

Effetti sulla salute delle sigarette elettroniche: una revisione sistematica delle prove disponibili

Laura Amato¹, Fabio Cruciani¹, Renata Solimini², Alessandra Barca³, Roberta Pacifici², Marina Davoli¹

- 1= Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio-ASL Roma 1
- 2= Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Superiore di Sanità
- 3= Area Promozione della Salute e Prevenzione, Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria Regione Lazio

Corrisponding author: Fabio Cruciani, Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio-ASL Roma 1.

e-mail: f.cruciani@deplazio.it



Riassunto

Introduzione: Negli ultimi anni si è assistito ad un enorme sviluppo dell'utilizzo di sigarette elettroniche (e-cig), immesse sul mercato come strumento potenzialmente utile ad aiutare i fumatori a smettere di fumare, ma in seguito utilizzato anche come strumento per uso ricreativo. Solo in Italia, si stima che nel 2019 gli utilizzatori di e-cig (abituali e occasionali) sono circa 900.000. In generale gli utilizzatori di e-cig tendono a trascurare il rischio assoluto del prodotto (molto usato peraltro dai giovani con il rischio di favorire l'iniziazione al fumo di sigaretta tradizionale) in favore del rischio relativo dei danni delle sigarette elettroniche rispetto a quelle tradizionali. Questo è anche dovuto al fatto che al momento ci sono ancora grandi lacune di conoscenza riguardo alle ricadute sulla salute dell'utilizzo di e-cig. Tuttavia recentemente sono emerse più segnalazioni relative ad effetti avversi (EA) sulla salute anche gravi legati al loro utilizzo. Al 31 ottobre 2019 ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americano sono stati segnalati 1.888 casi di malattia polmonare associata all'uso di e-cig, e 37 decessi. Tuttavia i casi sono ancora aumentati e l'ultimo aggiornamento al 10 dicembre 2019 ha riferito 2.409 casi di malattia polmonare e 52 decessi. Obiettivo: Sintetizzare le prove disponibili sugli gli effetti sulla salute delle sigarette elettroniche. Metodo: Abbiamo ricercato in tre database, revisioni sistematiche (RS) della letteratura pubblicate fino a settembre 2019. Risultati: La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'individuazione di 14 revisioni che hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Le revisioni includevano complessivamente 1017 studi, di cui 93 (9%) fornivano informazioni utili per questa revisione. I 93 studi consideravano effetti delle e-cig sull'apparato respiratorio (31 studi), apparato orofaringeo (10 studi), apparato cardiovascolare (31 studi), cute ed annessi (3 studi), qualsiasi EA legato all'uso di e-cig (14 studi) e effetti dell'esposizione al fumo passivo di e-cig (6 studi). Data l'eterogeneità dei confronti e delle misure di esito considerate, è stato impossibile condurre sintesi statistiche ed i risultati vengono descritti narrativamente. Effetti sull'apparato respiratorio: la maggioranza degli studi concorda nell'affermare che l'uso di e-cig è associato a sintomi a carico delle prime vie aeree quali tosse e catarro e ad asma e sintomi bronchitici, sono stati riferiti anche casi di bronchite cronica e BPCO. *Effetti sull'apparato orofaringeo*: gli studi evidenziano vari effetti avversi quali lesioni infiammatorie nella cavità orale, lingua nera villosa, reazioni allergiche, formazione endogena di cancerogeni, sviluppo di cancro orale. Effetti sull'apparato cardiovascolare: una metaanalisi di 11 studi mostra che l'esposizione acuta alla e-cig incrementa il battito cardiaco. Altri 6 studi riportano incrementi nella frequenza cardiaca statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig, mentre altri 4 non riportano cambiamenti. Una meta-analisi di 7 studi dimostra che l'esposizione acuta alla ecig aumenta significativamente la pressione sistolica e diastolica. Infine 8 studi hanno evidenziato diversi fattori di rischio cardiovascolare. Effetti su cute ed annessi: i 3 studi inclusi riportano casi di dermatite squamosa e pruriginosa associata all'uso di e-cig. Qualsiasi effetto avverso: nessuno dei 14 studi inclusi ha riportato EA gravi collegati all'uso di e-cig. Gli EA più frequentemente riportati sono tosse, bocca secca, respiro corto, irritazione della bocca e della gola e cefalea. *Effetti del fumo passivo* di e-cig: i 6 studi inclusi riportano principalmente un aumento dei livelli di cotinina negli ambienti esposti.

Conclusioni: Questi risultati, basati su prove di qualità da molto bassa a moderata, evidenziano una serie di possibili rischi legati all'utilizzo di e-cig, prevalentemente a carico degli apparati respiratorio e cardiovascolare. Vi è comunque bisogno di ulteriori studi ben condotti e con periodi di follow up più lunghi per confermare questi risultati.

Parole chiave: sigaretta elettronica, revisione sistematica, fumo, effetti avversi

Summary

Background: In recent years there has been an enormous development in the use of electronic cigarettes (e-cig), placed on the market as a potentially useful device to help smokers to quit smoking, but subsequently also as a device for recreational use. Only in Italy it is estimated that in the 2019, the users of e-cig (usual and occasional) are about 900.000. In general, e-cig users tend to overlook the

absolute risk of the e-cig product (also used very much by young people with the potential risk of smoking initiation) in favor of the relative risk of electronic cigarette damage compared to traditional ones. This is also due to the fact that at the moment there are still large knowledge gaps regarding the health effects of using e-cig. However, more recent reports have emerged regarding even serious health adverse effects (AE) related to the use of e-cig. As of October 31, 2019, the American Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported 1888 cases of lung disease associated with the use of e-cig, and 37 deaths. However, the cases have been increasing and as of December 10, 2019, a total of 2,409 cases of hospitalized e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury have been reported to CDC and 52 deaths have been confirmed. Aim: to summarize the available evidence on the health effects of electronic cigarettes. Methods: we searched in three databases, systematic reviews (SR) of the literature published up to September 2019. Results: the systematic searches led to the identification of 14 SRs that met the inclusion criteria. The reviews included a total of 1.017 studies, of which 93 (9%) provided useful information for this review. The 93 studies considered e-cig effects on the respiratory system (31 studies), oropharyngeal apparatus (10 studies), cardiovascular system (31 studies), skin and annexes (3 studies), any AE related to the use of e-cig (14 studies) and effects of exposure to e-cig passive smoking (6 studies). Given the heterogeneity of the comparisons and of the outcome measures considered, it was impossible to carry out statistical analysis and the results are described narratively. Effects on the respiratory system: the majority of studies agree that the use of e-cig is associated with symptoms affecting the upper airways such as cough and phlegm and asthma and bronchitis symptoms, cases of chronic bronchitis and COPD have also been reported. Effects on the oropharyngeal system: studies show various adverse effects such as inflammatory lesions in the oral cavity, villous black tongue, allergic reactions, endogenous formation of carcinogens, development of oral cancer. *Effects on the cardiovascular system:* a meta-analysis of 11 studies shows that acute exposure to e-cig increases heart rate. 6 studies report statistically significant increases in heart rate after the use of e-cig, while 4 others report no changes. A meta-analysis of 7 studies shows that acute exposure to e-cig significantly increases systolic and diastolic pressure. Finally, 8 studies have highlighted several cardiovascular risk factors. *Effects on skin and annexes:* the 3 included studies report cases of squamous and pruritic dermatitis associated with the use of e-cig. Any adverse effect: none of the 14 included studies reported serious adverse effects (AEs) related to the use of e-cig. The most frequently reported AEs are cough, dry mouth, shortness of breath, irritation of the mouth and throat and headache. *Effects of exposure to e-cig passive smoking:* the 6 included studies mainly report an increase in cotinine levels in exposed environments. Conclusions: these results, based on evidence from very low to moderate, show a series of possible risks linked to the use of e-cig, mainly on the respiratory and cardiovascular systems. However, there is a need for further well-conducted studies with longer follow-up periods to confirm these results.

Key words: electronic cigarette, systematic review, smoke, adverse effects

Introduzione

Le sigarette elettroniche (e-cig) sono prodotti non combustibili che generano un aerosol inalabile contenente liquidi a base sia di nicotina sia di altre sostanze quali aromi, glicole propilenico e glicerina vegetale. Immesse sul mercato sia come strumento potenzialmente utile ad aiutare i fumatori nella cessazione del fumo, ma poi utilizzato anche come strumento per uso ricreativo, il loro uso si è successivamente esteso anche ai non fumatori, diventando molto popolare soprattutto tra i giovani. Attualmente in Italia gli utilizzatori di e-cig (abituali e occasionali) sono circa 900.000¹. Tra questi, gli utilizzatori esclusivi di e-cig rappresentano una percentuale minore (16%) rispetto agli utilizzatori duali (79%), ovvero coloro che fanno un uso combinato di sigaretta di tabacco ed e-cig., mentre coloro che non sono mai stati fumatori e che utilizzano la e-cig sono il 5%.

Per quanto attiene agli effetti sulla salute delle e-cig, va notato che esse sono arrivate sul mercato senza i test tossicologici pre-clinici e le prove di sicurezza a lungo termine che sono necessarie per i dispositivi medici.

Inoltre bisogna tenere presente che possono essere necessari decenni di fumo cronico per lo sviluppo di malattie broncopolmonari croniche per cui gli effetti sulla popolazione dell'uso delle e-cig potrebbero non essere evidenti fino alla metà di questo secolo. Infine le e-cig sono un "sistema aperto" in cui si può inserire il prodotto che si preferisce, è quindi fondamentale fare estrema attenzione all'estrema variabilità dei componenti unici delle sigarette elettroniche aromatizzate, come glicole propilenico, glicerina vegetale e alle diverse sostanze chimiche aromatizzanti, che potrebbero indurre altri effetti sulla salute, ad oggi non correlati al consumo di sigarette tradizionali.

Per tutti questi motivi, al momento ci sono ancora grandi lacune di conoscenza riguardo alle ricadute sulla salute dell'utilizzo di e-cig. Tuttavia, al 31 ottobre 2019 ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americano sono stati segnalati 1888 casi di malattia polmonare associata all'uso di e-cig, e 37 decessi. Tuttavia, i casi sono ancora aumentati e l'ultimo aggiornamento al 10 dicembre 2019 ha riferito 2.409 casi di malattia polmonare e 52 decessi. La maggior parte dei casi registrati negli Stati Uniti ha utilizzato prodotti per e-cig contenenti THC (tetraidrocannabinolo), alcuni Cannabidiolo (CBD) e Cannabinoidi Sintetici, molti hanno usato prodotti a base sia di THC che di nicotina e altri pazienti hanno consumato prodotti contenenti solamente nicotina. I CDC segnalano inoltre che molti casi sono collegati all'utilizzo di prodotti acquistati attraverso canali non ufficiali e da rivenditori non autorizzati. I CDC stanno collaborando con i Dipartimenti sanitari statali e con la Food and Drug Administration (FDA) per le indagini epidemiologiche del caso ma al momento nessuna singola sostanza o prodotto di sigaretta elettronica è stato associato alla malattia (pur se la causa sospetta sembra essere un'esposizione chimica). In relazione ad un nuovo tipo di diluente addensante usato nei prodotti a base di THC contenenti vitamina E acetato, attualmente non ci sono sufficienti informazioni per determinare quale ruolo, se ve ne fosse, questa sostanza possa aver avuto in questa epidemia². In Italia, il "Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) sulle Nuove Sostanze Psicoattive (NSP)", coordinato dal Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), a seguito delle Comunicazioni inviate dall'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (EMCDDA)³ di Lisbona, riguardanti i gravi casi di malattie polmonari e decessi tra le persone che hanno usato le sigarette elettroniche (E-cig) negli Stati Uniti, ad ottobre 2019 ha inviato un'Allerta di grado 2 ai Centri Collaborativi SNAP, alla Direzione Generale Prevenzione – Ministero della Salute, e all'Agenzia Italiana del Farmaco.

Riguardo l'uso delle sigarette elettroniche in generale, e relativamente al focolaio negli Stati Uniti, è ne-cessario un atteggiamento di massima prudenza. Troppe sono ancora le informazioni che non si conoscono sugli effetti sulla salute, specialmente a lungo termine, ed è importante che operatori sanitari e cittadini siano informati su tali aspetti tuttora poco conosciuti. Infine, un aspetto da non trascurare è la necessità che le istituzioni rafforzino il valore educativo della Legge 3/2003 ("Legge Sirchia") sul divieto di fumo nei luoghi pubblici: un dato preoccupante è, infatti, che le persone che utilizzano le sigarette elettroniche tendono a usarle anche nei luoghi dove vige il divieto di fumo per le sigarette tradizionali. Infatti il 62,6% degli utilizzatori di e-cig si sente libero di usarla nei luoghi chiusi (mezzi di trasporto pubblici, privati, locali, bar, ecc.)¹. E proprio in questa direzione arriva la mozione

"Contro il tabagismo" presentata dal Comitato di Bioetica il 27 settembre 2019 nella quale, tra le varie cose, si suggerisce di «[...] estendere i divieti di fumo a luoghi esterni, dove si ritrovano anche bambini e donne in gravidanza, quali ad esempio: giardini pubblici, luoghi di spettacolo all'aperto, spiagge attrezzate, stadi, campi sportivi, ristoranti all'aperto» e di «[...] estendere le limitazioni imposte nel nostro Paese anche alle sigarette a tabacco riscaldato e alle sigarette elettroniche»⁴. Inoltre, la Regione Lazio, a seguito dell'allerta di grado 2 emanata dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce sulle Nuove Sostanze Psicoattive, ha esteso il divieto di fumo alle sigarette elettroniche nelle strutture sanitarie del Lazio con una nota (numero U0825190 del 16 ottobre 2019) inviata a tutte le Direzioni delle Aziende sanitarie.

OBIETTIVO

Sintetizzare le prove disponibili relativamente agli effetti sulla salute delle sigarette elettroniche.

METODI

Revisione sistematica della letteratura

Di seguito sono descritti i criteri che sono stati utilizzati per la selezione degli studi da includere nella revisione

<u>Tipo di Partecipanti:</u> Fumatori di sigarette tradizionali (ST), e-cig, non fumatori. Non sono previsti limiti di genere e di età.

Tipi di disegno di studio:

Revisioni sistematiche che:

- Valutino l'esistenza di un rapporto tra uso di sigarette elettroniche ed esiti per la salute;
- Riportino informazioni relative alla ricerca della letteratura;
- Descrivano la strategia di ricerca bibliografica utilizzata per il reperimento degli studi, i criteri di inclusione, il numero totale di studi reperiti e di studi inclusi;
- Siano pubblicate in inglese, francese, italiano, spagnolo.

Misure di risultato:

• Effetti sulla salute fisica e psichica, a breve, medio e lungo termine misurati in qualsiasi modo.

Strategie di ricerca

La ricerca bibliografica è stata condotta elaborando specifiche strategie di ricerca per le principali banche dati biomediche. Sono state prese in considerazione le revisioni sistematiche pubblicate fino a Settembre 2019.

Sono state ricercate le seguenti banche dati elettroniche:

PubMed; EMBASE; The Cochrane Library.

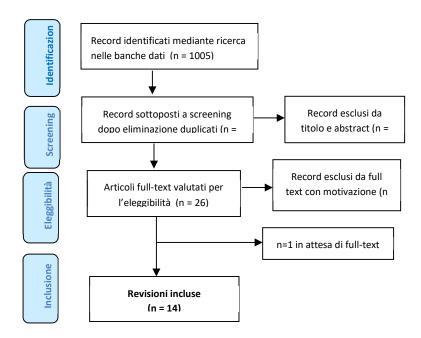
Le strategie di ricerca sono riportate in Appendice 1.

La qualità metodologica delle revisioni è stata valutata con L'AMSTAR 2 Checklist⁵.

RISULTATI

Attraverso la ricerca bibliografica sono state identificate 599 pubblicazioni dopo l'eliminazione dei duplicati, 573 sono stati esclusi sulla base del titolo ed abstract, 26 sono state valutate per l'eleggibilità ed acquisite in full text, 11 sono state escluse, 14 incluse ed 1 pubblicazione è in attesa di valutazione poiché non è possibile reperire il full text. La Fig. 1 illustra il processo di selezione degli studi.

Figura 1. PRISMA Flow Chart⁶



Revisioni escluse e motivo dell'esclusione

11 revisioni sono state escluse⁷⁻¹⁷ in quanto non rispondenti ai criteri di inclusione Le ragioni dell'esclusione sono state:

- dati non utilizzabili: 3 revisioni;
- tipo di studi inclusi: 2 revisioni;
- revisione non sistematica: 3 revisioni;
- tipo di obiettivo: 3 revisioni.

Revisioni incluse

La Tabella 1 riassume le principali caratteristiche delle 14 revisioni incluse¹⁸⁻³¹ e il giudizio complessivo della loro qualità metodologica, valutata con l'AMSTAR-2 checklist⁵.

Tabella 1 Caratteristiche delle revisioni incluse:

| Autore | Obiettivo | Banche dati ricercate | N Studi Inclusi | Confronti | Studi con risultati utilizzabili per questa sintesi | Valutazione qualità con AMSTAR-2 Checklist |
|------------------------|--|--|--------------------|---|---|---|
| Flach 2019 | Valutare gli effetti cancerogeni delle e- cig nella patogenesi dei tumori del collo e della testa | Ovid, MEDLINE, Embase dal luglio 2017 a giugno 2019 | 38 | e-cig verso CC o placebo o sham o e-cig senza nicotina o fumatori che ne hanno interrotto l'uso | 24 | Criticamente bassa |
| Gentry 2019 | Valutare l'efficacia della e-cig per ridurre o smettere di fumare in popolazioni vulnerabili: persone con malattie mentali, che abusano di sostanze stupefacenti o di alcol, senzatetto e detenuti | Medline tra il 2004 e il 2017 | 9 | e-cig, con o senza nicotina e aromi confrontate tra loro o verso interventi per smettere (NRT) o verso nessun intervento | 4 | Moderata |
| Glasser 2017 | Sintetizzare le prove disponibili su modo d'uso, percezione del consumatore, caratteristiche del prodotto, cessazione del fumo di sigarette, marketing, potenziale induzione di dipendenza, aspetti economici e regolatori delle e-cig | PubMed fino al 31 maggio 2016 | 687 | e-cig verso CC o verso nessun confronto | 15 | Criticamente bassa |
| Gotts 2019 | sintetizzare le prove disponibili sugli effetti delle e-cig sull'apparato respiratorio | PubMed dal 1980 a settembre 2019 | 108 | Qualsiasi e-cig verso CC o nessun confronto | 25 | Criticamente bassa |
| Hartman- Boyce 2016 | Valutare la sicurezza e l'efficacia dell'utilizzo di e-cig per aiutare le persone che fumano a raggiungere l'astinenza dal fumo a lungo termine. | CENTRAL, Medline, Embase e Psychinfo tra il 2004 e il 2016 | 24 | e-cig con nicotina e con serbatoio verso e-cig con placebo o NRT o nessun tipo di dispositivo | 14 | Moderata |
| Hess 2016 | Valutare i potenziali effetti negativi per la salute derivanti dall'esposizione passiva ai vapori da e-cig | Embase e MEDLINE dal 1996 a settembre 2015 | 16 | Fumo passivo di e-cig, CC verso nessun fumo passivo | 4 | Moderata |
| Ioakeimidis 2016 | Valutare l'efficacia per smettere di fumare e i potenziali pericoli della e-cig | PubMed fino a giugno 2015 | 28 | Nessun confronto | 4 | Criticamente bassa |
| Ismail 2018 | Valutare il potenziale effetto negativo della e-cig sull'igiene orale | PubMed/Medline, Web of Knowledge, SCOPUS ed EMBASE tra il 2003 e il 2016 | 8 | Nessun confronto | 5 | Criticamente bassa |
| Jankowski 2017 | Presentare lo stato attuale delle conoscenze sull'impatto dell'uso di e- cig sulla salute, con particolare attenzione per l'Europa centrale ed orientale | Pubmed da gennaio 2010 a maggio 2016 | 9 | e-cig verso CC | 4 | Criticamente bassa |
| Kar 2019 | Indagare gli effetti delle e-cig dal punto di vista otorinolaringoiatrico | Central Database of Kirikkale University Library, Google, PubMed, Proquest e Google Scholar, date non riportate. | 7 | e-cig verso CC o non fumatori | 3 | Criticamente bassa |

| Kennedy 2019 | Riassumere in modo sistematico i risultati degli sperimentali sugli effetti cardiovascolari in vitro, sugli animali e sull'uomo associati all'uso di e-cig | Ovid MEDLINE e Embase, tra luglio 2017 e giugno 2019 | 38 | e-cig verso CC o placebo o sham o e-cig senza nicotina o fumatori che ne hanno interrotto l'uso | 24 | Bassa |
|--------------------|--|---|----|--|----|-----------------------|
| Skotsimara 2018 | Studiare gli effetti cardiovascolari e i rischi associati all'uso di e-cig | Pubmed dal gennaio 2000 al novembre 2017 | 26 | e-cig con nicotina verso sham, tabacco o nessun controllo | 18 | Criticamente bassa |
| Visconti 2019 | Riassumere le prove disponibili sulle manifestazioni cutanee associate all' e- cig per aumentare la consapevolezza circa gli effetti collaterali associati al suo utilizzo | PubMed, date non riportate. | 12 | Nessun confronto | 6 | Criticamente bassa |
| Worku 2019 | Valutare la sicurezza e l'efficacia delle e-cig come strumento per smettere di fumare | PubMed and Google Scholar dal 2014 al 2019 | 27 | e-cig verso tabacco o nessun confronto | 3 | Criticamente bassa |

Sintesi dei risultati principali

Le 14 revisioni includevano complessivamente 1037 studi, di cui 77 (7.4%) fornivano informazioni utili per questa revisione.

I 77 studi consideravano effetti delle e-cig sull'apparato respiratorio (25 studi), apparato orofaringeo (9 studi), apparato cardiovascolare (29 studi), cute ed annessi (3 studi), qualsiasi effetto avverso legato all'uso di e-cig (11 studi) e effetti dell'esposizione al fumo passivo di e-cig (6 studi). Venti studi erano in comune in due revisioni, 6 in tre revisioni, 2 studi in quattro revisioni ed uno studio era incluso in 5 revisioni,

Data l'eterogeneità dei disegni di studio, dei confronti e delle misure di esito considerate, è stato impossibile condurre sintesi statistiche ed i risultati vengono descritti narrativamente. Quando i singoli studi erano considerati in più di una revisione, abbiamo riportato i dati descritti nella revisione di migliore qualità o, a parità di qualità, nella revisione più recente.

1. Effetti sull'apparato respiratorio

Otto revisioni^{20-22,24-26,29,31} considerano effetti sull'apparato respiratorio. I risultati provengono da 25 singoli studi.

Negli utilizzatori di e-cig, sette studi³²⁻³⁸ riferiscono sintomi quali secchezza delle mucose, irritazione della gola, tosse secca, tosse cronica, catarro, respiro sibilante, bronchite, dispnea; tre studi³⁹⁻⁴¹ riportano asma e due studi^{42,43}, asma e broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO). Infine tre studi^{34,44,45}, riportano casi di sindrome da distress respiratorio acuto, tuttavia resta da chiarire se questa sindrome respiratoria "associata allo svapo" sia causata dal propilene glicole/glicerina vegetale e dalla nicotina contenute nelle sigarette elettroniche, o sia dovuta ai tetraidrocannabinoli e/o ai solventi e adulteranti associati come ad esempio la vitamina E. Uno di questi studi³⁶ riporta anche rilascio di citochine e mediatori proinfiammatori, e diminuzione nel polmone della sintesi del nitrossido esalato.

Undici studi⁴⁶⁻⁵⁶ riportano misure di funzionalità respiratoria negli utilizzatori di e-cig. Sette studi^{46-49,52-54} riportano un miglioramento della saturazione di ossigeno nel sangue negli utilizzatori di e-cig rispetto alle ST. Le misurazioni negli studi si riferiscono a periodi di follow up che vanno da una settimana a 24 settimane. Uno studio⁵² che osserva tale miglioramento ad un mese, non lo conferma per gli altri punti temporali di osservazione (quattro ed otto mesi). Due studi^{51,56} riportano poche differenze tra i gruppi per la funzionalità polmonare. Uno studio⁵⁰ riporta che gli utilizzatori di e-cig avevano valori di FEV₁ e di FEV₁/FVC più bassi rispetto ai controlli, ma la

spirometria era eseguita dopo almeno un'ora di astinenza, riflettendo potenzialmente un broncospasmo acuto piuttosto che cambiamenti duraturi nelle vie respiratorie. Infine uno studio⁵⁵ osserva che utilizzare e-cig porta ad una immediata diminuzione del nitrossido esalato di 2.14 ppb, ed un aumento dell'impedenza respiratoria e della resistenza respiratoria a flusso. I risultati dei singoli studi sono riportati in Tabella 2, Appendice 1.

2. Effetti sull'apparato orofaringeo

Cinque revisioni^{18,25-27,30}, considerano effetti sull'apparato orofaringeo. I risultati provengono da 9 singoli studi⁵⁷⁻⁶⁵.

Gli studi evidenziano vari effetti avversi quali lesioni infiammatorie nella cavità orale, reazione allergica orale lichenoide, lingua nera villosa, irritazione della bocca e della gola, diminuita clearance mucociliare, formazione endogena di cancerogeni, sviluppo di cancro orale.

I risultati dei singoli studi sono riportati in Tabella 3, Appendice 1.

3. Effetti sull'apparato cardiovascolare

Nove revisioni^{20-22,24-26,28,29,31} considerano effetti sull'apparato respiratorio. I risultati provengono da 29 singoli studi.

Per gli effetti delle e-cig sulla frequenza cardiaca sono disponibili due meta-analisi presentate in una delle revisioni incluse²⁹:

Una di 11 studi^{51,66-75}, 273 partecipanti, evidenzia che l'esposizione acuta alla e-cig porta ad un aumento della frequenza cardiaca: MD = 2.27 (95% IC da 1.64 a 2.89, p<0.0001).

Una di tre studi⁷⁶⁻⁷⁸, 173 partecipanti che sono passati all'uso cronico di e-cig, non riporta effetti significativi sulla frequenza cardiaca (MD=-0.03, 95% IC da -2.57 a 2.52, p=0983).

Anche per gli effetti delle e-cig sulla pressione sanguigna sono disponibili due meta-analisi sempre presentate nella revisione di Skotisimara 2019:

Una di 7 studi $^{51,66-67,70,73-75}$, 175 partecipanti, evidenzia che l'esposizione acuta alla e-cig incrementa significativamente la pressione sistolica (MD=2.02, 95% IC da 0.07 a 3.97, p=0.042) e la pressione diastolica (MD=2.01, 95% IC da 0.62 a 3.39, p=0.004).

Una di 3 studi $^{76-78}$, 173 partecipanti che sono passati all'uso cronico di e-cig, riporta una riduzione sia della pressione sistolica (MD=-7.00, 95% IC -9.63 a -4.37, p<0.0001) che di quella diastolica (MD=-3.65, 95% IC -5.71 a -1.59, p=0.001) nelle persone passate all'e-cig.

Per quanto attiene ai risultati dei singoli studi non inseriti in sintesi statistiche, rispetto all'utilizzo di e-cig, otto studi⁷⁹⁻⁸⁶, riportano aumenti della frequenza cardiaca e della pressione sistolica e diastolica, mentre altri tre studi⁸⁷⁻⁸⁹ non riportano cambiamenti rispetto alla frequenza cardiaca. Sei studi^{79, 81,82,84,85,90} hanno riscontrato segni di disfunzione endoteliale dopo l'uso di e-cig, due studi^{82,91} aumento degli indici serici dello stress ossidativo.

Singoli studi hanno evidenziato diversi fattori associati a rischio cardiovascolare ed e-cig quali: riduzioni nel flusso microcircolatorio superficiale e profondo della mano⁹², diminuzione del tono vagale ed aumento del tono simpatico dopo l'utilizzo di e-cig con nicotina⁶⁷, variazioni non significative dell'indice di rigidità arteriosa e dell'indice di riflessione⁷⁰, ed infine uno studio⁹³ riferisce che i consumatori duali (che usano sia e-cig che ST) hanno una maggiore probabilità di incorrere in disturbi cardiovascolari rispetto ai soli consumatori. Uno studio non ha evidenziato effetti sul sistema cardiovascolare⁶⁶.

I risultati dei singoli studi sono riportati in Tabella 4, Appendice 1.

4. Effetti su cute ed annessi

Una revisione³⁰, tre singoli studi⁹⁴⁻⁹⁶ riportano casi di dermatite squamosa e pruriginosa associata all'uso di e-cig.

I risultati dei singoli studi sono riportati in Tabella 5, Appendice 1.

5. Qualsiasi effetto avverso

Cinque revisioni^{19,20,22,25,29}, riportavano dati relativi a qualsiasi effetto avverso legato all'utilizzo di ecig. I risultati provengono da 11 singoli studi ^{46,51,54,64,68,97-102}. Nessuno dei 9 studi inclusi che includevano popolazioni sane ha riportato effetti avversi (EA) gravi collegati all'uso di e-cig. Gli EA più frequentemente riportati sono bocca secca, irritazione della mucosa orofaringea respiro corto, tosse, irritabilità, cefalea, vertigini, crampi allo stomaco, nausea.

Nei due studi^{100,102} che consideravano popolazioni vulnerabili con diagnosi di disturbi mentali, i risultati erano molto simili rispetto al tipo di EA osservati.

I risultati dei singoli studi sono riportati in Tabella 6, Appendice 1.

Effetti del fumo passivo di e-cig

Quattro revisioni^{20,21,23,26} riportano dati relativi agli effetti dell'esposizione al fumo passivo di e-cig. I risultati provengono da 6 studi¹⁰³⁻¹⁰⁸. Gli studi riportano principalmente un aumento dei livelli di cotinina negli ambienti esposti. I risultati relativi ai parametri respiratori sono contrastanti.

I risultati dei singoli studi sono riportati in Tabella 7, Appendice 1.

Conclusioni

I risultati dei 77 studi inclusi nelle 14 revisioni sistematiche che hanno soddisfatto i criteri di inclusione evidenziano una serie di possibili rischi legati all'utilizzo di e-cig, prevalentemente a carico degli apparati respiratorio e cardiovascolare. Gli effetti avversi sono in generale non gravi ma si presentano abbastanza frequentemente nelle persone che utilizzano e-cig e sono soprattutto a carico delle prime vie areree. Va notato che gli effetti a lungo termine delle e-cig sono ad oggi ancora sconosciuti e se si pensa che decenni di fumo cronico sono necessari per lo sviluppo di malattie polmonari come il cancro polmonare o la broncopneumopatia cronico-ostruttiva, si capisce come gli effetti sulla popolazione dell'uso delle e-cig potrebbero non essere evidenti fino alla metà di questo secolo.

Questi risultati provengono da revisioni sistematiche per la maggior parte di qualità bassa che includono studi con disegni diversi che considerano varie misure di esito valutate in modo molto differente tra loro.

Vi sono poi alcune criticità oggettive che rendono complesso studiare gli effetti sulla salute di tali dispositivi quali la rapida evoluzione dei dispositivi tecnologici esistenti nel settore delle e-cig, l'assenza di uno standard "liquido/dispositivo", l'assenza di standardizzazione per la generazione di "aerosol" ed infine il potenziale ostacolo legato alle considerazioni etiche che rendono lo studio dei liquidi/dispositivi che creano dipendenza e potenzialmente dannosi nei non fumatori difficilmente conducibile.

Fatte queste premesse, si può comunque affermare che, a meno che non vengano prodotte prove diverse e di migliore qualità, la sigaretta elettronica non dovrebbe essere pubblicizzata come un prodotto sicuro per la salute e dovrebbe essere sottoposta, almeno in via cautelativa, alle stesse restrizioni delle sigarette tradizionali.

Bibliografia

- Pacifici R. Rapporto nazionale sul fumo 2019. [Internet] XXI Convegno Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale Available from: https://ofad.iss.it/wpcontent/uploads/2019/06/PACIFICI-31-maggio-2019.pdf
- CDC.gov [Internet]. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-cig, or Vaping, Products. [Updated Decembre 12, 2019]. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigs/severe-lung-disease.html?deliveryName=USCDC 964-DM11817
- Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (2019), Relazione europea sulla droga 2019: tendenze e sviluppi, Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea, Lussemburgo. Available from http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724 TDAT19001ITN PDF.pdf
- 4. Bioetica.governo.it [Internet] Presidenza del consiglio dei Ministri. Comitato Nazionale per la Bioetica Mozione contro il tabagismo. Available from: http://bioetica.governo.it/media/3927/6-mozione-tabagismo.pdf
- 5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017; 358: j4008.
- 6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Prisma Group Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009; 339: b2535.
- 7. Bourke L, Bauld L, Bullen C, et al. E-cigarettes and Urologic Health: A Collaborative Review of Toxicology, Epidemiology, and Potential Risks. Eur Urol. 2017; 71: 915-23.
- 8. Fadus MC, Smith TT, Squeglia LM. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. Drug Alcohol Depend. 2019; 201: 85-93.
- 9. Gaur S, Agnihotri R. Health Effects of Trace Metals in Electronic Cigarette Aerosols-a Systematic Review. Biol Trace Elem Res. 2019; 188: 295-315.
- 10. Hua M, Talbot P. Potential health effects of electronic cigarettes: A systematic review of case reports. Prev Med Rep 2016; 4: 169-78.
- 11. Jones CD, Ho W, Gunn E, et al. E-cigarette burn injuries: Comprehensive review and management guidelines proposal. Burns 2019; 45: 763-71.
- 12. Liu X, Lu W, Liao S, et al. Efficiency and adverse events of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article). Medicine 2018; 97: e0324.
- 13. Ratajczak A, Feleszko W, Smith DM, et al. How close are we to definitively identifying the respiratory health effects of e-cigarettes? Expert Rev Respir Med 2018; 12: 549-56.
- 14. Tobore TO. On the potential harmful effects of E-Cigarettes (EC) on the developing brain: The relationship between vaping-induced oxidative stress and adolescent/young adults social maladjustment. J Adolesc 2019; 76: 202-9.
- 15. Zborovskaya Y. E-Cigarettes and Smoking Cessation: A Primer for Oncology Clinicians. Clin J Oncol Nurs 2017; 21: 54-63.
- 16. Zhang G, Wang Z, Zhang K, et al. Safety assessment of electronic cigarettes and their relationship with cardiovascular disease. Int J Environ Res Public Health 2018; 15: 75.
- 17. Zulkifli A, Abidin EZ, Abidin NZ, et al. Electronic cigarettes: a systematic review of available studies on health risk assessment. Rev Environ Health 2018; 33: 43-52.

- 18. Flach S, Maniam P, Manickavasagam J. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. Clin Otolaryngol 2019; 44: 749-56.
- 19. Gentry S, Forouhi NG, Notley C. Are Electronic Cigarettes an Effective Aid to Smoking Cessation or Reduction Among Vulnerable Groups? A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. Nicotine Tob Res 2019; 21: 602-16.
- 20. Glasser AM, Collins L, Pearson JL, et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. Am J Prev Med 2017; 52: e33-e66.
- 21. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, et al. What are the respiratory effects of e-cigarettes? BMJ 2019; 366: I5275. Erratum in: BMJ. 2019; 367: I5980.
- 22. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9: CD010216.
- 23. Hess IM, Lachireddy K, Capon A. A systematic review of the health risks from passive exposure to electronic cigarette vapour. Public health Res Pract 2016; 26.
- 24. loakeimidis N, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Efficacy and safety of electronic cigarettes for smoking cessation: A critical approach. Hellenic J Cardiol. 2016; 57: 1-6.
- 25. Ismail AF, Ghazali AF. Electronic cigarettes and oral health: A narrative review. Int. J Pharm Sci Rev Res. 2018; 10: 84-6.
- 26. Jankowski M, Brozek G, Lawson J, et al. E-smoking: Emerging public health problem? Int J Occup Med Environ Health 2017; 30: 329-44.
- 27. Kar M, Emre IE, Bayar et al. Effect of Electronic Cigarettes on the Inner Mucosa of the Craniofacial Region. J Craniofac Surg 2019; 30: e235-e8.
- 28. Kennedy CD, van Schalkwyk MCI, McKee M, et al. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review of experimental studies. Prev Med 2019; 127: 105770.
- 29. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2019; 26: 1219-28.
- 30. Visconti MJ, Ashack KA. Dermatologic manifestations associated with electronic cigarette use. J Am Acad Dermatol 2019; 81: 1001-7.
- 31. Worku D, Worku E. A narrative review evaluating the safety and efficacy of e-cigarettes as a newly marketed smoking cessation tool. SAGE Open Med 2019; 7: 2050312119871405.
- 32. D'Ruiz CD, Graff DW, Yan XS. Nicotine delivery, tolerability and reduction of smoking urge in smokers following short-term use of one brand of electronic cigarettes. BMC Public Health. 2015; 15: 991.
- 33. Hedman L, Backman H, Stridsman C, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms. JAMA Netw Open 2018;1: e180789.
- 34. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin Preliminary Report. N Engl J Med 2019 [Epub ahead of print]
- 35. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, et al. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 1043-9.
- 36. Polosa R. Electronic cigarette use and harm reversal: emerging evidence in the lung. BMC Med. 2015; 13: 54.
- 37. Walele T, Sharma G, Savioz R, et al. A randomised, crossover study on an electronic vapour product, a nicotine inhalator and a conventional cigarette. Part B: Safety and subjective effects. Regul Toxicol Pharmacol 2016; 74: 193–9.
- 38. Wang MP, Ho SY, Leung LT, et al. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong. JAMA Pediatr 2016; 170: 89-91.

- 39. Cho JH, Paik SY. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. PLoS One 2016; 11: e0151022.
- 40. Reid KM, Forrest JR, Porter L. Tobacco Product Use Among Youths With and Without Lifetime Asthma Florida, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67: 599-601.
- 41. Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, et al. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. Prev Med 2017; 105: 226-31.
- 42. Wang JB, Olgin JE, Nah G, et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. PLoS One 2018; 13: e0198681.
- 43. Wills TA, Pagano I, Williams RJ, et al. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample. Drug Alcohol Depend 2019; 194: 363-70.
- 44. Itoh M, Aoshiba K, Herai Y, et al. Lung injury associated with electronic cigarettes inhalation diagnosed by transbronchial lung biopsy. Respirol Case Rep 2017; 6: e00282.
- 45. Viswam D, Trotter S, Burge PS, et al. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. BMJ Case Rep 2018; 2018: bcr-2018-224350.
- 46. Adriaens K, Van Gucht D, Declerck P, et al. Effectiveness of the electronic cigarette: An eightweek Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. Int J Environ Res Public Health 2014; 11: 11220–48.
- 47. Ferrari M, Zanasi A, Nardi E, et al. Short-term effects of a nicotine-free e-cigarette compared to a traditional cigarette in smokers and nonsmokers. BMC Pulm Med 2015; 15: 120.
- 48. Kaisar MA, Prasad S, Liles T, et al. A decade of e-cigarettes: limited research & unresolved safety concerns. Toxicology 2016; 365: 67–75.
- 49. McRobbie H, Phillips A, Goniewicz ML, et al. Effects of switching to electronic cigarettes with and without concurrent smoking on exposure to nicotine, carbon monoxide, and acrolein. Cancer Prev Res (Phila) 2015; 8: 873–8.
- 50. Meo SA, Ansary MA, Barayan FR, et al. Electronic Cigarettes: Impact on Lung Function and Fractional Exhaled Nitric Oxide Among Healthy Adults. Am J Mens Health 2019; 13: 1557988318806073.
- 51. Oncken CA, Litt MD, McLaughlin LD, et al. Nicotine concentrations with electronic cigarette use: effects of sex and flavor. Nicotine Tob Res 2015; 17: 473–8.
- 52. Pacifici R, Pichini S, Graziano S, et al. Successful nicotine intake in medical assisted use of ecigarettes: a pilot study. Int J Environ Res Public Health 2015; 12: 7638–46.
- 53. Polosa R, Caponnetto P, Maglia M, et al. Success rates with nicotine personal vaporizers: a prospective 6-month pilot study of smokers not intending to quit. BMC Public Health 2014a 14: 1159.
- 54. Van Staden SR, Groenewald M, Engelbrecht R, et al. Carboxyhaemoglobin levels, health and lifestyle perceptions in smokers converting from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. South African Medical Journal 2013; 103: 865–8.
- 55. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, et al. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. Chest 2012; 141: 1400-6.
- 56. Veldheer S, Yingst J, Midya V, et al. Pulmonary and other health effects of electronic cigarette use among adult smokers participating in a randomized controlled smoking reduction trial. Addict Behav 2019; 91: 95-101.
- 57. Bardellini E, Amadori F, Conti G, et al. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. Acta Odontol Scand. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group 2018; 76: 226–28.

- 58. Bartram A, Jones N, Endersby S. Lichenoid eruption associated with use of an e-cigarette. Br J Oral Maxillofac Surg 2016; 54: 475.
- 59. Bustamante G, Ma B, Yakovlev G, et al. Presence of the Carcinogen N'-Nitrosonornicotine in Saliva of E-cigarette Users. Chem Res Toxicol 2018; 31: 731–38.
- 60. Farinha H, Martins V. Lingua villosa nigra associated with the use of electronic cigarette. Acta Med Port 2015; 28: 393.
- 61. Franco T, Trapasso S, Puzzo L, et al. Electronic Cigarette: Role in the Primary Prevention of Oral Cavity Cancer. Clin Med Insights Ear, Nose Throat 2016; 9: 7-12
- 62. Kumral TL, Saltu"rk Z, Yildirim G, et al. How does electronic cigarette smoking affect sinonasal symptoms and nasal mucociliary clearance? B-ENT 2016; 12: 17–21
- 63. Nguyen H, Kitzmiller JP, Nguyen KT, et al. Oral Carcinoma Associated with Chronic Use of Electronic Cigarettes. Otolaryngol (Sunnyvale) 2017; 07: 1–3.
- 64. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: A 24-month prospective observational study. Intern Emerg Med 2014 b; 9: 537–46.
- 65. Reuther WJ, Hale B, Matharu J, et al. Do you mind if I vape? Immediate effects of electronic cigarettes on perfusion in buccal mucosal tissue a pilot study. Br J Oral Maxillofac Surg 2016; 54: 338–41.
- 66. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, et al. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2014; 14: 78. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS &PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=24958250
- 67. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, et al. Sympathomimetic effects of acute Ecigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. J Am Heart Assoc 6 2017; 6: e006579.
- 68. Nides MA, Leischow SJ, Bhatter M, et al. Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system. Am J Health Behav 2014; 38: 265–274.
- 69. Spindle TR, Hiler MM, Breland AB, et al. The influence of a mouthpiece-based topography measurement device on electronic cigarette user's plasma nicotine concentration, heart rate, and subjective effects under directed and ad libitum use conditions. Nicotine Tob Res 2017; 19: 469–476.
- 70. Szołtysek-Boldys I, Sobczak A, Zielinska-Danch W, et al. Influence of inhaled nicotine source on arterial stiffness. Przegl Lek 2014; 71: 572–5.
- 71. Vansickel A, Cobb C, Weaver M, et al. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic cigarettes: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2010; 19: 1945–1953.
- 72. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: Effective nicotine delivery after acute administration. Nicotine Tob Res 2013; 15: 267–270.
- 73. Vansickel AR, Weaver MF, Eissenberg T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette. Addiction 2012; 107: 1493–1500.
- 74. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, et al. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. J Am Coll Cardiol 2016; 67:2802–3.
- 75. Yan XS, D'Ruiz C. Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. Regul Toxicol Pharmacol 2015; 71: 24–34.
- 76. D'Ruiz, CD, O'Connell G, Graff DW, et al. Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints and other physiological effects following partial or complete substitution

- of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. Regul Toxicol Pharmacol 2017; 87: 36–53.
- 77. Farsalinos K, Cibella F, Caponnetto P, et al. Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes. Intern Emerg Med 2016; 11: 85–94.
- 78. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al. Blood pressure control in smokers with arterial hypertension who switched to electronic cigarettes. Int J Environ Res Public ealth 2016; 13: E1123.
- 79. Antoniewicz L, Brynedal A, Hedman L, et al. Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. Cardiovasc Toxicol [Internet] 2019; Available from: doi.org/10.1007/s12012-019-09516-x
- 80. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. Atherosclerosis 2016; 255: 179–85.
- 81. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, et al. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the Sapienza University of Rome-vascular assessment of proatherosclerotic effects of smoking (SUR-VAPES) 2 randomized trial. J Am Heart Assoc 8 2019.
- 82. Chaumont M, de Becker B, Zaher W, et al. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial Sci Rep 2018; 8: 1-9.
- 83. Cooke W, Pokhrel A, Dowling C, et al. Acute inhalation of vaporized nicotine increases arterial pressure in young non-smokers: a pilot study. Clin Auton Res 2015; 25: 267–70.
- 84. Franzen KF, Willig J, Talavera SC, et al. E-Cigarettes and Cigarettes Worsen Peripheral and Central Hemodynamics As Well as Arterial Stiffness: A Randomized, Double-Blinded Pilot Study. Vasc Med 2018; 23: 419-425
- 85. Kerr DMI, Brooksbank KJM, Taylor RG, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarettes on vascular and respiratory function in healthy volunteers: a cross-over study. J Hypertens 2018; 37: 154-166
- 86. Sumartiningsih S, Lin H-F, Lin J-C, Cigarette smoking blunts exercise-induced heart rate response among young adult male smokers. Int J Environ Res Public Health 2019 16: e1032.
- 87. Cravo AS, Bush J, Sharma G, et al. A randomised, parallel group study to evaluate the safety profile of an electronic vapour product over 12 weeks. Regul Toxicol Pharmacol [Internet]. 2016; 81: S1–S14. Available from: doi:https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.10.003
- 88. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. Tob Control 2010; 19: 87-8.
- 89. Ikonomidis I, Vlastos D, Kourea K, et al. Electronic cigarette smoking increases arterial stiffness and oxidative stress to a lesser extent than a single conventional cigarette: an acute and chronic study. Circulation 2018 137: 303–306.
- 90. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. Chest 2016; 150: 606–12.
- 91. Chatterjee S, Tao JQ, Johncola A, et al. Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and endothelial oxidative stress in nonsmoking healthy young subjects. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet]. 2019; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31042077.
- 92. Pywell MJ, Wordsworth M, Kwasnicki RM, et al. The effect of electronic cigarettes on hand microcirculation. J Hand Surg Am 2018; 43: 432–438.

- 93. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, et al. Association between e-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers. Am J Med. 2019. 132: 949-54.
- 94. Maridet C, Atge B, Amici JM, et al. The electronic cigarette: the new source of nickel contact allergy of the 21st century? Contact Dermatitis. 2015; 73: 49-50.
- 95. Ormerod E, Stone N. Contact allergy and electronic cigarettes (and eyelash curlers). Clin Exp Dermatol 2017; 42: 682-3.
- 96. Shim TN, Kosztyuova T. Allergic contact dermatitis to electronic cigarette. Dermatitis. 2018; 29: 94-95.
- 97. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013; 382: 1629–37.
- 98. Hajek P, Corbin L, Ladmore D, et al. Adding ecigarettes to specialist stop-smoking treatment: City of London pilot project. J Addict Res Ther 2015; 6:(online ahead of print).
- 99. Humair J-P, Tango R. Can e-cigarette help patients to reduce or stop smoking in primary care practice? J Gen Intern Med 2014; 29: S480.
- 100. O'Brien B, Knight-West O, Walker N, et al. E-cigarettes versus NRT for smoking reduction or cessation in people with mental illness: Secondary analysis of data from the ASCEND trial. Tob Induc Dis 2015; 13: 5
- 101. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, et al. 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.
- 102. Pratt SI, Sargent J, Daniels L, et al. Appeal of electronic cigarettes in smokers with serious mental illness. Addict Behav 2016; 59: 30-4.
- 103. Ballbè M, Martínez-Sánchez JM, Sureda X et al. Cigarettes vs. e-cigarettes: passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. Environ Res. 2014; 135: 76–80.
- 104. Chorti M, Poulianti K, Jamurtas A et al. Effects of active and passive electronic and tobacco cigarette smoking on lung function. Abstracts Toxicol Lett 2012; 21: 64.
- 105. Dicpinigaitis PV, Lee Chang A, Dicpinigaitis AJ, et al. Effect of e-Cigarette Use on Cough Reflex Sensitivity. Chest 2016; 149: 161-5.
- 106. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. Inhal Toxicol 2013; 25: 91–101.
- 107. Flouris AD, Poulianiti KP, Chorti MS, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. Food Chem Toxicol 2012; 50: 3600–3.
- 108. Tzatzarakis MN, Tsitoglou KI, Chorti MS, et al. Acute and short term impact of active and passive tobacco and electronic cigarette smoking on inflammatory markers. Toxicol Lett 2013; 221 Suppl: S86.



Tabella 2. Risultati dei 25 singoli studi che riportano effetti sull'apparato respiratorio

| Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche | Risultati | |
|---|---|--|
| Sintomi associati all'uso di e-cig | | |
| Cho 2016 | Studenti che fanno uso di e-cig verso studenti che non ne hanno mai fatto uso diagnosi di asma OR 2.7 (95% IC da 1.3 a 5.8). | |
| Survey su studenti coreani di scuola superiore N= 35.904 | | |
| D'Ruiz 2015 | Irritazione della gola e tosse secca in tutti i gruppi. | |
| RCT, fumatori di ST che passavano parzialmente o | | |
| completamente alla e-cig o a nulla, N=105 | | |
| Hedman 2018 | Associazioni tra uso di e-cig e i seguenti sintomi respiratori: tosse cronica, | |
| Survey, Svezia, N= 6.519 adulti | catarro, respiro sibilante. | |
| Itoh 2017 | Sindrome respiratoria "associata allo svapo". | |
| Report di un caso | | |
| Layden 2019 | 98% dei pazienti con sintomi respiratori, di cui l'87% riportava dispnea e l'83% | |
| Pazienti utilizzatori di e-cig in Illinois e Wisconsin, N= 53 | riportava tosse. Quattordici soggetti si sono sottoposti a broncoscopia con analisi cellulare, i risultati hanno evidenziato una percentuale elevata di | |
| | neutrofili (65%) associata ad una corrispondente riduzione dei macrofagi (21%). | |
| | Quindici soggetti hanno ricevuto una diagnosi di sindrome da distress | |
| | respiratorio acuto e la maggior parte dei pazienti mostrava una radiografia | |
| | toracica anormale. Quarantotto pazienti sono stati sottoposti ad indagine con | |
| | TAC ed i risultati hanno evidenziato in tutti un parenchima polmonare abnorme | |
| | caratterizzato da lieve opacità a volte con interessamento sub pleurico. | |
| McConnell 2017 | Sia l'uso passato che attuale di e-cig è associato a un aumento quasi doppio del | |
| | rischio di sintomi bronchitici cronici quali tosse cronica, catarro o bronchite. Il | |

| Survey su studenti californiani utilizzatori attuali di e-cig (30 | risultato resta invariato dopo aver aggiustato per i principali possibili | |
|---|---|--|
| giorni precedenti) N=2.000 | confondenti sociodemografici. | |
| Polosa 2015 | L'aerosol di e-cig può causare irritazione delle prime vie aeree, tosse secca, | |
| Studio osservazionale prospettico N=71 | secchezza delle mucose, rilascio di citochine e mediatori pro-infiammatori, e | |
| Studio osservazionale prospettico N=71 | diminuzione nel polmone della sintesi del nitrossido esalato. | |
| Reid 2018 | Associazione tra uso di e-cig ed asma e/o esacerbazioni di asma. | |
| Survey su studenti in Florida N= 69.640 | | |
| Schweitzer 2017 | Associazione tra uso di e-cig ed asma e/o esacerbazioni di asma. | |
| Survey Hawaii, N= 6089 | | |
| Viswam 2018 | Sindrome respiratoria "associata allo svapo". | |
| Report di un caso | | |
| Walele 2016 | Irritazione della gola e tosse secca. | |
| RCT a disegno crossover che confronta e-cig, verso inalatore | | |
| di nicotina e verso ST, N=24 | | |
| Wang 2016 | L'uso di sigarette elettroniche nel mese precedente, è associato ad una | |
| Survey su adolescenti di di Hong Kong N=45.000 | maggiore probabilità di riportare tosse cronica o catarro OR 2.1 (IC 95% da 1,8 a 2,5). | |
| Wang 2018 | L'uso di e-cig era associato a segnalazioni auto-riportate di dispnea, BPCO ed | |
| Survey su partecipanti cinesi al Health eHeart study N=40.000 | asma. | |
| Wills 2018 | Associazione tra l'uso di e-cig e l'asma o la broncopneumopatia cronico | |
| Survey su popolazione adulta nord americana N= 8.087 | ostruttiva (BPCO.) | |
| Misure di funzionalità respiratoria | | |
| | | |

| Adriaens 2014 Studio crossover con valutazioni al baseline, dopo una, quattro e otto settimane N=48 | Diminuzione significativa del monossido di carbonio (CO) espirato ad 1 ed a 4 settimane tra coloro che utilizzavano e-cig ma non nel gruppo di controllo. A otto settimane è stata osservata una significativa diminuzione di CO per tutti i gruppi. |
|--|--|
| Ferrari 2015 Studio sperimentale, gruppo 1 (N=10) e- cig per 5 min. vs gruppo 2 (N=10 fumatori abituali) ST per 5 min vs gruppo 3 (N=10) ST per 5 min. in non fumatori | Fumare ST aumenta significativamente la concentrazione di monossido di carbonio sia nei fumatori abituali che nei non fumatori ma non negli utilizzatori di e-cig. |
| Kaisar 2016 Fumatori che volevano smettere di fumare cui al momento di smettere (TQD), sono state fornite le e-cig ('Green Smoke', dispositivo di prima generazione, 2,4% di cartucce di nicotina), N= 40 | A quattro settimane, nelle 33 persone che hanno completato il follow-up, i livelli di CO hanno mostrato una significativa diminuzione in entrambi i gruppi (utenti e-cig: da 15 (DS 8) a 3 (DS 2), $P < 0.001$; utilizzatore duale: da 23 (DS 11) a 11 (DS 8), $P = 0.001$). |
| Mc Robbie 2015 Studio pre-post che misurava la CO espirata a uno, quattro e otto mesi N=34 | Solo ad un mese il CO espirato mostrava una riduzione significativa negli utilizzatori di e-cig, nessun cambiamento significativo nei non-utilizzatori e per gli altri punti temporali. |
| Meo 2019 Confronta 30 fumatori quotidiani di e-cig (escludendo persone che fumano o hanno fumato ST) con 30 controlli. | I fumatori di e-cig avevano valori di FEV1 (4.6 (SD 0.7) L v 5.2 (0.8) L; P=0.007) e di FEV1/FVC (77.4 (7.2) v 83.4 (5.6); P=0.001) più bassi rispetto ai controlli, ma la spirometria era eseguita dopo almeno un'ora di astinenza, riflettendo potenzialmente un broncospasmo acuto piuttosto che cambiamenti duraturi nelle vie respiratorie. |
| Oncken 2015 RCT a disegno crossover, N=27 fumatori di ST che vogliono smettere, N=27 | Dopo due settimane di utilizzo di e-cig, non riporta differenze significative nella funzionalità delle vie aeree rispetto al baseline (p>0.09). |

| Pacifici 2015 | Solo ad un mese il CO espirato mostra una riduzione significativa negli utilizzatori |
|---|---|
| Studio pre-post che misurava la CO espirata a uno, quattro e otto mesi N=34 | di e-cig, nessun cambiamento significativo nei non-utilizzatori e per gli altri punti temporali. |
| Polosa 2014 Studio osservazionale prospettico della durata di 24 settimane su fumatori adulti di e-cig N=50 | A 24 settimane, riporta tosse secca nei fumatori di e-cig; il CO sembra essersi significativamente ridotto tra i fumatori di e-cig e le persone che hanno ridotto il consumo di sigarette di almeno il 50%, e sembra essere rimasto stabile nelle 22 persone che hanno continuato a fumare almeno la metà del numero di sigarette rispetto al baseline. |
| Van Staden 2013 Studio pre-post con partecipanti fumatori di ST, N=15 | Dopo due settimane di utilizzo della e-cig, i fumatori che sono passati alla e-cig hanno avuto un miglioramento significativo della saturazione di ossigeno nel sangue da 96,15% al 97,49%, e una riduzione dei livelli di carbossiemoglobina arteriosa (prima 4.66±1.99 v. dopo 2.46±1.35) e venosa (prima 4.37±2.1 v. dopo 2.50±1.23). |
| Vardavas 2012 Studio sperimentale su fumatori sani; gruppo sperimentale (N=30), e-cig per 5 min. vs gruppo di controllo (N=10) e-cig placebo | Nel gruppo sperimentale, l'uso di e-cig porta ad un'immediata diminuzione del nitrossido esalato di 2.14 ppb, tale diminuzione non si osserva nel gruppo di controllo. Nel gruppo sperimentale si è notata anche un aumento dell'impedenza respiratoria. |
| Veldheer 2019 RCT fumatori di ST confronto tra e-cig con nicotina vs sostituto di nicotina N=263 | Poche differenze tra i gruppi per la funzionalità polmonare. |

Legenda: RCT=Randomised Controlled Trial; ST= Sigarette Tradizionali

Tabella 3. Risultati dei 9 singoli studi che riportano effetti sull'apparato orofaringeo

| Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche | Risultati |
|---|-----------|
| | |

| Bardellini 2018 | Lesioni della mucosa orale in 55 casi, di cui 19/55 (34.6%) nel gruppo 1 e 36/55 |
|---|--|
| Studio caso controllo prospettico N=90; gruppo 1 (N=45) | (65.4%) nel gruppo 2; nessuna differenza in termini di lesioni precancerose nei due gruppi. |
| fumatori di ST, gruppo 2 (N=45), utilizzatori di e-cig | ade grappi. |
| Bartram 2016 | Paziente con reazione allergica orale lichenoide in seguito all'uso di e-cig, |
| Report di un caso | confermata da referto bioptico. Passando da una marca di e-cig con glicole propilenico ad alta concentrazione ad una marca con glicole propilenico a bassa concentrazione, c'è stata la risoluzione di tutte le lesioni lichenoidi orali esclusa |
| | una leggera lesione persistente in una posizione sul labbro inferiore. |
| Bustamante 2018 | NNN nella saliva degli utilizzatori di e-cig: da non quantificabile a 76.0 pg/mL; |
| Lo studio investiga la presenza di N'-nitrosonornicotina (NNN), | nei fumatori di ST da non quantificabile a 739 pg/mL |
| nornicotina e nicotina, e di biomarcatori di tabacco nella saliva | Irritazione della gola e tosse secca in tutti i gruppi. |
| e nelle urine in 20 consumatori di sigarette elettroniche, 20 fumatori di ST e 19 non fumatori. | |
| Farinha 2015 | Un caso di lingua nera villosa (black hairy tongue o BHT) in un soggetto che |
| Danagt di un acca | aveva usato e-cig per due settimane nel tentativo di smettere di fumare. Dopo |
| Report di un caso | la diagnosi, il paziente smise di usare e-cig e ritornò a fumare ST; questo portò |
| | ad una risoluzione spontanea dei sintomi. Quando ricominciò ad usare e-cig, i sintomi riapparvero. |
| | |
| Franco 2016 | Diminuita prevalenza di micronuclei rispetto ai fumatori di tabacco; nessun |
| N= 65 soggetti divisi in tre gruppi (fumatori di ST, utilizzatori di | danno causato nella cavità orale. |
| e-cig e non fumatori). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad | |
| esame citologico mediante raschiatura della mucosa orale | |

| Kumral 2016 RCT N = 98 persone ammesse in una clinica per smettere di fumare sono stati divisi in due gruppi; utilizzatori di e-cig (gruppo 1) e fumatori di ST (gruppo 2).I punteggi della clearance mucociliare ed i sintomi seno-nasali a seguito dell'uso di e-cig sono stati valutati prima dell'inizio d'uso di e-cig e dopo il terzo mese. | I risultati a 3 mesi, mostrano che la clearance mucociliare era significativamente più bassa nel gruppo 2 (P<0.05), mentre non si osservavano altre differenze tra i due gruppi rispetto ai sintomi seno-nasali. |
|--|--|
| Nguyen 2017 Report di 2 casi | Diagnosi di carcinoma a cellule squamose basaloidi in due persone, uomo di 65 anni e donna di 59 anni dopo l'uso cronico di e-cig. |
| Polosa 2014 studio osservazionale prospettico della durata di 24 mesi su fumatori adulti di e-cig N=40 | Irritazione della bocca e della gola. |
| Reuther 2016 Studia l'effetto delle sigarette elettroniche (di cui metà conteneva nicotina e metà no) sul flusso sanguigno nella mucosa buccale in 10 volontari immediatamente dopo lo svapo. | Nelle e-cig contenenti nicotina, aumento della perfusione capillare della mucosa buccale, dopo 5 minuti di "svapo" e ad intervalli di 5 minuti dopo aver "svapato". |

Tabella 4. Risultati dei 18 singoli studi che riportano effetti sull'apparato cardiovascolare

*= i restanti 11 studi relativi a questi effetti sono inclusi nelle meta-analisi riportate nel testo.

| Studio incluso e Caratteristiche dello studio | Risultati |
|---|-----------|
|---|-----------|

| Antoniewicz 2016 | Aumento del battito cardiaco, e di EPC (cellule progenitrici endoteliali) nel |
|---|--|
| RCT crossover, N=16 partecipanti volontari sani. Confronto ecig vs nessun utilizzo. | sangue, significativamente aumentate ad 1 h dopo l'esposizione all'e-cig e tornate ai valori di riferimento dopo 24 h. Questi risultati possono rappresentare segni di possibili alterazioni vascolari dopo una breve inalazione di e-cig. |
| Antoniewicz 2019 RCT crossover, N=17 partecipanti. Confronto: e-cig con nicotina vs e-cig senza nicotina | Aumenti significativi della pressione sistolica e diastolica dopo l'esposizione sia ad e-cig con nicotina che ad e-cig senza nicotina. Aumenti statisticamente significativi della frequenza cardiaca solo dopo l'uso di e-cig con nicotina. Segni di disfunzione endoteliale. |
| Biondi-Zoccai 2019 | Aumenti statisticamente significativi della pressione sistolica e diastolica dopo |
| RCT crossover, N=20 partecipanti, Confronto sigarette senza combustione, e-cig e ST. | l'uso di e-cig. Impatto significativamente negativo sullo stress ossidativo e segni di disfunzione endoteliale. |
| Carnevale 2016 | Impatto significativamente negativo sullo stress ossidativo e segni di disfunzione |
| Non-RCT crossover, N=40 partecipanti. Confronto e-cig verso ST. | endoteliale in entrambi i gruppi. |
| Chatterjee 2019 | Aumento significativo degli indici sierici dello stress ossidativo e |
| N=10 partecipanti. Esposizione alla e-cig senza nicotina. Nessun confronto. | dell'infiammazione con un picco a circa 1-2 ore dopo l'inalazione dell'aerosol di ecig, tornano ai livelli basali a 6 ore. |
| Chaumont 2018 | Nessun effetto sui parametri cardiovascolari o stress ossidativo dopo esposizione |
| RCT crossover, N=25 partecipanti. Confronto: e-cig con e senza nicotina verso sham | a sham-vaping e e-cig senza nicotina. Aumenti statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig con nicotina della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e della pressione diastolica e segni di disfunzione endoteliale e di stress ossidativo. |
| Cooke 2015 | Dopo l'uso di e-cig, aumenti statisticamente significativi della frequenza cardiaca, |
| RCT, N=20 partecipanti, e-cig placebo verso e-cig nicotina | della pressione sistolica e della pressione diastolica. |

| Cravo 2016 | Nessun cambiamento della frequenza cardiaca statisticamente significativi dopo |
|---|--|
| RCT, N=408 partecipanti che passano da ST ad e-cig | l'uso di e-cig. |
| Eissenberg 2010 | Nessun cambiamento della frequenza cardiaca statisticamente significativi dopo |
| RCT, N=16 partecipanti, due tipi di e-cig, sham e ST | l'uso di e-cig. |
| Farsalinos 2014 | Nessun effetto significativo della "vaporizzazione" sulla funzione miocardica dopo |
| N=76 partecipanti. Confronto e-cig verso ST. | un'esposizione molto breve alla e-cig. |
| Franzen 2018 | Incrementi statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig della frequenza |
| RCT crossover, N=15 partecipanti, confronto e-cig con e senza nicotina verso ST | cardiaca, della pressione sistolica e della pressione diastolica. Segni di disfunzione endoteliale. |
| lokonomidis 2018 | Nessun cambiamento significativo della frequenza cardiaca dopo l'uso di e-cig. |
| RCT crossover, N=70 partecipanti, e-cig, sham e ST | |
| Kerr 2018 | Incrementi della frequenza cardiaca e riduzione della pressione sistolica |
| N=20 partecipanti, confronto e-cig verso ST | statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig. Segni di disfunzione endoteliale. |
| Moheimani 2017 | Nessun effetto acuto sul carico di stress ossidativo per tutti e tre i tipi di |
| RCT open label, crossover. N=33 partecipanti non fumatori. | esposizione (e-cig senza nicotina, e-cig con nicotina e sham), ma lo studio riporta |
| Confronto: esposizione a e-cig senza nicotina vs e-cig con | una riduzione statisticamente significativa del tono vagale cardiaco e un aumento |
| nicotina vs sham | del tono simpatico dopo l'uso della e-cig con nicotina. |
| Osei 2019 | I consumatori duali (che usano sia e-cig che ST) hanno una maggiore probabilità |
| Survey. N=449092 partecipanti (utilizzatori occasionali o | di incorrere in disturbi cardiovascolari rispetto ai soli consumatori di ST |
| cronici di e-cig, fumatori e non fumatori di ST) | (OR=1,36). |
| Pywell 2018 | I fumatori hanno avuto una riduzione statisticamente significativa della microcircolazione della mano (sia nel flusso superficiale che in quello profondo) |

| Osservazionale, N=15 (n=7 fumatori e n=8 non-fumatori). Confronto e-cig con 24mg di nicotina vs e-cig senza nicotina. Tutti i partecipanti utilizzano entrambi. | durante e fino a 20 minuti dopo aver fumato una e-cig da 24 mg Dopo aver fumato una sigaretta elettronica da 0 mg, i fumatori hanno dimostrato un aumento del flusso superficiale senza variazione del flusso profondo. I non fumatori non hanno avuto alcun cambiamento statisticamente significativo nel flusso superficiale o profondo dopo aver fumato una e-cig. |
|---|---|
| Sumartiningsih 2019 RCT crossover, 24 partecipanti, e-cig con e senza nicotina verso ST | Incrementi statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig della frequenza cardiaca e della pressione sistolica. |
| Szołtysek-Bołdys 2014 Osservazionale prospettico, N=15 partecipanti. Nessun confronto tuti esposti sia a e-cig che a ST | Variazioni non significative dell'indice di rigidità arteriosa (SI) e dell'indice di riflessione (RI) dopo l'uso di e-cig. |

Tabella 5. Risultati dei tre singoli studi che riportano effetti su cute ed annessi

| Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche | Risultati |
|---|--|
| Maridet 2015 | Un caso di dermatite da contatto, eritematosa e squamosa alla mano |
| Report di un caso | dominante, associata all'uso di e-cig, in una donna con storia di allergia al nichel, presente nei dispositivi utilizzati. |
| Ormerod 2017 | Un caso di dermatite da contatto eritematosa, squamosa e pruriginosa alla mano |
| Report di un caso | dominante ed l'eritema e gonfiore delle labbra in un paziente che aveva usato un dispositivo di e-cig per 2 o 3 mesi per smettere di fumare le CC. |
| Shim 2018 | Due casi di chiazze eritematose, squamose e pruriginose delle mani in due |
| Report di due casi | pazienti che avevano iniziato ad usare le e-cig nel tentativo di smettere di fumare CC. In uno dei due pazienti la dermatite interessava anche il viso. I sintomi si sono risolti con la cessazione dell'uso di e-cig. |

Tabella 6. Risultati degli 11 singoli studi che riportano qualsiasi evento avverso

| Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche | Risultati |
|---|---|
| Adriaens 2014 RCT a tre bracci, 1 e 2 due differenti tipi di e-cig, 3 controllo, N=48 | Lo studio no ha raccolto sistematicamente i dati sugli effetti avversi, ma ha raccolto "lamentele " attraverso diari online in tutti i tutti i gruppi; questi includevano sensazione sgradevole del gusto, secchezza delle fauci / gola, irritazione della bocca / gola, vertigini, mal di testa, nausea e aumento della frequenza cardiaca / palpitazioni, sebbene non venissero riportati dati relativi alla frequenza. |
| Bullen 2013 RCT a tre bracci 1, sigarette elettroniche con nicotina, cerotto con nicotina, sigarette elettroniche senza nicotina | Nessuna differenza fra I gruppi per gli eventi avversi con 137 eventi nel gruppo ecig con nicotina, 119 nel gruppo cerotto con nicotina e 36 nel gruppo e-cig senza nicotina. |

| Hajek 2015 Studio di coorte prospettico N=100 | Un soggetto che utilizzava la e-cig ha lamentato sensazione di bruciore alle labbra con aspetto a buccia d'arancia, il problema è stato risolto lavando le labbra con acqua. Alcuni soggetti hanno lamentato irritazione della gola e tosse lieve. |
|--|--|
| Humair 2014 | Nessun evento avverso. |
| Studio di coorte prospettico N=17 | |
| Nides 2014 Studio non comparativo N=29. I partecipanti utilizzavano e-cig per una settimana | 11 soggetti hanno avuto eventi avversi medi ed 1 soggetto un evento avverso lieve (irritazione della gola). |
| O'Brien 2015 Analisi secondaria su 87 persone che partecipavano al trial ASCEND ed avevano diagnosi di disturbi mentali ed erano stati randomizzati a ricevere 6 mg nicotina e-cig, 21 mg cerotto di nicotina,, or 0 mg nicotina e-cig, | Nessuna differenza significativa (0.05 eventi/mese in entrambi i gruppi (p=0.592, IRR 0.89, 95% CI 0.59-1.35)). Gli eventi avversi erano simili nei tre gruppi. |
| Oncken 2015 RCT a disegno crossover N=27, tra e-cig al mentolo ed e-cig senza mentolo. A tutti i partecipanti era stato chiesto di non fumare ST ma il 60% ne ha riportato un uso intermittente | Tosse 5/27 partecipanti, irritazione della bocca e della gola 4/27, nausea 1/27, cefalea 1/27, irritabilità 1/27, crampi allo stomaco 1/27. Lo studio riporta un evento avverso grave prurito alla gola e tosse in un partecipante con una storia di asma infantile. Il sintomo si è risolto interrompendo l'uso di e-cig. |
| Polosa 2011 Studio di corte prospettico N=40 | Irritazione della gola (8.7%), gola secca (13.1%), bocca secca (4.3%) e cefalea (4.3%). |
| Polosa 2014 B Studio di corte prospettico N=50 | Irritazione della bocca/gola (35.6%), bocca/gola secca (28.9%), cefalea (26.7%) tosse secca (22.2%). |

| Pratt 2016 | 58% dei partecipanti hanno riferito effetti avversi vari includenti gola secca o |
|---|---|
| 21 fumatori cronici con diagnosi di disturbi mentali cui veniva fornita e-cig seguiti per 4 settimane | dolente, nausea, tosse e vertigini. |
| Van Staden 2013 | Il 54% dei partecipanti (7/13) ha riferito una riduzione del catarro rispetto |
| Singolo gruppo N=13 | Al baseline, mentre il 31% (4/13) ha riportato un aumento. I cambiamenti |
| | nella produzione di catarro potrebbero essere secondari ad aver smesso di fumare. La maggior parte ha anche riferito un miglior senso del gusto, dell'olfatto e un aumento dell'appetito). C'è stato un abbandono a causa di mal di testa e febbre, ma non è chiaro se questo sia in relazione all'utilizzo di e-cig. |

Tabella 7. Risultati dei 6 singoli studi che riportano effetti sull'esposizione al fumo passivo di e-cig

| Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche | Risultati |
|--|--|
| Balibè 2014 Studio osservazionale su 54 volontari non fumatori: 25 vivevano a casa con fumatori di ST, 5 con utilizzatori di e-cig con nicotina e 24 (i controlli) vivevano in case in cui non vi erano né fumatori di ST né utilizzatori di e-cig. Veniva misurata la nicotina dispersa nell'aria a casa e biomarcatori (cotinina nella saliva e nelle urine). | La nicotina in ambienti esposti alla ST ha valori più elevati rispetto alle case esposte al fumo di e-cig. I livelli di cotinina erano in aumento sia negli ambienti esposti al fumo passivo di e-cig che in quelli esposti al fumo passivo di ST. |
| Chorti 2012 Valutazione degli effetti dell'esposizione attiva e passiva a breve termine dell'e-cig e della ST sulla funzione polmonare, N= 15 | Uso attivo di e-cig: aumento dei livelli di cotinina, nessun cambiamento per il rapporto FEV ₁ /FVC. Uso passivo di e-cig: aumento dei livelli di cotinina e riduzione del rapporto FEV ₁ /FVC. Fumatori di ST: aumento dei valori di cotinina , aumento della CO, diminuzione del rapporto FEV ₁ /FVC. |

| Dicpinigaitis 2016 Lo studio ha lo scopo di valutare l'effetto di una singola esposizione al vapore di e-cig sulla sensibilità del riflesso della tosse. N=30 fumatori sani | La sensibilità al riflesso della tosse è significativamente inibita 15 minuti dopo l'uso di e-cig per ritornare ai valori del baseline dopo 24 ore. |
|--|---|
| Flouris 2012 Studio randomizzato crossover di esposizione in cui 15 non fumatori sono esposti al fumo passivo di ST o al vapore di ecig generato da una "macchina da fumo". Misure di emocromo completo | L'esposizione passiva a e-cig a breve termine non sembra portare alla risposta infiammatoria che si vede in volontari passivamente esposti al fumo di ST, le misure di emocromo sono rimasti invariate con l'esposizione all'e-cig. |
| Flouris 2013 Studio sperimentale con ripetute misure di esposizione in cui N=15 non fumatori sono esposti al fumo passivo di e-cig o di ST generato da una "macchina da fumo". Sono state misurate la cotinina e la funzionalità polmonare. | La cotinina aumenta in modo simile in entrambi i gruppi mentre la funzione polmonare diminuiva solo nelle persone esposte al fumo di CC. |
| Tzatzarakis 2013 Studio sperimentale con ripetute misure di esposizione in cui 10 non fumatori sono esposti ai vapori delle e-cig per 1 ora per misurare i marker infiammatori | L'esposizione a breve termine non incide in modo significativo sui marker infiammatori degli esposti al fumo di e-cig, mentre risultano aumentati negli esposti al fumo di ST. |