Banting, MSc M, West R, PhD, et al Gradual Versus Abrupt Smoking Cessation. A. Randomized, Controlled Noninferiority Trial Original Research May 3, 2016
25. Bunaes DF., Lie SA., Enersen M., Aastrøm AN., Mustafa K., Leknes KN. Site-specific treatment outcome in smokers following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2015 Oct; 42(10):933-42.
26. Purnima S Kumar Interventions to prevent periodontal disease in tobacco-, alcohol-, and drug-dependent individuals *Review Periodontol* 2000. 2020 Oct;84(1):84-101. doi: 10.1111/prd.12333.