



Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia

**Efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde bucal e qualidade de vida
relacionada à saúde bucal: estudo de coorte**

Coordenador: Cláudio Mendes Pannuti

Pesquisadores associados:

Camila de Barros Gallo

Fabio Renato Manzolli Leite

Gustavo Giacomelli Nascimento

Giuseppe Alexandre Romito

Estudantes:

Thais Emilia Silva

Isabella Souza Ferri

Tereza Raquel Hora

**SÃO PAULO
2025**

RESUMO

Cigarros eletrônicos, também conhecidos como dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs), são dispositivos que aquecem líquidos que podem conter nicotina, além de aromatizantes e outros compostos. Esses dispositivos são amplamente utilizados como alternativa ao tabagismo convencional. No entanto, seus efeitos na saúde bucal e na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB) ainda são pouco compreendidos. Esta coorte prospectiva tem como objetivo avaliar os efeitos do uso de DEFs em desfechos periodontais, fluxo salivar, xerostomia, lesões bucais, QVRSB, e níveis de biomarcadores salivares. A pesquisa acompanhará, por 5 anos, 51 usuários de DEFs e 51 participantes não usuários. Serão coletados dados sociodemográficos e informações sobre o uso de cigarros eletrônicos, validados por níveis de cotinina salivar. Exames clínicos e questionários estruturados serão utilizados para avaliar o desfecho primário (média da perda de inserção periodontal após 1 ano) e os desfechos secundários (outros desfechos periodontais, lesões da mucosa bucal, fluxo salivar, xerostomia e níveis salivares de marcadores imunoinflamatórios, média da soma dos escores do OHIP-14). Usuários de cigarros eletrônicos serão comparados com não usuários em relação à média da perda de inserção periodontal e demais desfechos. A hipótese a ser testada é que o uso de cigarros eletrônicos, de maneira análoga ao tabagismo convencional, esteja associado a maior incidência de agravos bucais e impacto negativo na QVRSB. Este projeto busca preencher lacunas na literatura, fornecendo dados de relevância para políticas públicas e o desenvolvimento de ações preventivas para minimizar os impactos dos DEFs na saúde geral e bucal.

Palavras-chave: Cigarro Eletrônico, Tabagismo, Saúde bucal, Estudo de coorte.

1.INTRODUÇÃO

1.1 Efeitos do tabagismo e de sua cessação na saúde geral e bucal

O tabagismo é uma doença crônica caracterizada pela dependência de nicotina presente em produtos de tabaco (INCA, 2022). Fumantes apresentam maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, doenças pulmonares obstrutivas crônicas e vários tipos de câncer, entre outros problemas de saúde (WHO, 2021). Na cavidade bucal, o tabagismo está associado a maior prevalência, extensão, gravidade e progressão da periodontite (Susin et al., 2004; Corraini et al., 2008a, Corraini et al., 2008b; Leite et al., 2018; Pannuti et al., 2024). Fumantes também têm maior risco de câncer oral e lesões pré-cancerosas (Warnakulasuriya et al., 2010), perda dentária (Souto et al., 2019), periimplantite (Reis et al., 2023), redução do fluxo salivar (Petrušić et al., 2015) e xerostomia (Guo et al., 2023).

Esses agravos à saúde bucal impactam negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB) (Almoznino et al., 2015; Collins et al., 2019; Sagtani et al., 2019), devido aos sintomas da periodontite (Ferreira et al., 2017), alteração da percepção gustativa (Chérueil et al., 2017), perda dentária que afeta função e estética (Anbarserri et al., 2020), e sensação de boca seca (Niklander et al., 2017; Choi et al., 2021), com consequente efeitos nos domínios de limitação funcional, dor física, incapacidade social e psicológica.

Por outro lado, parar de fumar traz diversos benefícios sistêmicos, como a redução da mortalidade por desfechos vasculares (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion 2014). A cessação do tabagismo também promove melhorias na saúde bucal. Dois estudos intervencionais, incluindo um conduzido por nosso grupo, demonstraram que a cessação do tabagismo em pacientes com periodontite resulta em redução da profundidade de bolsa periodontal e ganho no nível clínico de inserção (Preshaw et al., 2005; Rosa et al., 2001; Rosa et al., 2014). Ex-fumantes

também apresentam menos dentes perdidos em comparação aos fumantes (Dietrich et al., 2015; Souto et al., 2019).

Diante desses benefícios, é fundamental que profissionais de saúde motivem seus pacientes fumantes a abandonarem o hábito (César-Neto et al., 2012; Reis et al., 2023). No entanto, parar de fumar é um desafio significativo, principalmente devido à dependência física e psicológica causada pela nicotina (D'Souza; Markou, 2011). Embora a maioria dos fumantes tenha o desejo de abandonar o hábito, apenas 5% conseguem manter-se abstinente por um ano após a tentativa de parar (Hughes et al., 2004). Por outro lado, intervenções comportamentais conduzidas por profissionais de saúde podem aumentar substancialmente as taxas de sucesso na cessação, alcançando até 33% quando combinadas com terapia de reposição de nicotina e medicamentos (Fiore et al., 2008; Stead et al., 2012; Shang et al., 2022).

Nesse contexto, os cigarros eletrônicos foram criados com o objetivo de servir como uma ferramenta para ajudar fumantes a abandonar o tabagismo convencional. Esses dispositivos podem conter nicotina, oferecendo sensações semelhantes às do cigarro tradicional (Barbeau et al., 2023). Alguns estudos sugerem que os cigarros eletrônicos podem ser menos prejudiciais do que os cigarros convencionais, representando uma alternativa para a cessação do tabagismo (Lindson et al., 2024). No entanto, há controvérsias quanto à sua eficácia e segurança como método de cessação do tabagismo, especialmente devido à alta variabilidade nos níveis de nicotina, falta de regulamentação padronizada e preocupações com potenciais riscos à saúde a longo prazo (Glantz & Bareham, 2018).

1.2 Cigarros eletrônicos e seus efeitos sobre a saúde geral

Os cigarros eletrônicos, também conhecidos por Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), são dispositivos que aquecem um líquido, conhecido como e-líquido, para criar aerossóis inalados pelo usuário. Esses e-líquidos podem ou não conter nicotina, além de aromatizantes e outros produtos químicos. O

sistema de aquecimento utiliza principalmente duas substâncias como veículos: o propilenoglicol (PG) e o glicerol, que ajudam a liberar a nicotina e os sabores presentes no e-líquido, além de outros compostos (Instituto Nacional de Câncer, 2016).

Atualmente diversos tipos de cigarros eletrônicos são comercializados. As concentrações de nicotina nestes dispositivos podem variar de 0 mg/mL a mais de 66 mg/mL, que chega a ser o dobro de nicotina de um cigarro convencional (WHO, 2021).

Segundo dados de 48 países coletados pela OMS em 2021, estimou-se que havia 82 milhões de usuários de DEFs, ou *vapers*, no mundo: 9,2 milhões na região do Mediterrâneo Oriental; 5,6 milhões na África; 20,1 milhões na Europa; 16,8 milhões nas Américas; 16 milhões no Pacífico Ocidental; e 14,3 milhões no Sudeste Asiático (Tehrani et al., 2022). No Brasil, cerca de 6,7% da população com 18 anos ou mais, residente nas capitais, já utilizou DEFs pelo menos uma vez (Bertoni & Szklo, 2021). Apenas nas capitais brasileiras, aproximadamente 2,4 milhões de pessoas já tiveram contato com DEF, e 835 mil são usuários atuais.

O apelo dos cigarros eletrônicos está na percepção de serem uma alternativa menos prejudicial em relação aos cigarros convencionais, o que os torna particularmente atrativos para o público jovem — o principal alvo da indústria de cigarros eletrônicos (Meernik et al., 2019; Rom et al., 2015). Para capturar a atenção desse grupo, a indústria promove uma ampla variedade de sabores, a ausência de combustão e, em alguns casos, de nicotina, criando a percepção de que esses dispositivos são mais seguros e não causam dependência. No entanto, segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2021), esses produtos não são seguros e são prejudiciais à saúde.

A alta temperatura necessária para vaporizar os e-líquidos desencadeia reações químicas que transformam seus componentes em substâncias potencialmente tóxicas e carcinogênicas (WHO, 2021). Evidências apontam que o uso de DEF pode levar a problemas respiratórios e cardíacos (Glantz & Bareham, 2018; Gaur & Agnihotri, 2019).

1.3. Efeitos do cigarro eletrônico na saúde bucal

As evidências sobre os efeitos dos DEFs na saúde bucal ainda estão em desenvolvimento. Estudos com linhagens celulares e culturas de tecidos mostraram que o aerossol dos DEFs pode causar anormalidades nas células orais *in vitro* (Yang et al., 2020). No entanto, o impacto clínico desses efeitos biológicos ainda não está claro. A maioria dos estudos clínicos sobre o efeito de DEFs na saúde bucal é baseada em desenhos transversais e em medidas de exposição autorrelatadas, o que limita a qualidade da evidência (Yang et al., 2020; Figueredo et al., 2021). São necessários mais estudos, principalmente estudos prospectivos de longo prazo, para estimar com precisão o efeito dos DEFs na saúde bucal.

Relatos de casos têm demonstrado que o uso de cigarros eletrônicos está associado a lesões na mucosa bucal, língua e lesões ulcerativas, além de trauma maxilofacial, queimaduras intraorais e fraturas alveolares causadas por explosões desses dispositivos (Yang et al., 2020). Estudos transversais também indicam que o uso de DEFs está relacionado a maiores níveis de desconforto e dor de origem bucal, assim como sequelas decorrentes de explosões dos dispositivos (Yang et al., 2020). Há também evidências de que o uso de DEFs pode levar a lesões na mucosa oral, como queimaduras, estomatite nicotínica e língua pilosa (Bardellini et al., 2018; Yang et al., 2020).

No que diz respeito à doença periodontal, os achados na literatura são controversos. Uma revisão sistemática que incluiu oito estudos transversais (Figueredo et al., 2020) observou que o uso de DEFs está associado a maior profundidade de sondagem clínica, maior perda óssea marginal e maior perda clínica de inserção periodontal. No entanto, uma revisão mais recente, que incluiu 12 estudos (10 transversais e 2 longitudinais prospectivos), não encontrou diferenças significativas entre usuários e não usuários de DEFs em relação aos desfechos periodontais. A exceção foi sangramento à sondagem, que foi menor entre os usuários de cigarros eletrônicos (Shabil et al., 2024).

Até o momento, foram publicados poucos estudos prospectivos sobre este tema. A maioria dos estudos prospectivos baseia-se em autorrelato de

diagnóstico de periodontite ou sintomas gengivais. Por exemplo, um estudo prospectivo observou associação entre o uso de DEFs e maior autorrelato de “problemas nas gengivas” e “perda de osso” (Atuegwu et al., 2019), enquanto outro estudo de coorte identificou maior incidência de sangramento gengival após escovação ou uso do fio dental entre usuários de DEFs (HR 1,27; IC95% 1,04–1,54), também com base em autorrelato (Silveira et al., 2022). Recentemente, Xu et al. (2021) publicaram um estudo prospectivo que avaliou parâmetros clínicos objetivos, como profundidade de sondagem e perda clínica de inserção. Seus resultados indicaram aumento significativo do nível de inserção clínica ao longo de seis meses entre os usuários de DEFs. Apesar dessa contribuição, a curta duração do seguimento (6 meses) reforçam a necessidade de estudos adicionais com acompanhamento mais prolongado e medidas clínicas padronizadas.

O uso de DEFs também pode levar a alterações qualitativas e quantitativas na saliva, como redução do fluxo salivar e pH salivares (Zieba et al., 2024). Além disso, a prevalência de xerostomia é maior entre usuário de DEFs que entre fumantes convencionais (Guo et al., 2024).

Todos estes agravos à saúde bucal podem causar impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB). Existe alguma evidência de que DEFs podem estar associados à pior qualidade de vida geral (To et al., 2024; Sklenarik et al., 2024). Adicionalmente, há boa evidência de que o tabagismo impacta negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde bucal (Almoznino et al., 2015; Collins et al., 2019; Sagtani et al., 2019). No entanto, até o momento, não há nenhum estudos publicado sobre o impacto de DEFs sobre a QVRSB.

1.4. Desafios na condução de estudos sobre o efeito de cigarros eletrônicos

Há quatro principais fatores limitantes nos estudos sobre DEFs:

- a) **Padronização da medição de exposição ao cigarro eletrônico.** Muitos estudos não especificam como mensuraram a exposição a DEFs (Shabil et al., 2024). A variabilidade nas práticas de vaporização — duração, frequência e dose das tragadas — e a ampla variedade de dispositivos e e-líquidos dificultam essa mensuração, não havendo um padrão como os "cigarros por dia", usados no caso do cigarro convencional.
- b) **Validação do autorrelato.** A maioria dos estudos confia no autorrelato dos participantes quanto ao uso de DEFs, sem validação bioquímica. Tal como ocorre em pesquisas sobre cigarro convencional, a validação por biomarcadores é ideal, pois usuários tendem a reportar a exposição de maneira subestimada, devido ao medo de julgamento (Scott et al., 2001).
- c) **Usuários Duplos e Ex-Fumantes.** Muitos usuários de DEFs também fumam ou já fumaram cigarro convencional, o que dificulta o isolamento dos efeitos específicos do cigarro eletrônico (Shabil et al., 2024).
- d) **Escassez de Estudos Longitudinais Prospectivos:** As evidências sobre os efeitos dos DEFs provêm principalmente de estudos transversais, que apresentam limitações importantes para avaliar exposições de longo prazo, como o uso de cigarros eletrônicos. Como esses estudos medem exposição e desfecho em um único momento, eles dificultam a determinação de causalidade. Além disso, não acompanham mudanças ao longo do tempo nem a progressão de doenças, o que impede a observação de efeitos cumulativos, essenciais para compreender o efeito dos DEFs na cavidade bucal.

Os poucos estudos prospectivos sobre o tema apresentaram curto tempo de seguimento ou utilizaram medidas de desfecho periodontal autorreportadas, que apresentam limitações que comprometem a precisão dos dados. Entre elas: (i) desejabilidade social, levando os participantes a alterar respostas para parecerem mais favoráveis; (ii) sub ou superestimação,

influenciada por percepções subjetivas; (iii) falta de padronização, gerando inconsistências na interpretação das perguntas; e (iv) influência emocional, onde ansiedade ou estresse podem distorcer a percepção da saúde bucal.

Para contornar essas limitações, algumas estratégias podem ser propostas:

a) **Medição da Exposição:** A exposição ao cigarro eletrônico pode ser estimada pelo número de tragadas, volume de e-líquido consumido ou frequência de uso, de modo prospectivo.

b) **Validação da Exposição.** Como o uso de DEFs não está associado à exalação de monóxido de carbono, a exposição pode ser validada pela análise dos níveis de cotinina em sangue, urina ou saliva, dado que e-líquidos podem conter ou não nicotina. A cotinina, um metabólito da nicotina, é o indicador mais preciso de exposição ao tabaco (Jarvis et al., 1987) e permite verificar a correlação entre o autorrelato e a exposição real à nicotina. Curiosamente, alguns produtos são anunciados como "livres de nicotina", mas podem conter essa substância em níveis não declarados (Raymond, 2018), tornando a análise da cotinina uma ferramenta útil para alertar participantes sobre a presença de nicotina.

c) **Estudo de Populações Jovens:** Como muitos usuários de cigarros eletrônicos também são fumantes ou ex-fumantes de cigarro convencional, estudar populações jovens, menos expostas ao tabaco convencional, pode ajudar a isolar os efeitos de DEFs. Com uma amostra de uma população jovem, espera-se que haja uma taxa menor de tabagistas e de usuários duplos (tabagistas e usuários de cigarro eletrônico ao mesmo tempo), permitindo uma análise mais específica dos efeitos de DEFs.

d) **Condução de estudos de coorte de longo prazo.** Estudos de coorte fornecem evidência mais robusta para estabelecer relações causais e permitem o acompanhamento temporal e a coleta detalhada de dados de uma população definida. Esse tipo de estudo reduz o viés de memória, pois registra exposições ao longo do tempo.

e) **Uso de desfechos objetivos.** Considerado as limitações dos desfechos autorreportados, é importante que medidas de desfecho de saúde bucal, como incidência de periodontite ou lesões bucais, sejam avaliadas clinicamente.

Dessa forma, é fundamental que estudos de coorte prospectiva, com maior tempo de seguimento, e com desfechos medidos clinicamente, sejam conduzidos. Esses estudos podem abordar as limitações atuais e elucidar os efeitos do cigarro eletrônico sobre a saúde bucal, bem como seu impacto na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB).

2.JUSTIFICATIVA

O uso de cigarros eletrônicos (DEFs) pode estar associado a agravos à saúde bucal, como lesões na mucosa oral, redução no fluxo salivar, xerostomia e maior prevalência de periodontite. Consequentemente, pode resultar em impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB). No entanto, os dados sobre os efeitos de DEFs permanecem inconclusivos. Há escassez de estudos de coorte que avaliem em longo prazo os efeitos dos DEFs na saúde bucal, bem como seu impacto na QVRSB.

É importante investigar os efeitos dos DEFs na saúde bucal e na QVRSB para compreender o impacto desse produto amplamente difundido, cujas implicações na saúde geral e bucal permanecem subexploradas. Um estudo de coorte pode preencher lacunas críticas na literatura, fornecendo subsídios para o desenvolvimento de políticas públicas e estratégias de prevenção baseadas em evidências. Ademais, os resultados deste estudo podem contribuir para a redução de custos associados ao tratamento de agravos à saúde relacionados ao uso de cigarros eletrônicos, aliviando a carga financeira sobre os sistemas de saúde.

A hipótese que será testada é que, de maneira análoga ao tabaco convencional, o uso de cigarros eletrônicos está associado a agravos bucais, como redução do fluxo salivar, xerostomia, lesões bucais e periodontite, que por sua vez impactam negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde bucal. A hipótese primária é que usuários de DEFs têm maior perda de inserção clínica periodontal, quando comparados com não usuários.

É importante ressaltar que, até o momento, a maioria dos estudos de coorte sobre o assunto tiveram seus desfechos de saúde bucal autorrelatados, o que pode distorcer o tamanho do efeito da exposição. Ademais, não há informação sobre os efeitos de longo prazo (um ano ou mais) de DEFs sobre a saúde bucal.

3.OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

O objetivo primário deste estudo será verificar o efeito do uso de DEFs na perda de inserção clínica periodontal.

3.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários do estudo são verificar os efeitos do uso do cigarro eletrônico sobre:

3.2.1. outros desfechos periodontais, tais como profundidade clínica de sondagem, e sangramento à sondagem

3.2.2. fluxo salivar

3.2.3. xerostomia

3.2.4. incidência de lesões bucais

3.2.5. QVRSB, mensurada pelo instrumento OHIP-14

3.2.6. níveis de marcadores imunoinflamatórios salivares.

4.MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento experimental

Este estudo é uma coorte prospectiva com duração de cinco anos, que tem como objetivo avaliar os efeitos do uso do cigarro eletrônico sobre a saúde bucal de adultos jovens (18-35 anos), bem como no impacto desse hábito sobre a qualidade de vida relacionada à saúde bucal.

Todos os participantes receberão informações detalhadas sobre a pesquisa e, aqueles que atenderem aos critérios de elegibilidade serão convidados a participar. Os participantes que concordarem assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As amostras de saliva coletadas serão armazenadas em um biobanco localizado na Faculdade de Odontologia da USP (BIOBANCO DA FOUSP).

4.2 Participantes da Pesquisa

A população-alvo será constituída por adultos jovens (18-35 anos). O desenvolvimento da pesquisa ocorrerá na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Os participantes serão convidados por meio de ampla estratégia de divulgação e engajamento, utilizando as redes sociais (como Instagram, TikTok, YouTube e WhatsApp) e os canais institucionais da Faculdade de Odontologia da USP (site oficial, e perfis oficiais de redes sociais).

Além das mídias digitais, será realizada uma abordagem de divulgação direcionada a usuários de cigarros eletrônicos, por meio da distribuição de materiais gráficos impressos (como cartazes e folhetos) em locais estratégicos como pontos de ônibus e restaurantes. Os materiais impressos incluirão QR codes para facilitar o acesso ao formulário de triagem. Apenas pessoas que vivem na Grande São Paulo serão convidadas para participar deste estudo, para garantir a sustentabilidade do seguimento e reduzir a taxa de atrição.

Critérios de inclusão

O exame de triagem será realizado na clínica odontológica da FOU SP. Serão considerados elegíveis para participar do estudo:

- I) adultos maiores de 18 anos com idade máxima inicial (baseline) de até 35 anos;
- II) pessoas que vivem na Grande São Paulo.

Critérios de exclusão

Serão considerados critérios de exclusão:

- I) recusar participar do estudo;
- II) tabagistas convencionais
- III) usuários duplos (cigarro convencional e DEFs)
- IV) indivíduos com doenças sistêmicas que tenham efeitos em condições bucais, como infecção por HIV, diabetes mellitus, etc;
- V) indivíduos totalmente edêntulos.

É importante ressaltar que a exclusão de tabagistas convencionais e usuários duplos tem como objetivo contornar uma limitação da literatura atual sobre DEFs, conforme descrito no item 1.4. Assim, espera-se isolar os efeitos dos DEFs sobre a saúde bucal.

Os participantes que preencherem os critérios e concordarem em participar da pesquisa serão agendados para a consulta de inclusão, primeira entrevista com coleta de dados e exames iniciais.

4.3 Definição da exposição

4.3.1. Questionários

Um examinador treinado e calibrado entrevistará todos os indivíduos incluídos por meio de um questionário estruturado, em que serão obtidas informações sobre dados demográficos, como idade (em anos), sexo, estado

civil, condições socioeconômicas, dados sobre saúde geral e bucal e hábitos de higiene bucal.

Em seguida será aplicado um questionário estruturado sobre o uso de cigarro eletrônico, com perguntas sobre a utilização (sim / não), frequência de uso (diariamente / ocasionalmente), duração do uso (em anos) e tipo de dispositivo utilizado. O questionário sobre DEFs foi baseado em uma grande pesquisa realizada na Grécia em 2019, que teve como objetivo analisar os padrões de uso de cigarros eletrônicos e convencionais (Diamantopoulou et al., 2019).

Será considerado usuário de DEFs o participante que responder “sim” à pergunta “Você usa cigarro eletrônico (*vape*) ou algum produto similar?”, e que relatar utilizar o dispositivo pelo menos uma vez ao dia nos últimos 12 meses (Javed et al., 2017). Conforme será detalhado na seção 4.3.2, será realizada validação bioquímica do relato de uso de DEFs por meio dos níveis salivares de cotinina.

O participante que relatar usar DEFs e que também for fumante de cigarro convencional (“usuário duplo”) não será incluído no estudo. A exposição ao cigarro convencional será validada pela mensuração dos níveis de monóxido de carbono expirado por meio de um monitor de CO (Vitalograph – Breath CO, USA), usando o ponto de corte de CO expirado de 10 ppm para discriminar os fumantes dos não fumantes (SRNT Subcommittee on Biochemical Verification, 2002; Jatlow et al., 2008). Será considerado usuário duplo o participante que responder “sim” à pergunta: “você fuma atualmente?” e apresentar CO expirado ≥ 10 ppm, além de responder “sim” à pergunta “Você usa cigarro eletrônico (*vape*) ou algum produto similar?” e que relatar utilizar o dispositivo pelo menos uma vez ao dia nos últimos 12 meses.

O grupo controle será formado por não fumantes, ou seja: pessoas que não usam cigarro convencional nem cigarro eletrônico. Será considerado não fumante o participante que responder “não” às perguntas: “Você fumou mais de 100 cigarros durante a vida?”, “você fuma atualmente?” e apresentar CO expirado < 10 ppm, além de responder “não” à pergunta “Você usa cigarro eletrônico (*vape*) ou algum produto similar?”.

O grau de dependência à nicotina dos usuários de DEFs, que relatarem usar dispositivos que tenham nicotina em sua composição, será verificado

através da aplicação do questionário de Fagerström (Fagerstrom, 2012; Heatherton et al., 1991) modificado para cigarro eletrônico (Rahman et al., 2020).

Todos os questionários serão aplicados novamente aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses.

4.3.2. Validação do autorrelato do uso de DEFs

A cotinina é um metabólito da nicotina. Dessa forma, a concentração de cotinina juntamente com o autorrelato do participante será utilizada para avaliar o status do tabagismo e de uso de cigarro eletrônico com nicotina, através de ensaios ELISA (HS Salivary Cotinine – Salimetrics®). Será utilizado como pontos de corte os níveis de cotinina salivar de 0,1–7 e 8 ng/mL para não fumantes, fumantes passivos e ativos, respectivamente, de acordo com o proposto por Nishida et al., (2008). Em um estudo anterior de nosso grupo com fumantes convencionais (Souza, 2024), foi observada correlação positiva forte (r de Pearson = 0,744) ($p < 0,001$) entre o CO expirado e os níveis iniciais de cotinina e uma correlação positiva moderada entre número de cigarros e cotinina no início do estudo (r de Pearson = 0,549; IC 95% 0,334 – 0,709) ($p < 0,001$).

4.4. Desfechos

Os seguintes desfechos serão mensurados no início do estudo, e após 12, 24, 36, 48 e 60 meses:

4.4.1. Desfechos periodontais

Um exame clínico periodontal completo (periograma) será realizado por um examinador cego, treinado e calibrado. O exame periodontal será feito com espelho clínico e sonda periodontal milimetrada manual (North Carolina Periodontal Probe Hu-Friedy), posicionada paralelamente ao longo eixo do dente. Serão avaliados: o índice de placa visível (IPV), o índice de sangramento gengival (ISG), a distância entre a margem gengival (MG) e a junção cimento-esmalte (JCE), a profundidade clínica sondagem (PCS); e o

sangramento à sondagem em até 15 segundos (SS). Essas medidas serão realizadas em seis sítios do dente. A partir das medidas de MG-JCE e PCS será calculado o nível de inserção periodontal.

Após a conclusão do periograma, o participante será diagnosticado de acordo com a nova classificação das doenças e condições periodontais (Caton et al., 2018). Pacientes serão divididos em cinco categorias: “saúde” (tanto os pacientes com saúde em periodonto reduzido, quanto os periodontalmente saudáveis), estágio I,II,III e IV.

O desfecho primário do estudo será a média da perda clínica de inserção periodontal após 1 ano.

4.4.2. Qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB)

A qualidade de vida relacionada à saúde bucal será avaliada através do questionário OHIP-14 (Slade, 1997), validado no idioma português (Oliveira; Nadanovsky, 2005), considerando os escores totais (de 0 a 56). Este instrumento de avaliação possui 14 questões abordando QVRSB com base nas seguintes dimensões: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem social. Cada dimensão tem duas questões, cada uma com uma pontuação variando de 0 a 4 pontos: 0 = nunca, 1 = quase nunca, 2 = ocasionalmente, 3 = com bastante frequência e 4 = com muita frequência. O escore final varia de 0 a 56 pontos, com maiores escores indicando pior impacto na qualidade de vida relacionada à saúde bucal.

4.4.3. Fluxo salivar

A coleta de saliva não estimulada será realizada de acordo com o método proposto por Navazesh (Navazesh, 1993). O participante será posicionado em uma cadeira, de maneira confortável, com os pés apoiados no chão, e a cabeça levemente inclinada para baixo. Será solicitado que a cada 60 segundos ele deposite toda a quantidade de saliva produzida dentro de um tubo Falcon, através de um funil protegido por gaze (a gaze tem por objetivo impedir que grande quantidade de espuma seja acumulada). Este processo será realizado durante cinco minutos.

O fluxo de saliva não estimulada (quantidade de saliva em ml/tempo de coleta em minutos - ml/min) será determinado e anotado no prontuário de cada participante de pesquisa. As amostras de saliva serão transferidas para microtubos estéreis, armazenados em gelo seco, e posteriormente armazenados em temperatura de -80 oC.

4.4.4. Xerostomia

Em relação aos sintomas de xerostomia, serão aplicados os seguintes instrumentos: Escala Visual Analógica (EVA) para xerostomia (Pai et al., 2001), Inventário de Xerostomia Modificado (Thomson, 2007), e uma escala que avalia os níveis de boca seca denominada "Treatment Emergent Symptom Scale" (TESS) (Wang et al., 1998).

4.4.4.1. Escala Visual Analógica (EVA) de Xerostomia

A EVA para xerostomia possui cinco afirmações, cada uma com uma linha horizontal de 10 cm de comprimento. Cada centímetro representa um número de 0 a 10, de forma que números maiores refletiam graus mais severos de xerostomia. Os participantes serão convidados a responder esse questionário fazendo um traço vertical na linha em cada uma das afirmações. A análise será realizada pela localização da marcação feita pelo paciente na linha horizontal em centímetros.

4.4.4.2. Inventário de Xerostomia Modificado

O inventário de xerostomia avalia a severidade da xerostomia crônica por meio de 14 perguntas. Cada pergunta é respondida de acordo com a frequência com que ocorre para cada paciente. Desta forma, os participantes devem escolher entre as opções "nunca (escore 0)", "ocasionalmente (escore 1)", "frequentemente (escore 2)" ou "sempre (escore 3)". Ao final, será realizada a soma para a obtenção do escore total, de forma que escores maiores representaram sintomas mais graves de xerostomia.

4.4.4.3. Questionário TESS

O questionário TESS classifica o sintoma de boca seca em uma escala de 0 a 4, sendo 0 "nenhum sintoma de boca seca" e 4 "queixa severa,

percepção definitiva de bem-estar diminuído, prejuízo significativo ou incapacitação, assim como dificuldade de engolir qualquer alimento, carregar água todo o tempo ou dor na boca.” Da mesma maneira, os participantes serão instruídos a escolher uma dentre as 4 opções.

4.4.5. Exame da mucosa bucal

Um examinador cego, treinado e calibrado fará um exame clínico visual da mucosa bucal (lábios, fundo de sulco, assoalho bucal, língua (dorso, bordas laterais e ventre), gengiva marginal, gengiva inserida, mucosa jugal, palato duro, tonsilas, palato mole). Serão analisadas coloração, superfície, textura e outras informações que descrevam as características visuais da mucosa bucal, obtidas a partir de exame de inspeção visual não-invasivo, utilizando foco de luz e espátula de madeira. Diante da ausência de publicação científica de um sistema de gradação das características da mucosa bucal em uma população saudável e composta por adultos jovens, decidiu-se criar um instrumento de avaliação da mucosa bucal no qual fosse possível o registro do aspecto clínico atribuindo-se escores de 0 – ausência de alterações, 1 – fuga da normalidade, mas sem alteração patológica, e 2 – alterações patológicas. Também será feito o registro da presença ou não de lesões da mucosa bucal (sim / não). Será também realizada uma rápida anamnese a respeito da presença ou não de desconforto físico e estético envolvendo os tecidos moles, bem como de história de cirurgias nesses tecidos. Se houver necessidade de biópsias ou outros procedimentos diagnósticos mais invasivos, o participante será encaminhado para o Serviço de Estomatologia Clínica da FOU SP.

4.4.6. Análise de marcadores imunoinflamatórios na saliva

As amostras de saliva serão transferidas para microtubos estéreis, armazenados em gelo seco, e posteriormente armazenados em temperatura de -80 °C. A saliva total não estimulada foi escolhida para realizar os experimentos uma vez que ela é preferida como fluido biomarcador devido à sua capacidade de evitar variações potenciais resultantes da utilização de diferentes tipos e intensidades de estímulos reflexos (Proctor et al., 2016). Isso porque, observa-

se que a concentração de proteínas tende a diminuir na saliva total estimulada em comparação com a saliva total não estimulada (Proctor et al., 2016).

Os níveis de TGF-beta, RANKL, TNF alfa, IL1-beta, IL17, 1L-10 e IL-4 tb na saliva serão determinados usando Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISAs) com kits comercialmente disponíveis. Conforme informado na seção 4.3.2, a concentração de cotinina juntamente com o autorrelato do paciente será utilizada para validar o autorrelato do uso de DEFs através do ELISA (HS Salivary Cotinine – Salimetrics®).

4.6 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na comparação entre usuários de DEFs e não usuários em relação ao desfecho primário (perda clínica de inserção após 1 ano). Para isso, foram utilizados os dados de seguimento (6 meses) do estudo prospectivo de Xu et al. (2021), que reportou uma diferença média de 0,90 mm no NCI entre vapers (média 3,1 mm; DP 1,4) e não fumantes (média 2,2 mm; DP 0,7). Considerando essa diferença, um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e poder estatístico de 80% ($1 - \beta = 0,80$), estimou-se o tamanho da amostra utilizando o maior desvio padrão entre os grupos (1,4 mm), como estratégia conservadora. Essa abordagem é recomendada quando não se pode assumir homogeneidade de variâncias entre os grupos, a fim de evitar a subestimação do tamanho necessário da amostra (Browne, 1995; Julious, 2004; Machin et al., 2018; Leon et al., 2011).

Com base nessa metodologia, foram estimados 39 participantes por grupo. Para compensar perdas esperadas no seguimento, aplicou-se um ajuste amostral. Com uma taxa de perda estimada de 30%, o tamanho final necessário foi de 51 participantes por grupo, totalizando 102 participantes na amostra final.

4.7. Análise estatística

Usuários de DEFs e não usuários (grupo controle) serão comparados em relação às médias dos seguintes desfechos quantitativos, no início e após 12, 24, 36, 48 e 60 meses:

- perda clínica de inserção

- índice de placa visível (IPV),
- índice de sangramento gengival (ISG),
- sangramento à sondagem em até 15 segundos (SS)
- profundidade clínica sondagem (PCS);
- fluxo salivar
- escala Visual Analógica (EVA) para xerostomia,
- Inventário de Xerostomia Modificado,
- escala de níveis de boca seca, "Treatment Emergent Symptom Scale"

(TESS).

- soma dos escores totais de OHIP-14
- soma dos escores dentro de cada um dos sete domínios do OHIP-14
- níveis de TGF-beta, RANKL, TNF alfa, IL1-beta, IL17, IL-10 e IL-4

Em relação às variáveis qualitativas, as categorias: saúde em periodonto reduzido, saúde em periodonto íntegro, estágio I,II,III e IV serão avaliados separadamente. Em seguida, os estágios de saúde, I, e II serão combinados na categoria "saúde", e os estágios III e IV serão combinados na categoria "doença".

Da mesma maneira, em relação ao exame da mucosa bucal, os escores 0 e 1 serão combinados, e comparados com o escore 2 (alterações patológicas).

Serão calculadas média, mediana, desvio padrão e amplitude interquartil (AIQ) de variáveis quantitativas. A aderência à distribuição normal será verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, e a homocedasticidade será verificada pelo teste de Levene. Os grupos serão comparados em relação às variáveis quantitativas por meio do teste t de Student. Nos casos em que os pressupostos de normalidade e/ou homocedasticidade forem violados, será utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparar os grupos.

Além das comparações bivariadas iniciais, os desfechos contínuos (ex: OHIP-14, PCS, biomarcadores, fluxo salivar) também serão avaliados por meio de modelos lineares gerais (GLM), ajustados para covariáveis como idade, sexo, nível socioeconômico (SES), higiene bucal e níveis de cotinina. Para os dados longitudinais (medidas repetidas ao longo do tempo), serão utilizados modelos lineares mistos (GLMM), incluindo efeitos aleatórios intraindividuais.

Serão calculadas as distribuições de frequência (número e porcentagem) de variáveis qualitativas. Os grupos serão comparados em relação às variáveis qualitativas por meio do teste de qui-quadrado. Para desfechos dicotômicos (ex: presença de periodontite, lesões bucais), serão empregados modelos de regressão de Poisson com variância robusta.

Também será realizada análise de sobrevida. A análise de sobrevida será utilizada para avaliar o tempo até a ocorrência de desfechos dicotômicos, tais como: incidência de lesões bucais, agravamento de xerostomia e progressão de doença periodontal. Cada desfecho será tratado como um evento binário (sim/não), com o tempo de acompanhamento considerado desde a inclusão no estudo até a ocorrência do evento, censura ou término do acompanhamento (60 meses). Modelos de riscos proporcionais de Cox serão aplicados para estimar a associação entre o uso de cigarros eletrônicos (variável de exposição) e o risco de incidência dos eventos, ajustando para covariáveis como idade, sexo, nível socioeconômico, higiene bucal e níveis de cotinina. As taxas de incidência dos eventos serão expressas por 1.000 pessoas-ano, para permitir comparações entre grupos com diferentes tempos de exposição. Um modelo inicial univariado será ajustado para cada desfecho, seguido por modelos multivariados, incorporando covariáveis potenciais de confusão. Serão calculadas as razões de risco (Hazard Ratio) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), para comparar o grupo de usuários de DEFs com o grupo controle (não usuários). Os participantes que não apresentarem o evento até o final do acompanhamento ou que forem perdidos no seguimento serão censurados no último ponto de coleta de dados disponível.

Todas as análises serão realizadas no software R (R Core Team, Vienna, Austria) e utilizarão um nível de significância alfa de 5%.

5 CRONOGRAMA DE TRABALHO

	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Inclusão de participantes	X						
Coleta de dados de 1 ano		X					
Coleta de dados de 2 anos			X				
Coleta de dados de 3 anos				X			
Coleta de dados de 4 anos					X		
Coleta de dados de 5 anos						X	
Análise estatística interina e final		X	X	X	X	X	X
Redação e submissão de artigos científicos		X	X	X	X	X	X

6. RESULTADOS ESPERADOS

Nós hipotetizamos que, de maneira análoga ao tabaco convencional, o uso de cigarros eletrônicos será associado a agravos bucais, como redução do fluxo salivar, xerostomia, lesões bucais e periodontite. Por sua vez, estes agravos impactam negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde bucal. A hipótese primária deste estudo é que usuários de DEFs apresentarão maior perda clínica de inserção, quando comparados com não usuários.

REFERÊNCIAS

- 1 Almoznino G, Aframian DJ, Sharav Y, Sheftel Y, Mirzabaev A, Zini A. Lifestyle and dental attendance as predictors of oral health-related quality of life. *Oral Dis.* 2015;21(5):659-666.
- 2 Anbarserri NM, Ismail KM, Anbarserri H, Alanazi D, AlSaffan AD, Baseer MA, et al. Impact of severity of tooth loss on oral-health quality of life among dental patients. *J Family Med Prim Care.* 2020 Jan 28;9(1):187-91. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_909_19.
- 3 Atuegwu NC, Perez MF, Oncken C, Thacker S, Mead EL, Mortensen EM. 2019. Association between regular electronic nicotine product use and self-reported periodontal disease status: population assessment of tobacco and health survey. *Int J Environ Res Public Health.* 16(7):1263
- 4 Bardellini, E., Amadori, F., Conti, G., & Majorana, A. (2017). Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontologica Scandinavica*, 76(3), 226–228. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1406613>
- 5 Baillie AJ, Mattick RP, Hall W. Quitting smoking: estimation by meta-analysis of the rate of unaided smoking cessation. *Aust J Public Health.* 1995 Apr;19(2):129–31. doi: 10.1111/j.1753-6405.1995.tb00361.x.
- 6 Barbeau AM, Burda J, Siegel M. Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. *Addict Sci Clin Pract.* 2013 Mar 5;8(1):5. doi: 10.1186/1940-0640-8-5.
- 7 Bertoni N., Szklo AS. Dispositivos eletrônicos para fumar nas capitais brasileiras: prevalência, perfil de uso e implicações para a Política Nacional de Controle do Tabaco. *Cad. Saúde Pública.* 2021; 37(7):e00261920.
- 8 Browne RH. On the use of a single sample standard deviation when estimating sample size. *Stat Med.* 1995 Nov 30;14(22):2401–11. doi:10.1002/sim.4780142209.
- 9 Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., ... Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for

periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>

10 Carvalho BFDC, Faria NC, Foiani L, Nepomuceno GLJT, Cavalcanti DR, Alves MGO, Martinho HDS, Pérez-Sayáns M, Almeida JD. Oral Mucosa and Saliva Alterations Related to Vape. *Clin Exp Dent Res*. 2024 Aug;10(4):e926

11 César Neto JB, Rosa EF, Pannuti CM, Romito GA. Smoking and periodontal tissues: a review. *Braz Oral Res*. 2012;26 Suppl 1:25-31.

12 Chéruef F, Jarlier M, Sancho-Garnier H. Effect of cigarette smoke on gustatory sensitivity, evaluation of the deficit and of the recovery time-course after smoking cessation. *Tob Induc Dis*. 2017 Feb 28;15:15. doi: 10.1186/s12971-017-0120-4.

13 Choi JH, Kim MJ, Kho HS. Oral health-related quality of life and associated factors in patients with xerostomia. *Int J Dent Hyg*. 2021 Aug;19(3):313-322. doi: 10.1111/idh.12528. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34092041.

14 Collins JR, Elías AR, Brache M, et al. Association between gingival parameters and Oral health-related quality of life in Caribbean adults: a population-based cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):234.

15 Corraini P, Baelum V, Pannuti CM, Pustiglioni AN, Romito GA, Pustiglioni FE. Risk indicators for increased probing depth in an isolated population in Brazil. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep;79(9):1726-34.

16 Corraini P, Baelum V, Pannuti CM, Pustiglioni AN, Romito GA, Pustiglioni FE. Periodontal attachment loss in an untreated isolated population of Brazil. *J Periodontol*. 2008 Apr;79(4):610-20.

17 D'Souza MS, Markou A. Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: Implications for novel smoking-cessation treatments. *Addict Sci Clin Pract*. 2011 Jul;6(1):4–16.

18 Dietrich T, Walter C, Oluwagbemigun K, Bergmann M, Pischon T, Pischon N, Boeing H. Smoking, Smoking Cessation, and Risk of Tooth Loss: The EPIC-Potsdam Study. *J Dent Res*. 2015 Oct; 94(10):1369-75.

19 Diamantopoulou, E., Barbouni, A., Merakou, K. et al. Patterns of e-cigarette use, biochemically verified smoking status and self-reported changes

- in health status of a random sample of vapes shops customers in Greece. *Intern Emerg Med* 14, 843–851 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11739-018-02011-1>.
- 20 Fagerstrom, K. (2012). Determinants of Tobacco Use and Renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine & Tobacco Research*, 14(1), 75–78. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr137>.
- 21 Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *J Periodontal Res*. 2017 Aug;52(4):651-665. doi: 10.1111/jre.12436. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28177120.
- 22 Figueredo, CA, Abdelhay, N, Figueredo, CM, Catunda, R, Gibson, MP. The impact of vaping on periodontitis: A systematic review. *Clin Exp Dent Res*. 2021; 7: 376–384. <https://doi.org/10.1002/cre2.360>
- 23 Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville: U.S.Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2008:35-43.
- 24 Gaur, S., Agnihotri, R. Health Effects of Trace Metals in Electronic Cigarette Aerosols—a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res* 188, 295–315 (2019).doi.org/10.1007/s12011-018-1423-x.
- 25 Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Health*. 2018 Apr 1;39:215-235.
- 26 Guo X, Hou L, Peng X, Tang F. The prevalence of xerostomia among e-cigarette or combustible tobacco users: A systematic review and meta-analysis. *Tob Induc Dis*. 2023 Feb 9;21:22.
- 27 Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K.-O. (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Addiction*, 86(9), 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>.
- 28 Hershberger AR, Karyadi KA, VanderVeen JD, Cyders MA. Beliefs About the Direct Comparison of E-Cigarettes and Cigarettes. *Subst Use Misuse*. 2017 Jul 3;52(8):982-991. doi: 10.1080/10826084.2016.1268628. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28296556; PMCID: PMC6834347.
- 29 Holliday R, Chaffee BW, Jakubovics NS, Kist R, Preshaw PM. Electronic

Cigarettes and Oral Health. Journal of Dental Research. 2021;100(9):906-913. doi:10.1177/00220345211002116

30 Holliday R, Preshaw PM, Ryan V, Sniehotta FF, McDonald S, Bauld L, McColl E. 2019. A feasibility study with embedded pilot randomised controlled trial and process evaluation of electronic cigarettes for smoking cessation in patients with periodontitis. Pilot Feasibility Stud. 5:74.

31 Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. Addiction. 2004 Jan;99(1):29-38. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00540.x.

32 INCA. Pesquisa Nacional de Saúde, Prevalência do tabagismo [Internet]. 2022 [citado 25 set. 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo/prevalencia-do-tabagismo>

33 Instituto Nacional de Câncer. Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva; organização Stella Regina Martins. 2016

34 Jatlow P, Toll BA, Leary V, Krishnan-Sarin S, O'Malley SS. Comparison of expired carbon monoxide and plasma cotinine as markers of cigarette abstinence. Drug Alcohol Depend. 2008 Dec;98(3):203–9. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.05.013.

35 Javed F, Abduljabbar T, Vohra F, Malmstrom H, Rahman I, Romanos GE. Comparison of Periodontal Parameters and Self-Perceived Oral Symptoms Among Cigarette Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes, and Never-Smokers. J Periodontol. 2017 Oct;88(10):1059-1065.

36 Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. Am J Public Health. 1987 Nov;77(11):1435-8. doi: 10.2105/ajph.77.11.1435. PMID: 3661797; PMCID: PMC1647100.

37 Javed, F., Abduljabbar, T., Vohra, F., Malmstrom, H., Rahman, I. and Romanos, G.E. (2017), Comparison of Periodontal Parameters and Self-

Perceived Oral Symptoms Among Cigarette Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes, and Never-Smokers. *Journal of Periodontology*, 88: 1059-1065. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170197>

38 Jeong W, Choi DW, Kim YK, Lee HJ, Lee SA, Park EC, Jang SI. Associations of electronic and conventional cigarette use with periodontal disease in South Korean adults. *J Periodontol*. 2020 Jan;91(1):55-64. doi: 10.1002/JPER.19-0060. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31355936.

39 Julious SA. *Sample Sizes for Clinical Trials*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2004.

40 Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *Am J Prev Med*. 2018 Jun;54(6):831-841.

41 Leon AC, Davis LL, Kraemer HC. The role and interpretation of pilot studies in clinical research. *J Psychiatr Res*. 2011 May;45(5):626–9. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.10.008.

42 Lindson N, Butler AR, McRobbie H, Bullen C, Hajek P, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Livingstone-Banks J, Morris T, Hartmann-Boyce J. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jan 8;1(1):CD010216.

43 Machin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH. *Sample Size Tables for Clinical Studies*. 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2018.

44 Meernik C, Baker HM, Kowitt SD, Ranney LM, Goldstein AO. Impact of non-menthol flavours in e-cigarettes on perceptions and use: an updated systematic review. *BMJ Open*. 2019 Oct 16;9(10):e031598. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031598. PMID: 31619431; PMCID: PMC6797351.

45 National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1792>

46 Navazesh, M. (1993). Methods for Collecting Saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 72–77.

47 Niklander S, Veas L, Barrera C, Fuentes F, Chiappini G, Marshall M.

Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res.* 2017

48 Nishida, N., Yamamoto, Y., Tanaka, M., Kataoka, K., Kuboniwa, M., Nakayama, K., Shizukuishi, S. (2008). Association Between Involuntary Smoking and Salivary Markers Related to Periodontitis: A 2-Year Longitudinal Study. *Journal of Periodontology*, 79(12), 2233–2240. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080149>.

49 Oliveira BH, Nadanovsky P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005 Aug;33(4):307-14. doi: 10.1111/j.1600-0528.2005.00225.x. PMID: 16008638

50 Pai, S., Ghezzi, E. M., & Ship, J. A. (2001). Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 91(3), 311–316. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.111551>

51 Pannuti CM, Alarcón MA, Ramírez Lemus GM, Yunes Fragoso P, Retamal-Valdes BS, Cornejo-Ovalle M, Duarte PM, Leite FRM, Gimenez X. Risk factors of periodontal disease: Latin America and the Caribbean Consensus 2024. *Braz Oral Res.* 2024 Oct;38(suppl 1):e118.

52 Petrušić N, Posavac M, Sabol I, Mravak-Stipetić M. The Effect of Tobacco Smoking on Salivation. *Acta Stomatol Croat.* 2015;49(4):309-315. doi:10.15644/asc49/4/6

53 Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, Steen N, McCracken GI, Heasman PA. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005 Aug;32(8):869-79.

54 Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):11–25. doi:10.1111/prd.12116.

55 Raymond BH, Collette-Merrill K, Harrison RG, Jarvis S, Rasmussen RJ. The nicotine content of a sample of E-cigarette liquid manufactured in the United States. *Journal of Addiction Medicine.* 2018;12(2):127–131.

56 Rahman AU, Mohamed MHN, Jamshed S, Mahmood S, Iftikhar Baig MA. The Development and Assessment of Modified Fagerstrom Test for Nicotine Dependence Scale among Malaysian Single Electronic Cigarette Users. *J*

Pharm Bioallied Sci. 2020 Nov;12(Suppl 2):S671-S675. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_245_19. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33828359; PMCID: PMC8021063.

57 Reis INR dos, do Amaral GCLS, Hassan MA, Villar CC, Romito GA, Spin-Neto R, et al. The influence of smoking on the incidence of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Implants Res. 2023 Jun; 34 (6):543–54. doi: 10.1111/clr.14066.

58 Reis INR, Souza NV, Santos THM, Lotufo JPB, Romito GA, Pannuti CM. Guia de prevenção, abordagem e tratamento do tabagismo para cirurgiões-dentistas [Internet]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP, 2023.

59 Reis, INR. Efeitos da cessação do tabagismo em implantes e tecidos peri-implantares: estudo prospectivo de 12 meses / Isabella Neme Ribeiro dos Reis; [Tese de Doutorado]- São Paulo, 2023

60 Rom O, Pecorelli A, Valacchi G, Reznick AZ. Are E-cigarettes a safe and good alternative to cigarette smoking? Ann N Y Acad Sci. 2015 Mar;1340:65-74. doi: 10.1111/nyas.12609. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25557889.

61 Rosa EF, Corraini P, de Carvalho VF, Inoue G, Gomes EF, Lotufo JP, De Micheli G, Pannuti CM. A prospective 12-month study of the effect of smoking cessation on periodontal clinical parameters. J Clin Periodontol. 2011 Jun;38(6):562-71.

62 Rosa EF, Corraini P, Inoue G, Gomes EF, Guglielmetti MR, Sanda SR, et al. Effect of smoking cessation on non-surgical periodontal therapy: results after 24 months. J Clin Periodontol. 2014 Dec;41(12):1145-53.

63 Sagtani RA, Thapa S, Sagtani A. Smoking, general and oral health related quality of life – a comparative study from Nepal. Health Qual Life Outcomes. 2020 Jul;18(1):257. doi: 10.1186/s12955-020-01512-y.

64 Santos, THM. Impacto do tabagismo na qualidade de vida relacionada à saúde bucal. Thomaz Henrique de Moura Santos; orientador Claudio Mendes Pannuti. Dissertação (Mestrado). São Paulo, 2024.

65 Shang X, Guo K, E F, Deng X, Wang Y, Wang Z, Wu Y, Xu M, Yang C, Li X, Yang K. Pharmacological interventions on smoking cessation: A systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Oct 24;13:1012433.

- 66 Silveira ML, Everard CD, Sharma E, Lauten K, Alexandridis AA, Duffy K, Taylor EV, Tolliver EA, Blanco C, Compton WM, Kimmel HL, Iafolla T, Hyland A, Chaffee BW. Tobacco Use and Incidence of Adverse Oral Health Outcomes Among US Adults in the Population Assessment of Tobacco and Health Study. *JAMA Netw Open*. 2022 Dec 1;5(12):e2245909.
- 67 Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD000146.
- 68
- 69 Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health*. 1994 Mar;11(1):3-11. PMID: 8193981
- 70 Slade GD. Derivation and validation of a Short-Form Oral Health Impact Profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997 Aug;25(4):284-90.
- 71 Scott DA, Palmer RM, Stapleton JA. Validation of smoking status in clinical research into inflammatory periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001 Aug;28(8):715-22. English, French, German. doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.280801.x. PMID: 11442730.
- 72 Shabil M, Khatib MN, Ballal S, Bansal P, Tomar BS, Ashraf A, Kumar MR, Sinha A, Rawat P, Gaidhane AM, Sah S, Bushi G, Singh MP, Bhopte K, Dziedzic A, Pant M. The impact of electronic cigarette use on periodontitis and periodontal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024 Oct 9;24(1):1197. doi: 10.1186/s12903-024-05018-7. PMID: 39385155; PMCID: PMC11463078.
- 73 Sklenarik SM, Potenza MN, Astur RS. Avoidance biases for vaping stimuli among college students with electronic-cigarette use. *Addict Behav*. 2024 Apr;151:107934. doi: 10.1016/j.addbeh.2023.107934.
- 74 Souto, M. L. S., Rovai, E. S., Villar, C. C., Braga, M. M., & Pannuti, C. M. (2019). Effect of smoking cessation on tooth loss: a systematic review with meta- analysis. *BMC Oral Health*, 19(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0930-2>
- 75 Souza, NV. Efeitos da cessação do tabagismo na xerostomia, fluxo salivar e nos níveis de mediadores imunoinflamatórios da saliva de pacientes reabilitados com implantes dentários: estudo prospectivo de 12 meses /

Nathalia Vilela Souza; [Tese de Doutorado] - São Paulo, 2024.

76 SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine Tob Res.* 2002 May;4(2):149–59. doi: 10.1080/14622200210123581.

77 Susin C, Dalla Vecchia CF, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: effect of demographic, behavioral, and environmental risk indicators. *J Periodontol.* 2004 Jul;75(7):1033-41.

78 Tehrani H, Rajabi A, Ghelichi-Ghojogh M, Nejatian M, Jafari A. The prevalence of electronic cigarettes vaping globally: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health.* 2022 Nov 21;80(1):240. doi: 10.1186/s13690-022-00998-w.

79 To T, Borkhoff CM, Chow CW, Moraes TJ, Schwartz R, Vozoris N, Lal A, Yen W, Zhang K, Terebessy E, Zhu J. Association of ever use of e-cigarettes with health and lifestyle variables among young adults: a Canadian health measure survey study. *Eur J Pediatr.* 2024 Jun;183(6):2521-2526. doi: 10.1007/s00431-024-05499-2.

80 Thomson, W. M. (2007). Measuring change in dry-mouth symptoms over time using the Xerostomia Inventory. *Gerodontology*, 24(1), 30–35. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2007.00137.x>

81 Wang, S. L., Zhao, Z. T., Li, J., Zhu, X. Z., Dong, H., & Zhang, Y. G. (1998). Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. *Archives of Oral Biology*, 43(1), 39–43. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(97\)00092-7](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(97)00092-7)

82 Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidró E, Preshaw PM, Walter C, Wennström JL, Bergström J. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J.* 2010 Feb;60(1):7-30.

83 World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

84 World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. [Internet]. 2022 [citado 18 out. 2024]. Disponível em: <https://icd.who.int/en>.

85 Yang I, Sandeep S, Rodriguez J. The oral health impact of electronic

cigarette use: a systematic review. *Crit Rev Toxicol.* 2020;50(2):97-127. doi: 10.1080/10408444.2020.1713726.

86 Zięba S, Zalewska A, Żukowski P, Maciejczyk M. Can smoking alter salivary homeostasis? A systematic review on the effects of traditional and electronic cigarettes on qualitative and quantitative saliva parameters. *Dent Med Probl.* 2024 Jan-Feb;61(1):129-144.

87 Xu F, Aboseria E, Janal MN, Pushalkar S, Bederoff MV, Vasconcelos R, et al. Comparative effects of e-cigarette aerosol on periodontium of periodontitis patients. *Front Oral Health.* 2021 Sep 7;2:729144. doi:10.3389/froh.2021.729144.