

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**EFEITO DO USO DE CIGARRO ELETRÔNICO NA CESSAÇÃO TABÁGICA:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS**

IGOR GORSKI BENEDETTO

Porto Alegre, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**EFEITO DO USO DE CIGARRO ELETRÔNICO NA CESSAÇÃO TABÁGICA:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS**

IGOR GORSKI BENEDETTO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profª Drª Marli Maria Knorst

Porto Alegre, 2016

CIP - Catalogação na Publicação

Benedetto, Igor Gorski

Efeito do uso de cigarro eletrônico na cessação tabágica: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados / Igor Gorski Benedetto. -- 2016.
50 f.

Orientadora: Marli Maria Knorst.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Cigarro Eletrônico. 2. Cessação Tabágica. 3. Revisão Sistemática. 4. Ensaio Clínico Randomizado. 5. Metanálise. I. Knorst, Marli Maria, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo qualificado ensino e incentivo à pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas e a seus colaboradores.

À Prof.^a Dr.^a Marli Maria Knorst pela oportunidade de participar deste curso de pós-graduação e pelo constante incentivo e estimada orientação.

Aos colegas e professores, pelo convívio, pela discussão de ideias e sugestões.

À Prof.^a Graciele Sbruzzi pelo qualificado suporte e auxílio de inestimável valor.

RESUMO

Fundamento:

O cigarro eletrônico é um sistema de liberação de nicotina semelhante ao cigarro convencional que vem sendo utilizado como alternativa de cessação do tabagismo. Dados sobre segurança e eficácia são escassos. O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente os efeitos do cigarro eletrônico comparado com grupo controle (placebo) sobre a cessação tabágica e seus eventos adversos.

Métodos:

Foi realizada busca nas bases Cochrane Central, Medline (via PubMed), Lilacs, Scielo, Google Scholar e Embase até novembro de 2015. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam o cigarro eletrônico com placebo na cessação do tabagismo.

Resultados:

Foram identificados 6812 estudos, sendo dois ECRs, totalizando 562 pacientes (389 pacientes no grupo intervenção e 173 no grupo controle) incluídos na análise. Em 12 semanas, a análise dos estudos evidenciou um RR para cessação tabágica de 2,21 [IC 95% 1,10 – 4,44; $p=0,03$]. Em 24 semanas, um RR de 2,11 [IC 95% 0,98 – 4,54; $p=0,06$] foi observado. Eventos adversos não foram descritos especificamente nos dois estudos, mas não houve diferença nos grupos.

Conclusões:

Os dados deste estudo sugerem que, embora um efeito significativo tenha sido observado em 12 semanas, o cigarro eletrônico com liberação de nicotina não é melhor que o placebo para cessação do tabagismo em 24 semanas. Ainda, é preciso considerar os potenciais riscos à saúde como intoxicações ou lesão inalatória decorrentes do uso do cigarro eletrônico.

Palavras-chave: cigarro eletrônico; cessação tabágica; metanálise.

ABSTRACT

Background:

Electronic cigarette (e-cigarette) is a nicotine delivery system similar to conventional cigarette and has been used as a smoking cessation alternative. Data on safety and efficacy are scarce. The aim of this study was to systematically review the effects of electronic cigarettes compared with control group (placebo) on smoking cessation and its adverse events.

Methods:

A search was performed in the Cochrane Central Medline (via PubMed) Lilacs Scielo Google Scholar and Embase until November 2015. We included randomized controlled trials (RCTs) that compared the electronic cigarette with placebo in smoking cessation.

Results:

6812 studies were identified and two RCTs totaling 562 patients (389 patients in the intervention group and 173 in the control group) were included in the analysis. In 12 weeks, the analysis of studies showed an RR for smoking cessation of 2.21 [CI 95% 1.10 – 4.44; $p=0.03$]. At 24 weeks an RR of 2.11 [CI 95% 0.98 – 4.54; $p=0.06$] was observed. Adverse events were not specifically describe in the two studies, but there was no difference between groups.

Conclusions:

The data from this study suggest that, although a significant treatment effect has been observed at 12 weeks, the electronic cigarette with nicotine release is no better than placebo for smoking cessation in 24 weeks. Still, the potential risks to health as poisoning or inhalation injury resulting from the use of the electronic cigarette should be considered.

Keywords: electronic cigarette; smoking cessation; meta-analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma dos estudos incluídos	43
Figura 2: Cessação tabágica em 12 semanas	44
Figura 3: Cessação tabágica em 24 semanas	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratégia de busca utilizada no Pubmed.....	37
Tabela 2: Estratégia de busca utilizada no Cochrane.....	38
Tabela 3: Estratégia de busca utilizada no Embase	39
Tabela 4: Avaliação do risco de viés	40
Tabela 5: Característica dos estudos incluídos	41

ABREVIATURAS E SIGLAS

CE : Cigarro Eletrônico

CI 95%: Confidence Interval 95%

CQCT: Convenção Quadro para Controle do Tabaco

ECLAT: EffiCiency and Safety of an eLectronic cigAreTte

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

FDA: Food and Drug Administration

I²: medida de heterogeneidade

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

INCA: Instituto Nacional do Câncer

NYTS: National Youth Tobacco Survey

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: Odds Ratio

RCT: Randomized Controlled Trial

RR: Risco Relativo

VEF₁: volume expiratório forçado em um segundo

WHO: World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
3. JUSTIFICATIVA.....	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 Objetivo geral	20
4.2 Objetivo específico	20
5. REFERÊNCIAS	21
6. ARTIGO CIENTÍFICO.....	26
7. CONCLUSÕES.....	46
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47

1. INTRODUÇÃO

O tabagismo é um importante problema de saúde pública no mundo e é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das principais causas de morte passível de prevenção (1). No Brasil ocorrem cerca de 220 mil mortes/ano relacionadas ao uso do tabaco (2). Apesar disso, cerca de 16,1% da população adulta brasileira é tabagista, sendo 17 milhões de homens e 12,5 milhões de mulheres (3). A preocupação com a morbimortalidade associada ao tabagismo desencadeou uma iniciativa da OMS – a Convenção Quadro para Controle do Tabaco (CQCT), implementada em 27 de fevereiro de 2005 e ratificada por 177 países, um dos quais é o Brasil (4). Entre estas diretrizes está a promoção de ambientes livres de fumo e a implantação de projetos para a cessação do tabagismo. O Ministério da Saúde do Brasil, em concordância com a CQCT, estruturou e difundiu na rede pública do Sistema Único de Saúde um programa de abordagem do tabagismo baseado em terapias cognitivo-comportamental e medicamentosa (5).

Estudos realizados com tabagistas mostram que, se pudessem voltar atrás no tempo, muitos não teriam iniciado a fumar (6) e que cerca de 60 a 70% queriam parar de fumar (7). Entretanto, sem ajuda a maioria das pessoas que tenta cessar o uso do cigarro recai e somente 4% permanecem abstinentes em um ano (8). Um dos fatores mais importantes que dificultam a cessação do tabagismo é a dependência à nicotina. Neste contexto, surgiu o cigarro eletrônico (CE) como uma forma de reposição de nicotina. Ele foi desenvolvido pelo farmacêutico chinês *Hon Lik* (9) e patenteado em 2003. Embora com dados precários sobre eficácia e segurança de uso, o CE vem tendo sua comercialização disseminada.

Diante do contexto atual, com o uso deste dispositivo considerado como alternativa no manejo de cessação tabágica, o objetivo desse estudo foi revisar sistematicamente os efeitos do CE comparado com placebo (grupo controle) na cessação do tabagismo. Deste modo, foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Atualmente, mais de 2.500 marcas de CE são vendidas no mundo (10). Diversas destas marcas foram adquiridas pela indústria do tabaco. O custo do CE nos Estados Unidos da América (EUA) varia de U\$ 29,95 a U\$ 149,95 e do cartucho de U\$ 9,95 a U\$ 19,95 (11). No Brasil, a comercialização, a importação e a propaganda do CE foram proibidas pela ANVISA em 2009 (12). Apesar disso, os tabagistas têm acesso ao dispositivo e com frequência procuram o pneumologista para questionar sobre a indicação e a eficácia do mesmo. As evidências disponíveis sobre o papel do mesmo na cessação do tabagismo, o seu impacto na iniciação, a segurança no uso, assim como aspectos éticos e regulatórios relacionados com este tipo de dispositivo de reposição da nicotina ainda são escassas e parcialmente conhecidas.

O CE é um dispositivo eletrônico que fornece aos usuários doses de nicotina e outros aditivos em aerossol. São três os componentes principais do CE: uma bateria, um atomizador e um cartucho contendo nicotina. Em alguns países é comercializada uma versão de CE sem nicotina (13). Alguns CE têm um indicador luminoso na ponta que acende quando o usuário usa o aparelho, lembrando assim o cigarro aceso. A maioria dos sistemas eletrônicos de liberação de nicotina imita as formas tradicionais de utilização do tabaco, isto é, o cigarro, o charuto ou o cachimbo; menos frequentemente o CE tem a forma de um objeto de uso diário como caneta ou *pen drive*, sendo usado principalmente por indivíduos que querem fumar sem chamar a atenção (14).

A constituição do cartucho varia de acordo com a marca comercial e geralmente possui nicotina e um componente para produzir o aerossol (por exemplo propilenoglicol ou glicerol diluído em água). O nível de nicotina no cartucho pode variar e não corresponder à concentração descrita pelo fabricante (15, 16). Algumas marcas de CE podem conter substâncias que modificam o sabor como extrato de frutas, baunilha, menta, café ou chocolate, tornando o CE mais atrativo principalmente para adolescentes. Diversas substâncias potencialmente danosas como formaldeído, acetoaldeído, acroleína, compostos orgânicos voláteis, metais

pesados e nitrosaminas derivadas do tabaco foram identificadas nos cartuchos de nicotina (15, 17).

Quando o usuário aspira o dispositivo, um sensor detecta o fluxo de ar e aquece o líquido do cartucho causando a evaporação. O vapor libera a nicotina para o usuário e uma parte do vapor pode ser liberada no ar ambiente quando o usuário exala. A temperatura do vapor atinge entre 40°C e 65°C. De acordo com informações dos fabricantes um cartucho pode gerar de 10 a 250 jatos, o que poderia corresponder dependendo da marca a 5-30 cigarros (18). Recentemente foram desenvolvidos CEs de segunda e terceira geração, com baterias e vaporizadores mais potentes, capazes de liberar doses maiores de nicotina, aumentando assim o risco de dependência (19).

Embora haja falta de evidências demonstrando a eficácia do CE na cessação do tabagismo, cresce o número de interessados sobre o assunto, assim como o número de consumidores no mundo, sendo a maioria constituída por adultos tabagistas (20-22). Os usuários do CE se autodenominam *vapers*. Nos EUA, uma pesquisa com mais de 10.000 indivíduos adultos mostrou que o conhecimento da existência do CE duplicou entre 2009 e 2010 (de 16,4% para 32,2%), e o uso do CE praticamente quadruplicou, passando de 0,6% em 2009 para 2,7% em 2010 (23). Entre tabagistas ativos 11,4% referiram terem usado o CE e 4,1% relataram uso nos últimos 30 dias (24). Na Grã-Bretanha a taxa de usuários regulares do CE aumentou de 2,7% em 2010 para 6,7% em 2012 (25). Dados obtidos de 5.939 indivíduos em quatro países (EUA, Reino Unido, Canadá e Austrália) entre 2010 e 2011 mostraram que cerca da metade dos indivíduos entrevistados (46,6%) tinham conhecimento da existência do CE. Entretanto, a taxa de indivíduos cientes da existência do CE variou significativamente entre os países, sendo maior nos EUA (73,4%) e no Reino Unido (54,4%) onde o acesso ao CE é permitido e menor no Canadá (39,5%) e Austrália (20,0%), onde o CE foi banido. A taxa de experimentação foi de 7,6% (16,3% entre os que conheciam o CE) e de uso atual de 3%; a proporção de consumidores atuais do CE não variou entre os diferentes países ($p=0,114$) (26).

Um fórum online dedicado à cessação do tabagismo e ao CE, realizado na Inglaterra e França em 2010, reuniu 3.587 participantes (70% ex-tabagistas, 61% homens, com média de idade de 41 anos). O CE com nicotina foi usado por 97%

dos participantes, sendo usado por cerca de cinco meses em ex-tabagistas. A maioria referiu que o CE os ajudou a parar de fumar ou a reduzir o consumo (96%). As razões para o uso do CE incluíram as seguintes: percepção de que o mesmo seria menos tóxico que o cigarro (87%), redução da fissura pelo tabaco (79%) e dos sintomas de abstinência (77%), custo inferior ao tabaco (57%) e controle de situações nas quais era proibido fumar (39%) (27). Uma das limitações do estudo foi a seleção da amostra por conveniência. Outra pesquisa online realizada com 81 tabagistas mostrou o padrão de consumo em usuários regulares do CE. O tempo de uso foi de 100 dias (mediana), e o número de jatos/dia foi de 175 (mediana) (28).

Uma revisão sistemática recente que incluiu 49 estudos mostrou que o conhecimento da existência do CE passou de 16% em 2009 para 58% em 2011 e que o uso do CE aumentou de 1% para 6% no mesmo período (22).

O CE é conhecido e é acessível para uso de crianças e adolescentes em diversos países. Uma pesquisa *online* com 228 adolescentes americanos do sexo masculino mostrou que 67% conheciam o CE embora menos de 1% afirmassem tê-lo experimentado (29). Em um estudo com 444 adolescentes coreanos 10,2% referiram ter visto ou ouvido sobre o CE e 0,5% relataram tê-lo usado. A rota de contato com o CE foi a internet em 46% dos casos, amigos em 27,9%, televisão 11%, livros 9,3% e outros 5,4%. A probabilidade de usar CE foi 6,3 vezes maior nos adolescentes meninos que nas meninas, e 3,4 vezes maior nos adolescentes com tabagistas na família que nos sem tabagistas na família (30).

A prevalência do uso de CE e de cigarros convencionais em alunos do 6º ao 12º ano do ensino médio nos anos de 2011 e 2012 foi estudada nos EUA através de uma pesquisa transversal (*National Youth Tobacco Survey - NYTS*) (31). Os resultados mostraram que tanto a experimentação como o uso recente de CE praticamente duplicou em um ano. O uso de CE aumentou de 3,3% para 6,8% ($p < 0,05$), do cigarro convencional de 1,1% para 2,1% ($p < 0,05$) e o uso de ambos de 0,8% para 1,6% ($p = 0,05$) de 2011 a 2012. Não houve diferença no incremento quando foram comparados os grupos de alunos do 6º ao 8º ano e do 9º ao 12º ano do ensino médio. O estudo mostrou ainda que em 2012, entre os experimentadores de CE, 9,3% referiram nunca fumar cigarros convencionais e entre os usuários regulares do CE, 76% referiram fumar regularmente cigarros tradicional (32).

Outro estudo realizado em oito escolas da Carolina do Norte (EUA) com 4.444 adolescentes entre 11 e 19 anos relatou uso do CE por 4,9% dos estudantes, sendo que 1,5% referiam uso no último mês. Embora o uso do CE fosse mais comum entre os adolescentes que já fumavam, 12% dos consumidores do CE nunca haviam usado o cigarro tradicional (33).

Tanto a propaganda na internet como a comercialização *online* do CE, mesmo nos países nos quais o produto foi banido, podem estimular o consumo e permitem que os adolescentes tenham acesso ao produto. Adicionalmente, os dados dos estudos acima citados sugerem que a experimentação do CE poderia induzir o uso continuado de cigarros tradicionais nesta fase crítica da vida. Assim, ações que reduzam o apelo de consumo e proíbam a venda do CE a adolescentes são fundamentais para minimizar o risco do consumo do tabaco e/ou do CE.

A segurança dos sistemas eletrônicos de liberação da nicotina não foi cientificamente demonstrada, e o risco potencial para a saúde do usuário ainda permanece indeterminado. A maior parte dos problemas de segurança relacionada ao CE é devida à ausência de regulação adequada e inconsistências no controle de qualidade. A falta de regulação e de fiscalização resulta numa variabilidade grande na qualidade dos dispositivos, na quantidade de nicotina e nos demais constituintes do cartucho, entre as diferentes marcas (15). Assim, o consumidor não tem como saber a real constituição do produto que está usando.

Efeitos adversos do CE podem resultar do conteúdo variável de nicotina no cartucho. Segundo a informação dos fabricantes, a quantidade de nicotina por cartucho pode variar entre 6 e 24 mg; entretanto, algumas vezes doses de até 100 mg foram detectadas por cartucho. Portanto, o risco de intoxicação deve ser considerado. A nicotina, tanto inalada, como ingerida ou em contato com a pele, pode ser perigosa para a saúde de grupos vulneráveis como crianças, jovens, gestantes, nutrizes, portadores de doenças cardíacas e idosos. A nicotina em grandes quantidades (0,5 a 1 mg por kg de peso corporal) pode ser letal, sendo recomendado que o CE, o cartucho e os acessórios de recarga sejam mantidos fora do alcance de crianças (14, 16).

Riscos à saúde podem também estar associados com as diferentes substâncias encontradas nos cartuchos substituíveis do CE. Uma delas é o

propilenoglicol, que é a substância na qual a nicotina fica em suspensão e serve para gerar o vapor. Dados sobre os efeitos nocivos da inalação do propilenoglicol são escassos. Irritação ocular e das vias aéreas superiores, assim como a presença de tosse e obstrução leve das vias aéreas, foram descritas após exposição curta à névoa de propilenoglicol criada por um gerador de fumaça artificial em alguns indivíduos não asmáticos (34).

Outras substâncias potencialmente nocivas incluindo irritantes e toxinas como dietilenoglicol, formaldeído, acetaldeído e acroleína também foram detectadas em algumas marcas de CE (17). Nitrosaminas, que são carcinógenos bem reconhecidos (35), assim como impurezas específicas relacionadas ao tabaco foram encontradas em concentrações baixas em duas marcas comerciais de CE (17). O CE pode conter substâncias aromatizantes, que são acrescentadas ao cartucho para tornar o CE mais palatável. Embora estas substâncias sejam condimentos alimentares usados na rotina, os efeitos da inalação das mesmas não são conhecidos.

A *Food and Drug Administration* (FDA) recebeu, até o primeiro trimestre de 2012, 49 relatos de eventos adversos com o uso do CE. Destes, oito foram considerados eventos graves, incluindo pneumonia e dor torácica, e os demais foram caracterizados como leves, e incluíram cefaleia e tosse (36). Um estudo que avaliou efeitos adversos agudos após 2,5 horas de uso do CE observou cefaleia leve, irritação da boca e da garganta, salivação, sudorese, fraqueza, palpitações, náuseas, vômitos e diarreia entre os principais sintomas. Entretanto, estes efeitos foram leves (37). Em três estudos prospectivos nos quais tabagistas usaram o CE por 6 ou 12 meses não foram observados eventos adversos graves e as principais queixas relatadas foram tosse, cefaleia e irritação na boca e garganta. Os sintomas desapareceram ou reduziram de intensidade com o uso (38-41).

Estudos *in vivo* e *in vitro* avaliaram o impacto do vapor do CE sobre as células sanguíneas e o efeito citotóxico sobre células miocárdicas. Num estudo *in vivo*, o vapor do CE, tanto com uso ativo como na exposição passiva por 30 minutos, não alterou as contagens de leucócitos, linfócitos e granulócitos (42). Outro estudo *in vitro* avaliou o potencial citotóxico do vapor proveniente de 20 marcas de CE para células miocárdicas em cultura. Os autores demonstraram que algumas amostras

apresentavam efeitos citotóxicos para células miocárdicas, embora a citotoxicidade do vapor do CE fosse menor que a da fumaça do cigarro.

Os efeitos do CE sobre a função pulmonar foram estudados apenas após exposição aguda. O uso do CE por tabagistas durante alguns minutos, assim como a exposição passiva de não tabagistas ao CE durante uma hora, não teve efeito sobre o volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) (43). Por outro lado, o uso do CE durante 5 minutos aumentou a resistência nas vias aéreas e reduziu a fração do óxido nítrico exalado em tabagistas adultos sem outras doenças (44). O aumento da resistência nas vias aéreas pode preceder as alterações no pico de fluxo expiratório e do VEF_1 na obstrução ao fluxo aéreo induzida experimentalmente (45). Reconhecidamente, o óxido nítrico desempenha um papel na fisiopatologia das doenças das vias aéreas associadas ao tabagismo, está relacionado à inflamação eosinofílica e à hiperreatividade brônquica, e é um marcador de estresse oxidativo (46). Observados em conjunto, os achados acima sugerem que alterações pulmonares são induzidas pelo uso do CE em curto prazo. Efeitos sobre a função pulmonar em longo prazo não foram estudados.

Como o CE não gera a fumaça que está associada com a combustão do tabaco, a sua utilização é geralmente considerada mais segura para os consumidores do que o tabaco. Esta "segurança relativa" pode ser atraente para os consumidores, no entanto, os produtos químicos utilizados no CE não foram totalmente revelados, e dados sobre a poluição ambiental gerada pelo uso do CE em ambientes fechados são escassos. Um estudo avaliou a qualidade do ar num ambiente com 9 indivíduos usando o CE. Os resultados mostraram quantidades substanciais de 1,2-propenediol, glicerina e nicotina, altas concentrações de material particulado com $2,5 \mu\text{m}$ (PM 2,5), um incremento de 20% nos níveis de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aumento nos níveis de alumínio e de material particulado total. A concentração de óxido nítrico no ar exalado aumentou em 7 dos 9 indivíduos (47). Adicionalmente, dados de segurança associados ao uso do CE em longo prazo também não estão disponíveis (14). Há relato na literatura de queimaduras relacionadas explosões do CE, com trauma oral e avulsão dentária (48, 49).

Os dados disponíveis sobre o CE até o momento são muito limitados. Segundo a OMS, não há comprovação científica para o uso do CE como substitutivo ou auxiliar na cessação do consumo do tabaco. Do mesmo modo, a forma de administração da nicotina diretamente para o pulmão difere das formas liberadas de reposição da nicotina (adesivo, goma e pastilhas) e precisa ser previamente estudada (14).

A comparação de CEs de diferentes marcas mostrou concentrações variáveis de nicotina nos cartuchos, assim como inconsistência no conteúdo dos jatos e na liberação da nicotina. Após uso do CE, os níveis plasmáticos de nicotina permaneceram inalterados em todos os pacientes em dois estudos (50, 51), e em cerca de um terço dos casos em outro estudo (52). Entretanto, em usuários habituais do CE, os níveis plasmáticos de nicotina podem aumentar (53), embora uma grande variabilidade individual nos níveis séricos de cotinina tenha sido observada (37).

Diversos estudos avaliaram o impacto do CE sobre o desejo de fumar e sobre a fissura. Num estudo randomizado e cruzado, patrocinado por um fabricante de CE, o dispositivo contendo 16 mg de nicotina foi mais efetivo que o placebo para aliviar os sintomas de abstinência pela manhã em 40 indivíduos que ficaram sem fumar durante a noite. O efeito do CE sobre os sintomas de abstinência da nicotina foram comparáveis ao do inalador de nicotina, porém inferiores ao do próprio cigarro (52). Dawkins *et al* (54) estudaram os efeitos sobre o desejo de fumar, os sintomas de abstinência e a cognição em 86 pacientes randomizados em três grupos: a) CE (18 mg nicotina); b) mesmo dispositivo sem nicotina ou c) apenas segurar o CE. Vinte minutos após o uso foi observado redução no desejo de fumar e nos sintomas de abstinência à nicotina com CE e placebo em comparação com o grupo que apenas segurou o CE. A redução do desejo de fumar com o CE, em comparação com o placebo, foi significativamente diferente apenas nos homens. Entretanto, o grupo que recebeu nicotina apresentou resultados significativamente melhores em testes de memória. Em outro estudo cruzado foram comparados, em um protocolo de exposição aguda com 10 tragadas sequenciais a intervalos de 30 segundos entre as mesmas, duas marcas de CE com 16 mg de nicotina, um cigarro habitualmente usado pelo indivíduo e um cigarro não aceso (placebo). Redução da fissura em

relação ao placebo foi observada com uma das duas marcas de CE; entretanto, o efeito foi inferior ao do cigarro tradicional (50).

Poucos estudos avaliaram os efeitos do CE na redução e na cessação do tabagismo num período de 6 a 24 meses. Identificamos dois ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC) e três estudos prospectivos tipo antes e depois. Os dois ECRC que compararam a) CE (16 mg de nicotina), com adesivo de nicotina 21 mg ou CE sem nicotina ou b) CE (7,2 mg de nicotina) com CE sem nicotina, administrados por 12 semanas, não encontraram diferenças significativas entre os grupos na redução do número de cigarros ou nas taxas de cessação em 6 ou 12 meses (13, 40). Os três estudos prospectivos não controlados, realizados com pequeno número de tabagistas que não pensavam em parar de fumar (um destes grupos constituído por pacientes esquizofrênicos) descreveram taxas de cessação em 6, 12 e 24 meses de 22,5%, 14,3% e 12,5%, respectivamente (38, 39, 41) Ainda, uma pesquisa *online* realizada com 5.000 indivíduos que adquiriram o CE de uma determinada marca, 7 meses após a aquisição, mostrou altas taxas de redução do consumo (66,8%) e cessação (31%) em 6 meses entre os 222 respondedores do questionário. Entretanto, este estudo apresenta a limitação de que somente 4,5% dos indivíduos convidados responderam o questionário; se os indivíduos que não responderam o questionário fossem considerados como fumantes, a taxa de cessação seria de 1,4% (55).

Os estudos descritos acima evidenciam uma baixa taxa de abandono do tabagismo com a utilização do CE, em uma população que se auto-trata e faz auto-relato da cessação. Por outro lado, a pesquisa com usuários descreve uso frequente e prolongado do CE, cerca de 20 vezes por dia por mais de um ano, muitas vezes associado ao uso do cigarro convencional (56).

O objetivo deste projeto é avaliar o uso do CE na cessação do tabagismo comparado com grupo controle (placebo) e seus potenciais efeitos adversos.

3. JUSTIFICATIVA

O CE é um sistema eletrônico de liberação de nicotina que ganhou popularidade nos últimos anos. A produção, comercialização e importação do CE são proibidas no Brasil. O CE tem sido preconizado como uma alternativa para auxiliar na cessação do tabagismo por uns e apontado como uma estratégia para criar dependência em crianças e adolescentes por outros. A utilização prolongada do CE por tabagistas pode perpetuar a dependência à nicotina. Dados avaliando a eficácia do CE são escassos e o seu papel para induzir a cessação do tabagismo não foi comprovado até o momento. Dessa forma, justifica-se a realização de revisão sistemática sobre os efeitos do CE na cessação do tabagismo comparado com grupo controle (placebo) e seus eventos adversos.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Revisar sistematicamente os efeitos do cigarro eletrônico comparado com grupo controle (placebo) sobre a cessação tabágica.

4.2 Objetivo específico

Revisar sistematicamente os potenciais efeitos adversos do cigarro eletrônico.

5. REFERÊNCIAS

1. WHO. Report on the Global Tobacco Epidemic 2011. Warning about the dangers of tobacco is the third in a series of WHO reports that tracks the status of the tobacco epidemic and the impact of interventions implemented to stop it 2011. Available from: http://www.who.int/tobacco/global_report/en/.
2. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tabagismo: dados e números. Available from: www.inca.gov.br.
3. Malta DC, Moura EC, Silva SA, Oliveira PP, Silva VL. Prevalence of smoking among adults residing in the Federal District of Brasília and in the state capitals of Brazil, 2008. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):75-83.
4. WHO. Framework Convention on Tobacco Control. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241591013.pdf>.
5. Portaria nº 1035/GM, Ministério da Saúde, de 31 de maio de 2004. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/GM/GM-1035.htm>.
6. Jarvis MJ, McIntyre D, Bates C, Foulds J. Effectiveness of smoking cessation initiatives. Efforts must take into account smokers' disillusionment with smoking and their delusions about stopping. *BMJ*. 2002;324(7337):608.
7. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. *BMJ*. 2007;335(7609):37-41.
8. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*. 2004;99(1):29-38.
9. Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy*. 2011;32(1):16-31.
10. Benowitz NL, Goniewicz ML. The regulatory challenge of electronic cigarettes. *JAMA*. 2013;310(7):685-6.
11. Odum LE, O'Dell KA, Schepers JS. Electronic cigarettes: do they have a role in smoking cessation? *J Pharm Pract*. 2012;25(6):611-4.
12. ANVISA. RDC 46 de 28 de agosto de 2009. Proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico. Available from: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/010909_3.htm.

13. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9905):1629-37.
14. WHO. Tobacco Free Initiative (TFI) - Questions and answers on electronic cigarettes or electronic nicotine delivery systems (ENDS). Available from: http://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic_cigarettes/en/index.html#.
15. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23(2):133-9.
16. WHO. Study Group on Tobacco Regulation. Tobreg scientific recommendation: devices designed for the purpose of nicotine to the respiratory system in which tobacco is not necessary for their operation. In: Report on the Scientific Basis of Tobacco Regulation: Third Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 2009.
17. BJ W. Food and Drug Administration evaluation of e-cigarettes. Center for Drug Evaluation and Research, Division of Pharmaceutical Analysis. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/UCM173250.pdf>.
18. Bertholon JF, Becquemin MH, Annesi-Maesano I, Dautzenberg B. Electronic cigarettes: a short review. *Respiration*. 2013;86(5):433-8.
19. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep*. 2014;4:4133.
20. Yamin CK, Bitton A, Bates DW. E-cigarettes: a rapidly growing Internet phenomenon. *Ann Intern Med*. 2010;153(9):607-9.
21. M D. 'It sounds like the replacement I need to help me stop smoking': use and acceptability of 'e-cigarettes' among UK smokers, 2010. Paper presented at the 12th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco Europe, Bath, UK, 6-9 September.
22. Pepper JK, Brewer NT. Electronic nicotine delivery system (electronic cigarette) awareness, use, reactions and beliefs: a systematic review. *Tob Control*. 2014;23(5):375-84.
23. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tob Control*. 2013;22(1):19-23.
24. Pearson JL, Richardson A, Niaura RS, Vallone DM, Abrams DB. e-Cigarette awareness, use, and harm perceptions in US adults. *Am J Public Health*. 2012;102(9):1758-66.

25. Dockrell M, Morrison R, Bauld L, McNeill A. E-cigarettes: prevalence and attitudes in Great Britain. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(10):1737-44.
26. Adkison SE, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, Hyland A, Borland R, Yong HH, et al. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. *Am J Prev Med.* 2013;44(3):207-15.
27. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction.* 2011;106(11):2017-28.
28. Etter JF. Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC Public Health.* 2010;10:231.
29. Pepper JK, Reiter PL, McRee AL, Cameron LD, Gilkey MB, Brewer NT. Adolescent males' awareness of and willingness to try electronic cigarettes. *J Adolesc Health.* 2013;52(2):144-50.
30. Cho JH, Shin E, Moon SS. Electronic-cigarette smoking experience among adolescents. *J Adolesc Health.* 2011;49(5):542-6.
31. CDC. National Youth Tobacco Survey. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC2013. Available from: <http://www.cdc.gov/>.
32. Corey C, Wang B, Johnson SE, Apelberg B, Husten C, Products CfT, et al. Electronic Cigarette Use Among Middle and High School Students — United States, 2011–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(35):729-30.
33. Sutfin EL, McCoy TP, Morrell HE, Hoepfner BB, Wolfson M. Electronic cigarette use by college students. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131(3):214-21.
34. Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med.* 2001;58(10):649-55.
35. WHO. Marketers of electronic cigarettes should halt unproved therapy claims. 2008. Geneva, World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr34/en/index.html>.
36. Chen IL. FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(2):615-6.
37. Dawkins L, Corcoran O. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(2):401-7.
38. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health.* 2011;11:786.
39. Caponnetto P, Auditore R, Russo C, Cappello GC, Polosa R. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(2):446-61.

40. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66317.
41. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, et al. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med*. 2014;9(5):537-46.
42. Flouris AD, Poulianiti KP, Chorti MS, Jamurtas AZ, Kouretas D, Owolabi EO, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(10):3600-3.
43. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol*. 2013;25(2):91-101.
44. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*. 2012;141(6):1400-6.
45. Vink GR, Arets HG, van der Laag J, van der Ent CK. Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(3):214-9.
46. Workshop ATS. ATS Workshop Proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate: Executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):811-3.
47. Schober W, Szendrei K, Matzen W, Osiander-Fuchs H, Heitmann D, Schettgen T, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(6):628-37.
48. Brownson EG, Thompson CM, Goldsberry S, Chong HJ, Friedrich JB, Pham TN, et al. Explosion Injuries from E-Cigarettes. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1400-2.
49. Rogér JM, Abayon M, Elad S, Kolokythas A. Oral Trauma and Tooth Avulsion Following Explosion of E-Cigarette. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(6):1181-5.
50. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control*. 2010;19(1):87-8.
51. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1945-53.
52. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control*. 2010;19(2):98-103.

53. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(1):267-70.
54. Dawkins L, Turner J, Hasna S, Soar K. The electronic-cigarette: effects on desire to smoke, withdrawal symptoms and cognition. *Addict Behav.* 2012;37(8):970-3.
55. Siegel MB, Tanwar KL, Wood KS. Electronic cigarettes as a smoking-cessation: tool results from an online survey. *Am J Prev Med.* 2011;40(4):472-5.
56. Foulds J, Veldheer S, Berg A. Electronic cigarettes (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives. *Int J Clin Pract.* 2011;65(10):1037-42.

6. ARTIGO CIENTÍFICO

EFEITO DO USO DE CIGARRO ELETRÔNICO NA CESSAÇÃO TABÁGICA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Igor Gorski Benedetto^{1,2}, Tamires Souza¹, Bruno Rocha Macedo², Marcelo Basso
Gazzana^{1,2}, Graciele Sbruzzi¹, Marli Maria Knorst^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Autor para correspondência:

Igor Gorski Benedetto

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, Porto Alegre/RS, CEP 90035-903

e-mail: ibenedetto@hcpa.edu.br

RESUMO

Fundamento:

O cigarro eletrônico (CE) é um sistema de liberação de nicotina semelhante ao cigarro convencional que vem sendo utilizado como alternativa de cessação do tabagismo. Dados sobre segurança e eficácia são escassos. O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente os efeitos do cigarro eletrônico comparado com grupo controle (placebo) sobre a cessação tabágica e seus potenciais efeitos adversos.

Métodos:

Foi realizada busca nas bases Cochrane Central, Medline (via PubMed), Lilacs, Scielo, Google Scholar e Embase até novembro de 2015. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam o cigarro eletrônico com placebo na cessação do tabagismo.

Resultados:

Foram identificados 6812 estudos, sendo incluídos dois ECRs, totalizando 562 pacientes (389 pacientes no grupo intervenção e 173 no grupo controle). Em 12 semanas, a análise dos estudos evidenciou um RR para cessação tabágica de 2,21 [IC 95% 1,10 – 4,44; p=0,03]. Em 24 semanas um RR de 2,11 [IC 95% 0,98 – 4,54; p=0,06] foi observado. Eventos adversos não foram descritos especificamente nos 2 estudos, mas não houve diferença nos grupos.

Conclusões:

Os dados deste estudo sugerem que o cigarro eletrônico com liberação de nicotina não é melhor que o placebo para cessação do tabagismo em 24 semanas. Ainda, é preciso considerar os potenciais riscos à saúde como intoxicações ou lesão inalatória decorrentes do uso do cigarro eletrônico.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é um importante problema de saúde pública no mundo e é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das principais causas de morte passíveis de prevenção (1). No Brasil ocorrem cerca de 220 mil mortes/ano relacionadas ao uso do tabaco (2). Apesar disso, cerca de 16,1% da população adulta brasileira é tabagista, sendo 17 milhões de homens e 12,5 milhões de mulheres (3).

O cigarro eletrônico (CE) é um sistema de liberação de nicotina. Dados avaliando a eficácia do CE são escassos e o seu papel para induzir a cessação do tabagismo não foi comprovado. A utilização prolongada do CE por tabagistas pode perpetuar a dependência à nicotina e o seu uso durante a adolescência pode estimular a iniciação do tabagismo (4). Neste cenário, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente os efeitos do cigarro eletrônico comparado com grupo controle (placebo) na cessação do tabagismo e seus potenciais efeitos adversos.

MATERIAL E MÉTODOS

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam o efeito do cigarro eletrônico vs placebo na cessação do tabagismo em pacientes adultos. Foram avaliados os seguintes desfechos: taxa de cessação em 12 e 24 semanas e eventos adversos. Foram considerados critérios de exclusão: estudos não randomizados, outro desfecho avaliado, não comparação com placebo e estudos publicados somente como resumo sem dados suficientes para análise.

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática nas seguintes bases de dados: Cochrane Central, Medline (via PubMed), Lilacs, Scielo, Google Scholar e Embase. Além disso, foi realizada busca manual nas referências de estudos publicados sobre o assunto. A busca foi realizada do início das bases até novembro de 2015, e não houve restrição de idioma nessa fase. Foram utilizados os seguintes descritores em inglês: *“smoking”, “smokings, tobacco”, “smoking cessation”, “electronic cigarettes”, “replacement product, nicotine”* associados a seus termos sinônimos, e a uma lista

de termos sensíveis para busca de ECRs. As estratégias de busca completas utilizadas no PubMed, Cochrane e Embase podem ser observadas nas Tabelas 1, 2 e 3, respectivamente.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Primeiramente, dois revisores independentes analisaram os títulos e os resumos de todos os estudos identificados. Todos os resumos que não forneceram informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusões foram submetidos à avaliação do texto completo. Nessa fase, os mesmos revisores independentemente avaliaram os textos completos e fizeram a seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. Qualquer divergência entre os revisores era resolvida por consenso. Sequencialmente foi realizada a extração dos dados também por dois revisores independentes, através de um formulário padronizado. Foram extraídas informações sobre as características dos pacientes, das intervenções e dos desfechos avaliados nos estudos.

Avaliação do risco de viés

A qualidade metodológica foi avaliada considerando as seguintes características dos estudos incluídos: geração da sequência de randomização, sigilo de alocação, cegamento, cegamento dos avaliadores dos desfechos, análise por intenção de tratar e descrição das perdas e exclusões (Tabela 4). Estudos sem uma clara descrição dessas características foram considerados como não claros ou não informado.

Análise estatística

As estimativas do efeito foram obtidas comparando as taxas de cessação tabágica entre os grupos intervenção e placebo, utilizando um modelo de efeito randômico. Considerou-se significativo um valor alfa = 0,05 e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A heterogeneidade estatística do efeito do tratamento entre os estudos foi avaliada pelo teste de inconsistência (I^2), em que valores acima de 25% e 50% foram considerados como indicativo de moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. Todas as análises foram conduzidas usando o software *Review*

Manager 5.2 (Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Review and Intervention).

RESULTADOS

Descrições dos estudos

Na busca por citações potencialmente relevantes encontramos 6812 estudos, destes 19 artigos foram recuperados para a análise detalhada do artigo completo (Figura 1). Apenas dois artigos se enquadraram nos critérios de elegibilidade e foram incluídos, totalizando 562 pacientes (389 pacientes no grupo intervenção e 173 no grupo controle) (Tabela 5).

No estudo de Bullen *et al* (5) foram randomizados 657 pacientes, com 289 no grupo intervenção e 73 no grupo controle. Havia um terceiro grupo que recebeu adesivos de nicotina, porém este não entrou na nossa avaliação, pois a nossa intenção foi comparar o CE contendo nicotina com placebo. No grupo que recebeu cigarro eletrônico, a média de idade era $43,6 \pm 12,7$ anos, sendo no grupo placebo $43,2 \pm 12,4$ anos. O número de cigarros consumidos por dia era $18,4 \pm 7,2$ e $17,7 \pm 5,6$, respectivamente. Dos 289 indivíduos do grupo cigarro eletrônico, 157 (54%) tinham alta dependência à nicotina (escala de Fagerström > 5). Os pacientes incluídos tinham 18 anos ou mais, e histórico de fumar 10 ou mais cigarros por dia no último ano. Foram excluídos: gestantes, lactantes, uso de drogas para cessação tabágica, relato de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e angina nas duas semanas prévias, e aqueles com qualquer doença clínica não controlada. Os cartuchos de nicotina utilizados continham de 10 a 16 mg / ml. O grupo controle recebia CE com cartuchos sem nicotina (placebo). O desfecho primário foi seis meses de cessação tabágica verificado com análise do monóxido de carbono exalado (<10 ppm) (6), usando dispositivo Bedfont Micro Smokerlyzer (Bedfont Scientific, Maidstone, UK). Os desfechos secundários, avaliados em 1, 3 e 6 meses de cessação, foram abstinência, número de cigarros fumados por dia, eventos adversos, entre outros.

O estudo ECLAT (7) randomizou 300 tabagistas, entre 18 e 70 anos, que não tinham a intenção de parar de fumar. O cigarro eletrônico era apresentado como uma alternativa mais saudável para ser utilizada como substituto do cigarro

convencional. Um grupo (n=100) recebeu cigarro eletrônico com cartuchos de 7,2 mg de nicotina por 12 semanas, sendo que o grupo controle (n=100) recebeu cartuchos sem nicotina. Havia um terceiro braço do estudo contendo grupo com intervenção utilizando doses diferentes de nicotina no período de 12 semanas (7,2 mg nas primeiras seis semanas e 5,4 mg nas restantes). Este grupo não entrou na nossa análise de eficácia, pois tentamos manter doses maiores de nicotina utilizadas nos diferentes estudos. A cessação foi avaliada por abstinência auto-referida, confirmada com avaliação do CO exalado (<7 ppm). No grupo que recebeu cigarro eletrônico, a média de idade era 45,9 ± 12,8 anos, sendo no grupo placebo 42,2 ± 12,5 anos. A mediana do número de cigarros consumidos por dia era 19,0 (14,0-25,0) e 22,0 (15,0-27,0), respectivamente. A média de pontos na escala de Fagerström foi 5,6 ± 2,3 no grupo intervenção e 5,8 ± 2,2.

Risco de viés

Os dois estudos incluídos apresentaram a geração da sequência aleatória, alocação sigilosa, cegamento dos avaliadores quanto aos desfechos e descreveram perdas e exclusões, além de realizarem análise por intenção de tratar, apresentando baixo risco de viés para essas características. Apenas um estudo relatou o cegamento do avaliador do desfecho e do paciente, resultando em maior potencial de viés (Tabela 4).

Efeitos da intervenção

Na avaliação em 12 semanas da cessação tabágica, Bullen *et al* (5) evidenciaram taxa de cessação de 38/289 no grupo intervenção comparado com 5/73 no grupo controle, determinando um RR de 1,92 [IC 95% 0,78 – 4,70] e Caponnetto *et al* (7) com taxa de cessação de 11/100 com intervenção, comparada com 4/100 no grupo controle, RR de 2,75 [IC 95% 0,91 – 8,35]. A análise dos dois estudos evidencia um RR para cessação tabágica de 2,21 [IC 95% 1,10 – 4,44; p=0,03] (Figura 2).

Em 24 semanas, a taxa de cessação tabágica dos dois estudos foi 33/389 com uso de cigarro eletrônico, sendo a taxa no grupo placebo 8/173, determinando um RR de 2.11, [IC 95% 0.98 – 4,54; p=0,06] (Figura 3).

Efeitos adversos

No estudo ECLAT (7), não foram relatados efeitos adversos graves. Os efeitos adversos descritos foram tosse, boca seca, dispneia, irritação na garganta e cefaleia, mas com suas frequências de distribuição definidas na avaliação basal antes do uso de cigarro eletrônico (26%, 22%, 20%, 17% e 17%, respectivamente). Houve redução da ocorrência destes sintomas em todos os grupos, exceto para boca seca, sem diferença estatisticamente significativa. Não relatado evento adverso relacionado diretamente após início do CE.

No estudo *Bullen et al* (5), dos 107 participantes foram relatados 137 eventos adversos e dos 26 pacientes do grupo placebo, 36 eventos. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não relatado nenhum efeito adverso grave relacionado ao produto. Não foram descritos especificamente quais foram os efeitos adversos não graves.

DISCUSSÃO

O principal aspecto do resultado apresentado pelo estudo é a taxa de cessação tabágica abaixo de outras intervenções farmacológicas, além de não encontrarmos significância estatística para o tratamento no período de 6 meses de intervenção.

O tratamento farmacológico para parar de fumar visa reduzir sintomas de abstinência facilitando a cessação, sendo de comprovada eficácia o uso de reposição de nicotina (adesivos, gomas), vareniciclina e bupropiona (8). As principais diretrizes internacionais para cessação tabágica consideram estes agentes como primeira escolha (9). Outro aspecto de comprovado benefício é a associação com terapia comportamental, comparado com tratamento farmacológico isolado (10).

Anthenelli RM et al (11) avaliaram em ensaio clínico os tratamentos farmacológicos de primeira escolha para auxiliar na cessação do tabagismo. O sucesso nos pacientes tratados com vareniciclina foram maiores que nos tratados com placebo (OR de 3,61 [IC 95% 3,07 – 4,24]), assim como comparados com adesivos de nicotina (1,68 [IC 95% 1,46 – 1,93]) ou bupropiona (1,75 [IC 95% 1,52 – 2,01]). A bupropiona e o adesivo de nicotina também apresentaram taxas elevadas

de cessação em comparação com placebo; OR de 2,07 [IC 95% 1,75 – 2,45] e 2,15 [IC 95% 1,82 – 2,54], respectivamente. Portanto, com as evidências disponíveis, o uso de cigarro eletrônico com objetivo de cessar tabagismo não apresenta eficácia ou equivalência aos tratamentos previamente comprovados e de maior segurança.

Embora nos dois estudos incluídos na análise os efeitos adversos do CE com e sem nicotina tenham sido comparáveis, há crescente preocupação quanto ao perfil de segurança do CE e relação com problemas de saúde pública. O CE pode induzir jovens a iniciar o tabagismo, levando à dependência de nicotina e a uma transição para o uso de cigarros convencionais, elevando a prevalência de tabagismo (12, 13). Outras preocupações relevantes são o risco de intoxicação por nicotina, principalmente em crianças e adolescentes e o risco desconhecido à exposição ao vapor e à temperatura dos dispositivos comercializados (14-16). Mais recentemente, acidentes e queimaduras relacionados com a explosão da bateria do cigarro eletrônico foram descritos (17-19).

Concluimos que até o momento não há comprovado benefício no uso do CE como estratégia para aumentar a cessação do tabagismo. Não há perfil de segurança suficiente para recomendação de tratamento, além dos efeitos prejudiciais em relação à saúde pública. Recentemente, McRobbie, H *et al* (20) em uma metanálise avaliando a eficácia deste método encontrou resultados semelhantes e as mesmas limitações.

Pontos fortes e limitações da revisão

Neste estudo foi realizada uma busca bibliográfica sensível e abrangente, sendo aplicados critérios de elegibilidade explícitos e reprodutíveis por dois revisores independentes. Assim como a seleção dos estudos, extração dos dados e análise do risco de viés dos artigos. A realização da metanálise é o fator que aumenta o poder de relevância do estudo, pois não sabemos o efeito desta intervenção isoladamente em poucos estudos disponíveis na literatura.

A principal limitação do estudo é o pequeno número de ensaios clínicos disponíveis para inclusão na nossa análise e as poucas evidências sugerindo segurança desta intervenção. O período total de acompanhamento da intervenção também foi limitado, considerando elevadas taxas de recaída do tabagismo levadas

para qualquer intervenção farmacológica disponível na literatura. Outra limitação foi a seleção dos pacientes do estudo ECLAT, pois não era critério de elegibilidade o desejo de parar de fumar, o que pode ter influenciado os resultados do estudo.

CONCLUSÕES

O uso do CE como estratégia de cessação do tabagismo não deve ser indicada com a evidência disponível até o momento a partir da análise destes dois estudos. Apesar de ter sido observada diferença com o uso do CE em 12 semanas, o efeito não se manteve em 24 semanas. Os eventos adversos foram semelhantes aos observados no grupo controle. Há limitação dos resultados devido ao baixo número de eventos, tempo estudado e número de pacientes. A falta de eficácia na cessação do tabagismo em longo prazo, os potenciais de dano em longo prazo, os efeitos no aumento da incidência do tabagismo convencional por ser o CE substituto do cigarro impedem a recomendação do seu uso para fim terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Report on the Global Tobacco Epidemic 2011. Warning about the dangers of tobacco is the third in a series of WHO reports that tracks the status of the tobacco epidemic and the impact of interventions implemented to stop it 2011. Available from: http://www.who.int/tobacco/global_report/en/.
2. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tabagismo: dados e números. Available from: www.inca.gov.br.
3. Malta DC, Moura EC, Silva SA, Oliveira PP, Silva VL. Prevalence of smoking among adults residing in the Federal District of Brasília and in the state capitals of Brazil, 2008. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):75-83.
4. Corey C, Wang B, Johnson SE, Apelberg B, Husten C, Products CfT, et al. Electronic Cigarette Use Among Middle and High School Students — United States, 2011–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(35):729-30.
5. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9905):1629-37.
6. West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction*. 2005;100(3):299-303.
7. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66317.
8. Patel MS, Steinberg MB. In the Clinic. Smoking Cessation. *Ann Intern Med*. 2016;164(5):ITC33-ITC48.
9. Siu AL, Force USPST. Behavioral and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2015;163(8):622-34.
10. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med*. 2002;346(7):506-12.
11. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10037):2507-20.
12. Collaco JM, Drummond MB, McGrath-Morrow SA. Electronic cigarette use and exposure in the pediatric population. *JAMA Pediatr*. 2015;169(2):177-82.
13. Niaura RS, Glynn TJ, Abrams DB. Youth experimentation with e-cigarettes: another interpretation of the data. *JAMA*. 2014;312(6):641-2.

14. Bassett RA, Osterhoudt K, Brabazon T. Nicotine poisoning in an infant. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2249-50.
15. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:78.
16. Flouris AD, Poulianiti KP, Chorti MS, Jamurtas AZ, Kouretas D, Owolabi EO, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(10):3600-3.
17. Brownson EG, Thompson CM, Goldsberry S, Chong HJ, Friedrich JB, Pham TN, et al. Explosion Injuries from E-Cigarettes. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1400-2.
18. Rogér JM, Abayon M, Elad S, Kolokythas A. Oral Trauma and Tooth Avulsion Following Explosion of E-Cigarette. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(6):1181-5.
19. U.S. Fire Administration. Electronic cigarette fires and explosions. October 2014. Available from: https://www.usfa.fema.gov/downloads/pdf/publications/electronic_cigarettes.pdf.
20. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):CD010216.

Tabela 1: Estratégia de busca utilizada no Pubmed

#9	Search ("Smoking"[Mesh] OR "Smoking" OR "Cigarette Smoking" OR "Smoking, Cigarette" OR "Tobacco Smoking" OR "Smokings, Tobacco" OR "Tobacco Smokings" OR "Smoking, Tobacco" OR "Cigar Smoking" OR "Cigar Smokings" OR "Smoking, Cigar" OR "Smokings, Cigar" OR Smokers)
#10	Search ("Tobacco Use Cessation Products"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation Products" OR "Nicotine Polacrilex" OR "Nicotine Polacrilices" OR "Polacrilex, Nicotine" OR "Polacrilices, Nicotine" OR "Nicotine Replacement Products" OR "Nicotine Replacement Product" OR "Product, Nicotine Replacement" OR "Products, Nicotine Replacement" OR "Replacement Product, Nicotine" OR " Replacement Products, Nicotine" OR "Smoking Cessation Products" OR "Cessation Product, Smoking" OR "Cessation Products, Smoking" OR "Product, Smoking Cessation" OR "Products, Smoking Cessation" OR "Smoking Cessation Product" OR "electronic cigarettes" OR e-cig\$ OR elect\$ cigar\$ OR "electronic nicotine" OR E-cigarettes OR ENDS)
#11	Search ("Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation" OR "Cessation, Tobacco Use" OR "Cessations, Tobacco Use" OR "Tobacco Use Cessations" OR "Use Cessation, Tobacco" OR "Use Cessations, Tobacco" OR "Tobacco Cessation" OR "Cessation, Tobacco" OR "Cessations, Tobacco" OR "Tobacco Cessations" OR "Smokeless Tobacco Cessation" OR "Cessation, Smokeless Tobacco" OR "Cessations, Smokeless Tobacco" OR "Smokeless Tobacco Cessations" OR "Tobacco Cessation, Smokeless" OR "Tobacco Cessations, Smokeless")
#12	Search ("Smoking Cessation"[Mesh] OR "Smoking Cessation" OR "Cessation, Smoking" OR "Cessations, Smoking" OR "Smoking Cessations")
#13	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))
#14	Search ((#10) OR #11) OR #12
#15	Search ((#9) AND #13) AND #14
#16	Search ((#9) AND #10) AND #13
#17	Search ((#9) AND #13) AND #14 Filters: Publication date from 2004/01/01 to 2014/06/27
#18	Search ((#9) AND #10) AND #13 Filters: Publication date from 2004/01/01 to 2014/06/27

Tabela 2: Estratégia de busca utilizada no Cochrane

#1	MeSH descriptor: [Smoking] explode all trees	5437
#2	MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation Products] explode all trees	163
#3	Enter terms for search: electronic cigarettes or e-cigarette or electronic cigarette or electronic nicotine or E-cigarettes or ENDS	66746
#4	Enter terms for search: #2 or #3	66876
#5	Enter terms for search: #1 AND #4	628

Tabela 3: Estratégia de busca utilizada no Embase

#1	'smoking'/exp	
#2	'smoking cessation'/exp	39985
#3	'smoking cessation program'/exp	1976
#4	'nicotine gum'/exp	2399
#6	'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)	1811148
#9	'electronic cigarette'/syn	1022
#10	#2 OR #3 OR #4 OR #9	42215
#11	#1 AND #6 AND #10	4940
#12	#1 AND #6 AND #9	66

Tabela 4: Avaliação do risco de viés

ESTUDO (sobrenome do 1° autor e ano)	Bullen, 2013	Caponnetto, 2013
Geração da sequencia aleatória (S, N ou Não claro)	S	S
Alocação sigilosa (S, N ou Não claro)	S	S
Cegamento do terapeuta (S, N ou Não claro)	N	S
Cegamento do paciente (S, N ou Não claro)	N	S
Cegamento avaliadores dos desfechos (S, N ou Não claro)	S	S
Descrição de perdas e exclusões (S ou N)	S	S
Análise por Intenção de Tratar (S, N)	S	S

NI: não informado; S: sim; N: não

Tabela 5: Característica dos estudos incluídos

Estudo, ano	População	Grupos	Idade (anos)	n/grupo	Follow-up	Principais parâmetros	Resultados
Bullen et al., 2013	Tabagistas com intenção de parar de fumar	CE com 16 mg de nicotina	43,6 (12,7)	289	6 meses de intervenção	Abstinência contínua auto-relatada durante todo o período (permitindo ≤ 5 cigarros no total). Quantidade referida de cig/d. Medição dos níveis de COex (≤10 ppm).	Taxa de cessação de 7,3% para os usuários de CE, de 5,8% para usuários de AN, e de 4,1% para o grupo placebo. Redução de cig/d de ≥50% para os usuários de CE, de 41% para usuários de AN, e de 45% para o grupo placebo. Eventos adversos: sem diferença entre grupos.
		AN com 21 mg de nicotina	40,4 (13,0)	295			
		CE sem nicotina por (placebo)	43,2 (12,4)	73			

Estudo, ano	População	Grupos	Idade (anos)	n/grupo	Follow-up	Principais parâmetros	Resultados
Caponnetto et al., 2013	Tabagistas sem intenção de parar de fumar	A: CE com 7,2 mg de nicotina por 12 semanas	45,9 (12,8)	100 alocados (65 analisados)	52 semanas totais (12 de intervenção + 30 de observação); 9 consultas	Quantidade referida de cig/d. Medição dos níveis de COex, eventos adversos, sinais vitais e preferência por produto. Adicionalmente, medição de cotinina salivar nas semanas 6 e 12 naqueles que declararam não ter fumado e com COex ≤ 7 ppm.	Em relação ao basal, houve queda de COex e do nº cig/d nos três grupos ($p < 0,001$), porém com efeito gradativamente menor com o decorrer do tempo. No geral, a redução do tabagismo foi de 22,3% na 12ª semana e de 10,3% na 52ª semana. Já a cessação foi de 10,7% na 12ª semana e de 8,7% na 52ª semana. Em relação ao basal, houve diminuição de tosse, boca seca, dificuldade de respiração e dor de cabeça, mas não de irritação da garganta. Estes eventos adversos também não diferiram entre os grupos.
		B: CE com 7,2 mg de nicotina + CE com 5,4 mg de nicotina (6 semanas cada dose)	43,9 (12,2)	100 alocados (63 analisados)			
		C: CE sem nicotina por 12 semanas (placebo)	42,2 (12,5)	100 alocados (55 analisados)			

CE: cigarro eletrônico; AN: adesivo de nicotina; COex: monóxido de carbono no ar exalado; cig/d: cigarros/dia

Figura 1: Fluxograma dos estudos incluídos

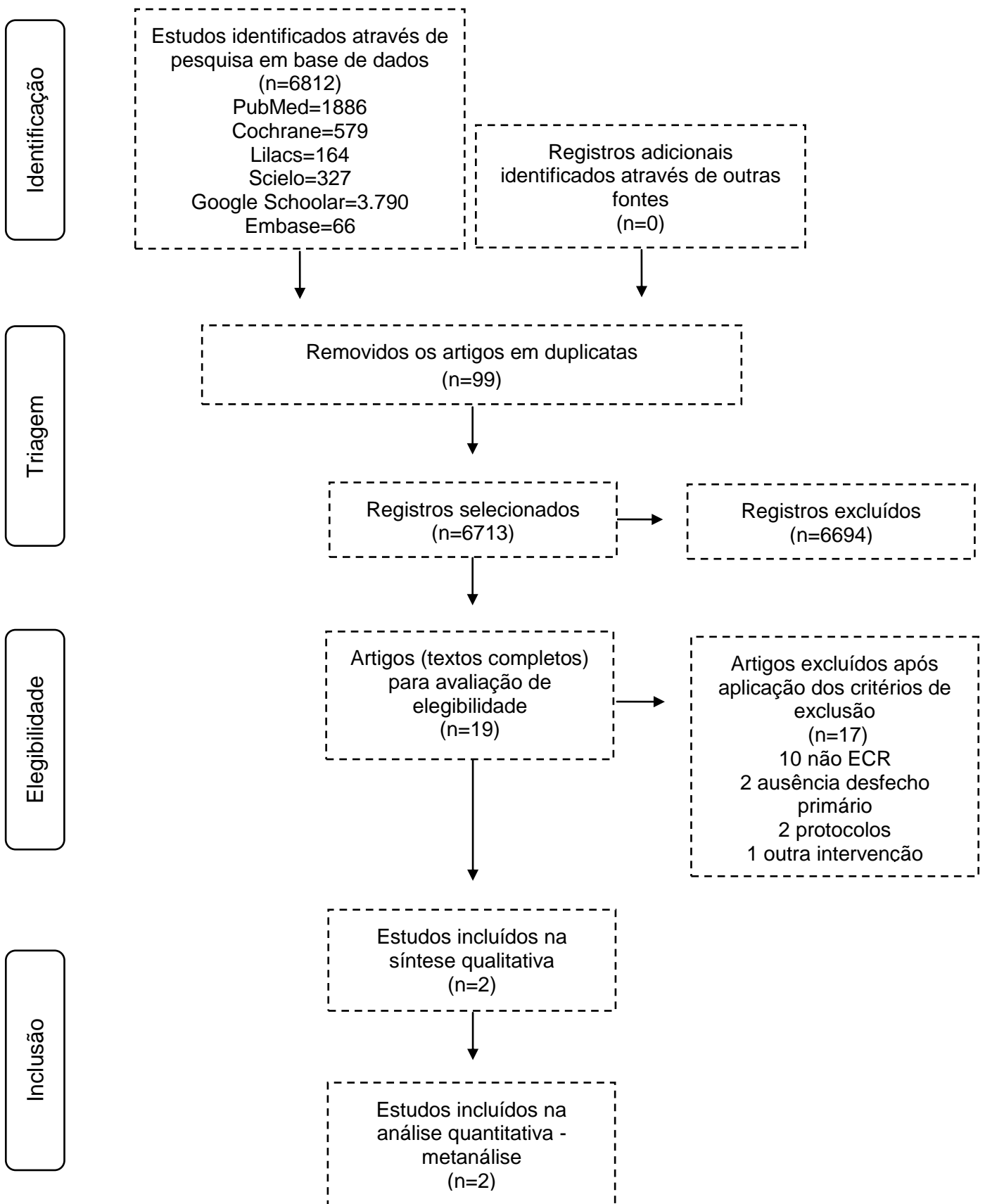


Figura 2: Cessação tabágica em 12 semanas

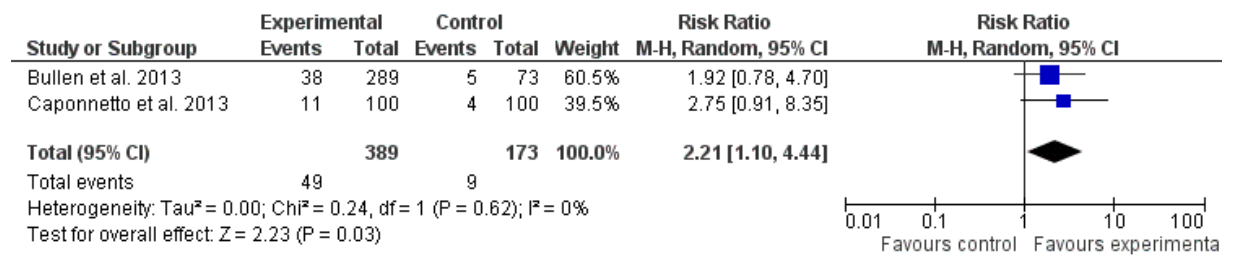
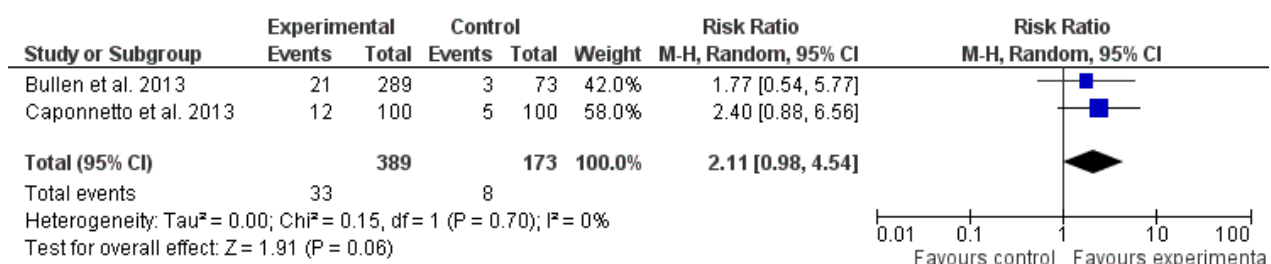


Figura 3: Cessação tabágica em 24 semanas



7. CONCLUSÕES

Neste estudo observou-se que o uso do cigarro eletrônico aumentou a cessação do tabagismo em 12 semanas, mas este efeito não se manteve em 24 semanas. Embora os efeitos adversos nos dois estudos incluídos na análise tenham sido comparáveis ao do grupo placebo, os riscos à saúde em longo prazo com potenciais de dano como intoxicações, lesão inalatória ou queimaduras precisam ser melhor estudados.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As publicações encontradas na literatura demonstram pouca evidência de eficácia do uso do cigarro eletrônico na cessação tabágica. Há crescente preocupação quanto o risco a saúde pública de aumento da prevalência do tabagismo, quando este dispositivo serve como iniciação do hábito de fumar, principalmente em jovens. A eficácia não comprovada assim como o perfil de segurança limitado com diversos relatos de efeitos adversos impossibilita qualquer recomendação deste tratamento, inclusive levando a desenvolver estratégias de proibição de seu uso para fins terapêuticos. Novos estudos avaliando a eficácia do cigarro eletrônico, assim como a segurança de seu uso em longo prazo serão úteis para melhorar o nível de evidência disponível no momento sobre o tema.