

Sigaretta tradizionale: componenti nel fumo di prima, seconda e terza mano

Traditional cigarette: components in first, second and thirdhand smoke

Andrea Zamunaro, Valentina Agnese Ferraro, Stefania Zanconato, Silvia Carraro

Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università di Padova

Corrispondenza: Valentina Agnese Ferraro **e-mail:** valentinaagnese.ferraro@unipd.it

Riassunto: La combustione del tabacco contenuto in una sigaretta tradizionale produce due tipi principali di fumo: il fumo *mainstream* o principale, che è quello direttamente inalato dal fumatore attraverso il filtro della sigaretta, e il fumo *sidestream*, che sprigiona invece dalla punta della sigaretta che brucia. Entrambi i tipi di fumo contengono, in proporzioni diverse, oltre 7000 sostanze chimiche in forma di gas, aerosol o particolato, delle quali alcune centinaia hanno un noto effetto cancerogeno o di tossicità per diversi organi ed apparati. L'esposizione a questi composti può avvenire in tre diverse modalità definite fumo di "prima", "seconda" e "terza mano". Il fumo di "prima mano" è anche detto attivo, e vi è esposto il fumatore durante l'atto tabagico. Il "fumo passivo" comprende invece il fumo di "seconda mano", ossia quello che viene inalato dalle persone che circondano il tabagista mentre fuma, e il fumo di "terza mano", che residua a lungo negli ambienti dopo che una sigaretta è stata fumata, e a cui si può essere esposti non solo per inalazione, ma anche per ingestione e assorbimento cutaneo dei composti chimici che lo costituiscono.

Parole chiave: sigaretta tradizionale; composti chimici.

Summary: Cigarette tobacco burning produces two main smoke types: *mainstream* smoke, which is inhaled directly by the smoker through the filter end of the cigarette, and *sidestream* smoke, produced at the tip of the cigarette. Both *mainstream* and *sidestream* smoke contain more than 7000 chemical compounds in gas, aerosol and particulate form, and hundreds of them are known carcinogens or are toxic for several organs and systems. Individuals can be exposed to these chemicals through first-hand, second-hand and thirdhand smoke. First-hand smoke, also known as active smoke, is inhaled by the smoker by taking cigarette puffs. Passive smoke, on the other hand, comes in two forms: second-hand smoke, that consists in the inhalation of smoke by bystanders when a cigarette is burning, and third-hand smoke, which comprises chemicals that linger in indoor environments long after smoking, and can be inhaled but also ingested or absorbed through the skin.

Keywords: traditional cigarette; chemical compounds.

INTRODUZIONE

La sigaretta tradizionale è costituita da tabacco arrotolato in carta e, nella maggior parte dei casi, si caratterizza per la presenza di un filtro ad una delle due estremità.

Il tabacco contenuto nelle sigarette tradizionali di produzione industriale vendute nei paesi occidentali è una miscela (*blend*) di foglie che vengono lavorate mediante tre tecniche principali:

- stagionatura in fienili riscaldati per circa 5-7 giorni (ad es. Virginia);
- stagionatura in fienili a temperatura ambiente per periodi più prolungati (ad es. Burley e Maryland);
- affumicatura mediante l'esposizione diretta al fuoco (ad es. Orientale).

La diversa proporzione di foglie lavorate con queste diverse metodologie determina alcune fondamentali caratteristiche della sigaretta, quali gusto, potere irritativo ma anche capacità di indurre dipendenza: in particolare il tabacco Virginia ha una maggior quantità di nicotina non protonata, che viene assorbita più rapidamente favorendo l'instaurarsi della dipendenza (1).

L'accensione della sigaretta determina la combustione del tabacco che produce 7000 sostanze chimiche in forma di gas, aerosol e particolato (1). L'esposizione a tali sostanze avviene in tre

diverse modalità: il fumo di prima mano, il fumo di seconda mano e il fumo di terza mano. Il fumo di “prima mano” comprende il fumo *mainstream* ed il fumo *sidestream*. Con il termine fumo *mainstream* o principale si intende il fumo di tabacco che viene inalato direttamente nei polmoni del fumatore, e quello che viene esalato dal fumatore nell’ambiente, al termine dell’inalazione (*mainstream* esalato); con il termine fumo *sidestream* o secondario si intende il fumo immesso nell’ambiente direttamente dalla combustione della sigaretta (2). I due diversi tipi di fumo sono caratterizzati da diversi componenti tossici, che nel caso del fumo *mainstream* sono generati dal flusso aereo attraverso la sigaretta che permette di raggiungere temperature fino a 900°C, mentre nel caso del fumo *sidestream* sono sprigionati, durante le pause tra le inalazioni, dalla punta della sigaretta che brucia ad una temperatura di circa 400°C (1). Nel dettaglio il fumo *sidestream*, determinato dalla combustione incompleta del tabacco e di alcune delle sostanze in esso contenute, contiene una maggior quantità di carcinogeni (1, 3) ed è inoltre in grado di reagire con componenti dell’aria in cui diffonde, incrementando la propria tossicità. Il fumo “di seconda mano”, anche definito come “fumo ambientale” è prodotto dal fumatore attivo durante l’atto di fumare una sigaretta ed è dato dall’insieme di fumo *mainstream* esalato e fumo *sidestream*. L’atto di respirare fumo di seconda mano è definito fumo passivo o involontario (2). La tossicità del fumo di seconda mano dipende da diversi fattori, tra i quali il tipo di tabacco, la proporzione tra fumo *mainstream* esalato e fumo *sidestream*, il volume e la composizione dell’aria con cui il fumo *mainstream* esalato si mescola e il tempo trascorso tra la sua produzione e l’esposizione ad esso (1, 3). Con il termine fumo di terza mano, infine, si intende l’inalazione dei costituenti del fumo di tabacco che residuano sulle superfici e nelle polveri domestiche dopo la combustione del tabacco (4).

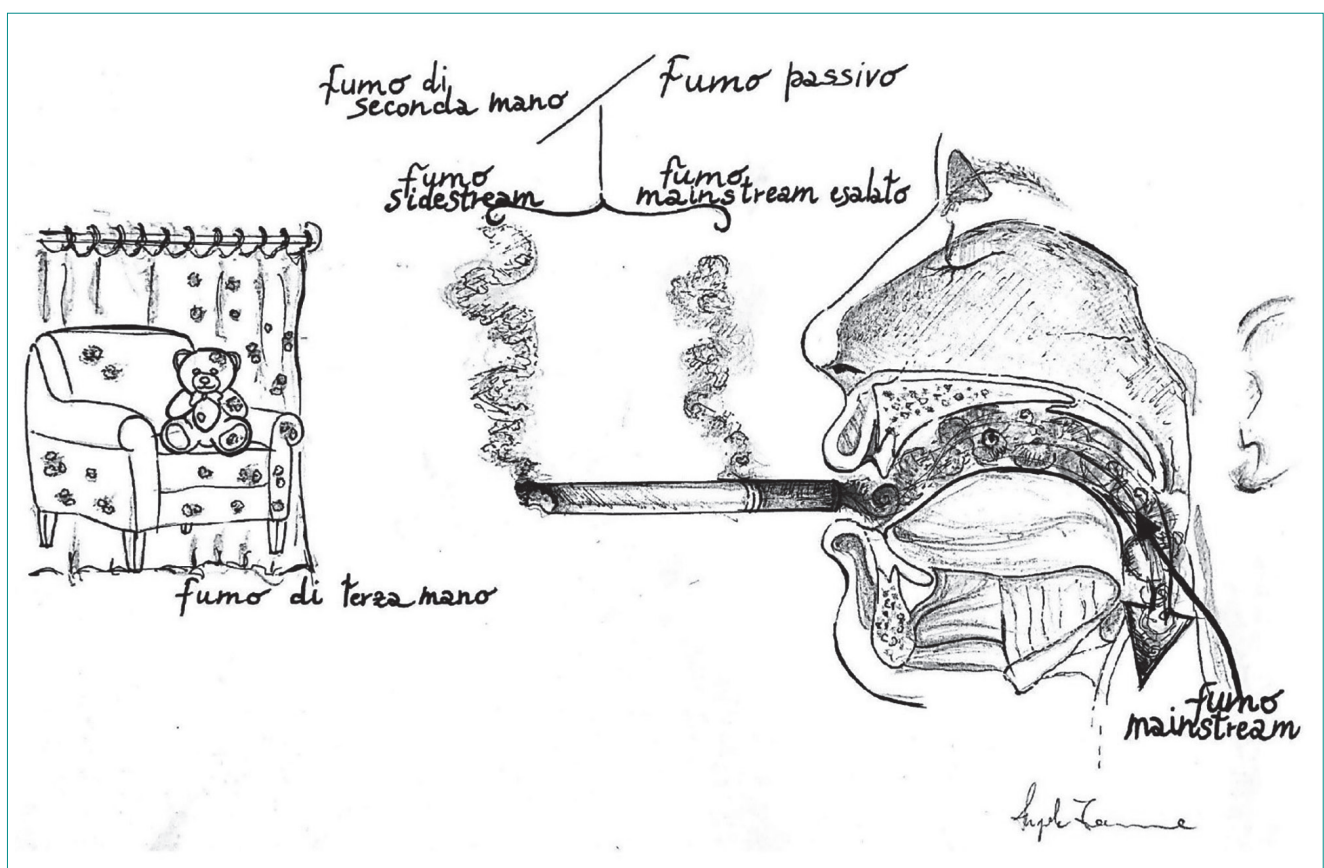


Fig. 1: Tipi di fumo.

Il fumo di prima, seconda e terza mano contengono simili classi di sostanze chimiche (vedi Tabella 1), anche se presenti in quantità e proporzioni differenti. Numerosi studi hanno cercato di analizzare tali classi di sostanze chimiche.

Per ottenere campioni di fumo *mainstream* da analizzare, sono utilizzate le “macchine fumatrici” in grado di produrre inalazioni standardizzate (volume, durata, frequenza di inalazione, lunghezza del filtro) secondo protocolli internazionali e pertanto di creare delle condizioni uniformi nelle quali la concentrazione dei diversi composti varia in base alle caratteristiche di progettazione della sigaretta, quali la presenza del filtro o di fori di ventilazione nel filtro stesso. Va naturalmente precisato come le abitudini tabagiche varino in modo importante tra fumatori e quindi la reale esposizione ai composti tossici non è del tutto coincidente con quella rilevata utilizzando le “macchine fumatrici” (1).

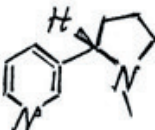
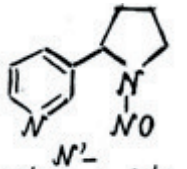
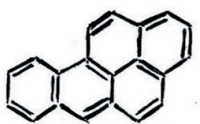
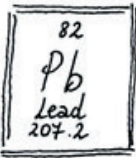
Il fumo *sidestream* è invece raccolto dall’aria attraverso metodi che possono essere attivi o passivi: i primi consistono nella raccolta del fumo mediante sistemi di aspirazione all’interno di filtri o tubi appositi; i sistemi passivi sono invece costituiti da superfici adsorbenti (5).

Dopo il processo di raccolta del fumo, la quantificazione delle sostanze chimiche che lo compongono si avvale di sistemi analitici che dipendono dalla natura chimica della sostanza stessa: ad esempio, la nicotina viene misurata mediante spettrometria di massa, il monossido di carbonio con sistemi di rilevazione elettronica, il particolato mediante sistemi di diffrazione luminosa (5). Nel presente articolo abbiamo cercato di riassumere, sulla base della principale letteratura, quali sono le sostanze della sigaretta tradizionale che caratterizzano fumo di prima, seconda e terza mano. I principali componenti tossici del fumo di sigaretta sono riportati in Tabella 2.

Tab. 1: Principali classi di sostanze chimiche nel fumo di sigaretta.

Classe	Principali Sostanze	Highlights
Alcaloidi	Nicotina, Nornicotina, Anabasina, Miosmina, Cotinina	La nicotina nel fumo di sigaretta esiste nella forma protonata e deprotonata in proporzioni che dipendono dal tipo di tabacco e dal <i>design</i> della sigaretta (carta, filtro, additivi).
Nitrosamine	N’-nitrosonornicotina, N’-nitrosoanatabina, N’-nitrosoanabasina	Le nitrosamine si trovano nel fumo di sigaretta in quantità elevate che dipendono principalmente da fattori legati alla filiera del tabacco (fertilizzanti, lavorazione)
Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)	Benzo[<i>a</i>]pirene, Naftalene, Fenantrene, Antracene	Gli IPA si formano per combustione incompleta di materie biologiche come il tabacco. Il rilascio di IPA dipende da fattori quali il tipo di tabacco e la quantità di nitrati
Composti Volatili inorganici, organici	Azoto Monossido di carbonio Idrocarburi (metano, etano, propano) Idrocarburi aromatici (benzene, toluene) Aldeidi (formaldeide, acroleina) Chetoni (acetone) Nitrili (cianuro, acetonitrile)	Il fumo di sigaretta è composto principalmente da composti gassosi e volatili. I livelli di queste sostanze, influenzati da caratteristiche di design e produzione delle sigarette, hanno un ruolo fondamentale nel determinare la tossicità complessiva del fumo di tabacco.
Metalli Pesanti	Cadmio Piombo Cobalto, Cromo, Arsenico	I livelli di metalli nel tabacco sono principalmente determinati dalla loro presenza nel suolo di coltivazione e negli additivi. Alcuni studi hanno mostrato come le loro concentrazioni siano più elevate in sigarette contraffatte.
Amine Aromatiche	Anilina, 2-aminonaftalene, 2-toluidina	La loro presenza nel fumo di tabacco è influenzata prevalentemente dall’uso di fertilizzanti azotati e dal tipo di tabacco utilizzato.
Amine Eterocicliche	Amino-indoli Amino-imidazoli	Pur non specifiche del tabacco, si trovano in elevata concentrazione nel particolato del fumo e devono essere considerate nelle stime del danno da fumo di sigaretta.

Tab. 2: Focus su componenti selezionati del fumo di sigaretta.

Costituente	Classe	Presenza nel fumo	Principali effetti e meccanismi
 Nicotina	Alcaloidi	- 6-18 mg/g di tabacco - I, II e III mano - forma deprotonata, mono- e bi-protonata; deprotonata accelera assorbimento, ma rende la sigaretta più irritante per la gola;	- dipendenza (acetilcolino-mimetico) - neurotossicità - azione carcinogena (precursore <i>tobacco-specific nitrosamines</i>)
 Nitrosodimnicotina	Nitrosamine	- si forma durante la lavorazione del tabacco, una piccola parte si forma per piro-sintesi durante il fumo; - presente soprattutto nel particolato nel fumo <i>mainstream</i>;	- Cancerogeno per la mucosa nasale ed esofagea in esperimenti animali;
$H-C \equiv N:$ Ciano-uro	Nitrili	- 10-400 µg/sigaretta nel fumo <i>mainstream</i>, 0.06-100 µg nel fumo <i>sidestream</i>;	- inattiva citocromo-ossidasi mitocondriale: inibisce la fosforilazione ossidativa e la respirazione cellulare - l'esposizione cronica a basse dosi ha effetti principalmente neurotossici e tireotossici
 Benzo[a]pirene	IPA	- 99% particolato, 1% in fase gassosa - prodotto per processi di pirolisi e piro-sintesi del tabacco - 3.36-28.39 ng/sigaretta	- carcinogeno - metabolizzato a specie altamente reattive capaci di legare il DNA con legami covalenti, con effetti mutageni (legami IPA-DNA di questo tipo sono riscontrati a livello dei geni dei pathways di Ras e p53 in carcinomi polmonari umani e in modelli murini)
$:C \equiv O:$ Monossido di carbonio	Composti Organici Volatili	- 5% del peso totale della fase gassosa della sigaretta (circa 20 mg) - deriva da combustione di materiale organico in scarsità di ossigeno	- si lega al gruppo eme impedendo il trasporto di ossigeno - COHb <1% nei non fumatori (esposizione ambientale) - COHb 3-6% in fumatori di 1 pacchetto al giorno - COHb >1% associata ad aumento della frequenza cardiaca, riduzione della tolleranza allo sforzo, cefalea
 Piombo	Metalli Pesanti	- assorbito dalla pianta di tabacco dal suolo (terreni, acqua inquinata) - 18-83 ng/sigaretta particolato, 6-149 ng/sigaretta gas nel fumo <i>mainstream</i> - soprattutto particolato nel fumo <i>sidestream</i>	- concentrazione ematica soglia nei bambini secondo CDC > 10 µg/dL - effetti sullo sviluppo neurocognitivo - riduzione della funzione renale

IL FUMO DI PRIMA MANO

Il fumo di prima mano, cui sono esposti i fumatori attivi, contiene oltre 7000 composti chimici, di cui almeno 250 hanno una tossicità nota per l'apparato respiratorio, il sistema nervoso centrale, l'apparato cardiovascolare, il sistema immunitario, il fegato e per il sistema visivo, e almeno 50 sono noti cancerogeni (1). In particolare, il fumo *mainstream*, che viene attivamente inalato attraverso la sigaretta accesa e che quindi rappresenta la quota principale del fumo

attivo, è costituito, per la gran parte del suo peso, da gas volatili e altri composti in fase gassosa, che, in ordine di prevalenza, includono azoto, anidride carbonica, monossido di carbonio, monossido di azoto, composti contenenti zolfo (1).

Sebbene le esposizioni più rilevanti al fumo durante l'età pediatrica nel suo complesso riguardino quello di seconda e terza mano, come Pneumologi Pediatri non possiamo trascurare il fumo attivo, dato che, nel nostro paese, un quindicenne su due ha fumato una volta nella vita, e quasi uno su tre è un fumatore abituale, con la prima sigaretta che può essere stata fumata già all'età di 11 anni (6).

IL FUMO DI SECONDA MANO

Il fumo di seconda mano, seppur in proporzioni diverse, contiene tutte le classi di sostanze chimiche tossiche che si trovano nel fumo di prima mano (1).

In aggiunta a queste sostanze chimiche, il fumo di seconda mano contiene materiale particolato, che è nocivo per la salute indipendentemente dalla sua composizione chimica (7). Si tratta di un materiale microscopico solido e liquido in sospensione nell'aria, che può essere inalato e, in funzione delle sue dimensioni, raggiungere le regioni più distali dell'albero respiratorio fino all'interfaccia alveolo capillare, attraverso la quale può essere immesso nel torrente ematico (7). Tra il materiale particolato, alcuni dei composti più studiati includono gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), che comprendono il benzo(a)pirene, le amine aromatiche, e le nitrosamine tabacco-specifiche, i cui metaboliti possono essere riscontrati nelle urine di non fumatori esposti al fumo di seconda mano (8). Gli IPA e le nitrosamine sono cancerogeni per le alte e basse vie aeree, mentre le amine aromatiche sono cancerogeni uroteliali (2, 4). Nel particolato contenuto nel fumo di seconda mano si trovano inoltre una varietà di metalli pesanti e altri cancerogeni deboli (4, 7).

La maggior parte del materiale particolato nel fumo di seconda mano ha diametri al di sotto del micron ($1\ \mu\text{m}$), rientrando così nella categoria del particolato fine (anche noto come particolato sospeso respirabile); le dimensioni sono generalmente inferiori di quelle del particolato prodotto dal fumo *mainstream*, permettendo il raggiungimento delle vie aeree più distali con una tossicità risultante più elevata in termini di stress ossidativo ed effetti proflogistici (9). L'esposizione al particolato fine, sia a lungo che a breve termine, costituisce un fattore di rischio per le riacutizzazioni di asma e altre patologie respiratorie, per le neoplasie polmonari, così come a carico di altri organi, e per le patologie cardiovascolari (9, 10).

Nel fumo di seconda mano, è importante sottolineare che sia le sostanze chimiche che il materiale particolato sono rilevabili negli ambienti chiusi anche molto tempo dopo la loro produzione. Nel dettaglio, alcuni studi mostrano come circa metà del particolato del fumo è ancora in sospensione aerea cinque o sei ore dopo il fumo di una sigaretta in un ambiente chiuso (7). Inoltre, molti dei costituenti, come la nicotina e alcuni degli IPA, esistono sia nella fase gassosa che nel particolato del fumo di seconda mano e questa variabilità di fase permette loro di residuare negli ambienti chiusi per lunghi periodi dopo la cessazione del fumo attivo (11).

La permanenza nel tempo delle sostanze chimiche prodotte dal fumo di una sigaretta, inoltre, è condizionata da fattori quali la reazione dei componenti gassosi con altri inquinanti aerei e con le radiazioni solari. La nicotina, ad esempio, può reagire con radicali idrossilici presenti nell'aria ambientale, che determinano l'estensione della sua emivita a circa 24 ore. In analogia, anche i costituenti del particolato non permangono invariati nel tempo, ma possono coagulare, espandere, condensare, aderire a superfici o evaporare, in base alla loro concentrazione e a condizioni estrinseche quali ventilazione, umidità, luce solare (7).

Nonostante il fumo di seconda mano sia considerato meno dannoso del fumo di prima mano, percezione che scaturisce dal fatto che il fumatore involontario inala, in termini assoluti, una quantità di fumo molto inferiore rispetto a quella inalata dal fumatore attivo, il rapporto tossicità/massa del fumo di seconda mano è ben più elevato di quello di prima mano (12). Nel dettaglio, è stato dimostrato che il particolato presente nel fumo *sidestream* appena prodotto

può arrivare ad essere dalle tre alle quattro volte più tossico di quello contenuto nel fumo *mainstream* (13). Ulteriori studi hanno stimato che la tossicità del fumo *sidestream* può aumentare, fino a quadruplicare, con la persistenza del fumo nell'ambiente (12). Un altro elemento utile a spiegare l'elevata dannosità del fumo di seconda mano è la relazione non lineare tra l'esposizione ad esso ed alcuni effetti sulla salute: in particolare, una relazione non lineare esiste tra l'esposizione al fumo di seconda mano e la morbidità cardiovascolare, con un iniziale significativo aumento della pendenza della curva esposizione/morbidità per bassi livelli di esposizione, seguita da un incremento meno ripido per esposizioni maggiori (14). Questa non linearità è giustificata dall'evidenza che, per alcuni meccanismi di danno vascolare da fumo di sigaretta, come ad esempio l'iperaggregazione piastrinica, la risposta elicitata dall'esposizione al fumo di seconda mano è presente già a bassi livelli di esposizione ed è pressoché equivalente a quella del fumo attivo (3). Un altro esempio di reazione non lineare, quest'ultimo di particolare interesse in pediatria, è quello tra esposizione materna al fumo e peso alla nascita, la cui riduzione più significativa si ha già a bassi livelli di esposizione (15).

IL FUMO DI TERZA MANO

Con fumo di terza mano si intende l'esposizione alle sostanze chimiche e al materiale particolato che, dopo il fumo di una sigaretta tradizionale, residuano sulle superfici domestiche e contaminano la polvere, e quindi vengono inalate in seguito a reazioni chimiche con costituenti in fase gassosa o, in minor misura, dopo essere ritornate in sospensione aerea (4, 16). Pareti, mobilio, indumenti e giocattoli, sono infatti in grado di assorbire le sostanze chimiche prodotte durante il fumo di una sigaretta e quindi successivamente di rilasciarle di nuovo nell'aria per diverse settimane o, addirittura, mesi (4). È stato, infatti, dimostrato che fumare nell'ambiente domestico determina la presenza di livelli persistentemente elevati di sostanze tossiche tabagiche per lunghi periodi dopo il termine del fumo attivo (4, 17).

In ambito pediatrico è fondamentale sottolineare che il fumo di terza mano si verifica anche nel caso in cui il bambino venga esposto ai componenti residui del fumo di sigaretta che contaminano abiti e pelle. È stato infatti dimostrato che i bambini figli di fumatori, anche se i genitori non fumano in casa, sono più esposti ai costituenti del fumo rispetto ai figli dei non fumatori, situazione che è il risultato di più processi: la diffusione del fumo dall'esterno attraverso porte e finestre, l'esalazione di componenti residui del fumo anche dopo che la sigaretta è stata spenta, la contaminazione di abiti e pelle (16, 18). La possibilità della nicotina di contaminare, attraverso gli indumenti dei fumatori, anche ambienti in cui l'atto tabagico non è mai avvenuto, è stata dimostrata in uno studio che ha dimostrato la presenza dell'alcaloide nel mobilio di una terapia intensiva neonatale, sulle copertine e sul vestiario del neonato, nonché nell'urina di neonati di cui un genitore fosse fumatore (19).

I principali costituenti del fumo di terza mano sono nicotina, formaldeide, fenolo, cresoli, nitrosamine tabacco specifiche (20). È importante sottolineare che alcuni costituenti, a tossicità peraltro elevata, sono specifici del fumo di terza mano, non trovandosi nel fumo di prima mano né in quello di seconda mano (4, 21).

La nicotina può essere trovata nelle case dei fumatori in quantità circa 20 volte superiori che in quelle dei non fumatori e può persistere negli ambienti domestici per mesi. Alcuni studi hanno infatti dimostrato che la nicotina è presente nell'aria e sulle superfici di una casa di un ex fumatore anche due mesi dopo che vi si siano trasferiti dei non fumatori (16).

Le nitrosamine tabacco specifiche sono sostanze cancerogene generate dalla reazione della nicotina assorbita dalle superfici domestiche con l'acido nitroso che si trova nell'aria (22), e, sebbene non sia ancora stata definita la loro emivita negli ambienti domestici, sono dei composti piuttosto stabili per cui è ipotizzabile un certo potenziale di accumulo (23).

Una peculiarità del fumo di terza mano rispetto a quello di prima e seconda mano è che, a differenza di questi ultimi, l'esposizione ai quali può avvenire solamente per inalazione, esso può essere inalato, ingerito ma anche assorbito per via cutanea. Ciò è di particolare rilievo in

età pediatrica, data la tendenza dei bambini, soprattutto nella prima infanzia, a trascorrere più tempo sui pavimenti e a stretto contatto con i genitori (16).

Tra i possibili danni alla salute del fumo di terza mano, la cui entità precisa non è ancora adeguatamente chiarita, si ipotizza, sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, il potenziale di tossicità polmonare ed epatica, la rallentata guarigione delle ferite, la tendenza a comportamenti iperattivi (24, 25, 26).

QUANTIFICARE L'ESPOSIZIONE

Una delle sfide degli ultimi decenni è la quantificazione dell'esposizione al fumo, sia esso di prima, seconda o terza mano. Diversi metaboliti del fumo di sigaretta tradizionale sono stati analizzati e quantificati nei diversi tessuti (sangue, dentina, cute e annessi) e fluidi biologici (urina, saliva, latte) (27).

La nicotina ha un'emivita ematica di circa 2 ore, per cui la rilevazione dei suoi livelli nel sangue non è idonea a valutare l'esposizione a breve termine; essa può essere utilizzata, poiché si accumula in tessuti quali capello e dentina, per valutare l'esposizione in periodi più prolungati: in alcuni studi i suoi livelli nei denti decidui sono stati utilizzati per stimare l'esposizione al fumo dei bambini dall'infanzia ai 6-8 anni di età (27).

Attualmente il marcatore più utilizzato è la cotinina, uno dei principali metaboliti della nicotina, i cui livelli ematici o urinari permettono di valutare l'entità dell'esposizione al fumo distinguendo tra assente, bassa, moderata o elevata. La cotinina permette di valutare l'esposizione nelle 48 ore precedenti al momento in cui viene analizzata, in quanto la sua emivita è di circa 20 ore.

Oltre alla rilevazione dei livelli di marcatori biologici le stime di esposizione al fumo si basano sulle rilevazioni ambientali: i livelli dei costituenti possono essere misurati nell'aria, per valutare l'esposizione al fumo di seconda mano, e sulle superfici, per quello di terza mano; in questo caso il costituente più utilizzato è la nicotina, anche per la sua elevata specificità (28).

CONCLUSIONI

Sostanze chimiche in fase gassosa e materiale particolato vengono inalati in presenza di fumo di sigaretta. In base alla modalità di esposizione si distingue il fumo di prima mano, il fumo di seconda mano e il fumo di terza mano, tutti associati alla liberazione di sostanze tossiche, dannose per la salute della popolazione generale e, in particolare di bambini e adolescenti. La conoscenza delle sostanze nocive a cui espone l'inalazione di fumo e i rischi per la salute ad essa associati è di fondamentale importanza per sostenere strategie preventive di salute pubblica mirate a limitare e se possibile azzerare l'esposizione al fumo, in particolare nei soggetti in età evolutiva.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Wynder E and Hoffmann D. *Tobacco and tobacco smoke: studies in experimental carcinogenesis*. New York: Academic Press. 1967.
- (2) US Department of Health and Human Services. *How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease*. A report of the Surgeon General, Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
- (3) US Department of Health and Human Services. *The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General*. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.

- (4) Matt GE, Quintana PJ, Destailats H, et al. *Thirdhand tobacco smoke: Emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda*. Environmental Health Perspectives 2011; 119(9):1218–26.
- (5) Apelberg BJ, Hepp LM, Avila-Tang E, et al. *Environmental monitoring of secondhand smoke exposure*. Tobacco Control 2013; 22:147–155.
- (6) WHO. *Health behaviour in school-aged children report*. 2017–2018.
- (7) Gerber A, Hofen-Hohloch AV, Schulze J, et al. *Tobacco smoke particles and indoor air quality (topiq-ii) - a modified study protocol and first results*. J Occup Med Toxicol 2015; 10:5.
- (8) Stark M, Rohde K, Maher J, et al. *The impact of clean indoor air exemptions and preemption policies on the prevalence of a tobacco-specific lung carcinogen among nonsmoking bar and restaurant workers*. American Journal of Public Health 2007; 97(8):1457–63.
- (9) Valavanidis A, Fiotakis K, and Vlachogianni T. *Airborne particulate matter and human health: Toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms*. Journal of Environmental Science and Health 2008; 26(4):339–62.
- (10) Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, et al. *Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the american heart association*. Circulation 2010; 121(21):2331–78.
- (11) Office of Environmental Health Hazard Assessment and California Air Resources Board. *Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: Final report, approved at the panel's june 24, 2005 meeting*. Sacramento: California Environmental Protection Agency, 2005.
- (12) Schick S and Glantz SA. *Sidestream cigarette smoke toxicity increases with aging and exposure duration*. Tobacco Control 2006; 15(6):424–9.
- (13) Schick S and Glantz S. *Philip morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: More toxic than mainstream smoke*. Tobacco Control 2005; 14(6):396–404.
- (14) Pope 3rd C, Burnett R, Krewski D, et al. *Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke. Shape of the exposure-response relationship*. Circulation 2009; 120(11):941–8.
- (15) England LJ, Kendrick JS, Gargiullo PM. *Measures of maternal tobacco exposure and infant birth weight at term*. American Journal of Epidemiology 2001; 153(10):954–60.
- (16) Matt GE, Quintana PJ, Zakarian JM, et al. *When smokers move out and non-smokers move in: Residential thirdhand smoke pollution and exposure*. Tobacco Control, 2011.
- (17) Winickoff J, Friebely J, Tanski S, et al. *Beliefs about the health effects of 'thirdhand' smoke and home smoking bans*. Pediatrics 2009; 123(1):e74–9.
- (18) Johansson A, Hermansson G, and Ludvigsson J. *How should parents protect their children from environmental tobacco-smoke exposure in the home?* Pediatrics 2004; 113(4):e291–5.
- (19) Northrup TF, Khan AM, Jacob P, 3rd, et al. *Thirdhand smoke contamination in hospital settings: Assessing exposure risk for vulnerable paediatric patients*. Tobacco Control, 2015.
- (20) Northrup TF, Jacob P, 3rd, Benowitz NL, et al. *Thirdhand smoke: State of the science and a call for policy expansion*. Public Health Reports, 2016; 131(2):233–8.
- (21) Whitehead TP, Havel C, Metayer C, et al. *Tobacco alkaloids and tobacco-specific nitrosamines in dust from homes of smokeless tobacco users, active smokers, and nontobacco users*. Chemical Research in Toxicology 2015; 28:1007–14.
- (22) Sleiman M, Gundel LA, Pankow JF, et al. *Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to potential thirdhand smoke hazards*. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2010; 107(15):6576–81.
- (23) Dreyfuss JH. *Thirdhand smoke identified as potent, enduring carcinogen*. A Cancer Journal for Clinicians 2010; 60(4):203–4.

- (24) Martins-Green M, Adhami N, Frankos M, et al. *Cigarette smoke toxins deposited on surfaces: Implications for human health*. PLoS One 2014; 9(1):e86391.
- (25) Bahl V, Johnson K, Phandthong R, et al. *Thirdhand cigarette smoke causes stress-induced mitochondrial hyperfusion and alters the transcriptional profile of stem cells*. Toxicological Sciences, 2016.
- (26) Bahl V, Shim HJ, Jacob P, 3rd, et al. *Thirdhand smoke: Chemical dynamics, cytotoxicity, and genotoxicity in outdoor and indoor environments*. Toxicology In Vitro, 2015.
- (27) Llaquet H, Pichini S, Joya X, et al. *Biological matrices for the evaluation of exposure to environmental tobacco smoke during prenatal life and childhood*. Analytical and Bioanalytical Chemistry 2009; 396(1):379–99.
- (28) 28. Rees VW and Connolly GN. *Measuring air quality to protect children from secondhand smoke in cars*. American Journal of Preventive Medicine 2006; 31(5):363–8.