



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

BRENO ÍTALO VALENÇA DE CARVALHO

**PRINCIPAIS EFEITOS PULMONARES E CARDIOVASCULARES CAUSADOS
PELOS AGENTES TÓXICOS DO CIGARRO ELETRÔNICO EM COMPARAÇÃO
AO CIGARRO CONVENCIONAL: UMA REVISÃO**

RECIFE

2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

BRENO ÍTALO VALENÇA DE CARVALHO

**PRINCIPAIS EFEITOS PULMONARES E CARDIOVASCULARES CAUSADOS
PELOS AGENTES TÓXICOS DO CIGARRO ELETRÔNICO EM COMPARAÇÃO
AO CIGARRO CONVENCIONAL: UM REVISÃO**

TCC apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Pernambuco, Centro
de Ciências da Saúde, como requisito para a
obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientador(a): Ricardo Brandão
Coorientador (a): Msc Juliana Farias

RECIFE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Carvalho, Breno Ítalo Valença de.

Principais efeitos pulmonares e cardiovasculares causados pelos agentes tóxicos do cigarro eletrônico em comparação ao cigarro convencional: uma revisão / Breno Ítalo Valença de Carvalho. - Recife, 2023.

39 : il.

Orientador(a): Ricardo Brandão

Coorientador(a): Juliana Farias

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

Inclui referências.

1. Sistema respiratório. 2. Sistema Cardiovascular. 3. Cigarro eletrônico. 4. Fumar Cigarros. I. Brandão, Ricardo. (Orientação). II. Farias, Juliana. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DEPARTAMENTO
DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS CURSO DE
BACHARELADO EM FARMÁCIA**



Aprovado em: 28/09/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br RICARDO BRANDAO
Data: 28/09/2023 15:06:50-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profº. Dr. Ricardo Brandão (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br DANILO CESAR GALINDO BEDOR
Data: 28/09/2023 15:36:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profº. Dr. Danilo Galindo Bedor
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br ELIZANDRA MARIA DA SILVA
Data: 28/09/2023 15:13:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Elizandra Maria da Silva
Universidade Federal de Pernambuco

Ma. Asley Thalia Medeiros Souza
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

O cigarro é um dos principais fatores de risco para diversas doenças, incluindo câncer, doenças cardiovasculares e pulmonares. Recentemente, o cigarro eletrônico tem sido proposto como uma alternativa mais segura ao cigarro convencional. No entanto, estudos apontam que o cigarro eletrônico também apresenta riscos para a saúde respiratória e cardiovascular, como o desenvolvimento de doenças pulmonares e o aumento da inflamação dos tecidos. Diante disso, uma revisão integrativa da literatura sobre o tema foi realizada, utilizando-se dos descritores gerados a partir da ferramenta “Descritores em Ciências da Saúde - DeCS”, que foram “Sistema Respiratório”, “Sistema Cardiovascular”, “Fumar cigarros” e “Cigarro Eletrônico”, através das bases de dado Scielo e BVS. Os principais objetivos foram os de investigar os danos causados ao sistema respiratório e cardiovascular pelo uso do cigarro convencional e do cigarro eletrônico, comparando-os, também investigando a composição e o efeito tóxico dos principais componentes. O estudo realizado consegue revelar que embora o cigarro eletrônico também seja responsável por lesões pulmonares e cardiovasculares, o faz em menor grau que os cigarros convencionais. Grande parte de seus efeitos inflamatórios são similares ao uso do cigarro convencional, porém, seus efeitos demonstram-se não tão capazes de gerar a cronificação do quadro, como acontece ao uso do cigarro convencional. Em geral, embora fique claro que tanto os cigarros convencionais quanto os cigarros eletrônicos sejam danosos aos sistemas respiratórios e cardiovasculares de seus usuários, é necessária uma maior quantidade de estudos realizados a um longo prazo, principalmente no que tange ao sistema cardiovascular.

Palavras-chave: Sistema respiratório. Sistema Cardiovascular. Cigarro eletrônico. Fumar Cigarros.

ABSTRACT

Cigarette smoking is one of the major risk factors for various diseases, including cancer, cardiovascular, and pulmonary diseases. Recently, electronic cigarettes have been proposed as a safer alternative to conventional cigarettes. However, studies indicate that electronic cigarettes also pose risks to respiratory and cardiovascular health, such as the development of lung diseases and increased tissue inflammation. In light of this, an integrative literature review on the topic was conducted, using descriptors generated from the "Health Sciences Descriptors - DeCS" tool, including "Respiratory System," "Cardiovascular System," "Smoking Cigarettes," and "Electronic Cigarette," through the Scielo and BVS databases. The main objectives were to investigate the harm caused to the respiratory and cardiovascular systems by the use of conventional and electronic cigarettes, comparing them and also investigating the composition and toxic effects of their main components. The research revealed that both conventional and electronic cigarettes have a detrimental impact on the respiratory and cardiovascular systems, with the conventional cigarette showing a higher degree of damage. However, concerns about the use of electronic cigarettes remain due to their inflammatory effects, which are similar to conventional cigarettes but may not lead to the same degree of chronic conditions. Overall, while it is clear that both conventional and electronic cigarettes are harmful to the respiratory and cardiovascular systems of their users, more long-term studies, especially regarding the cardiovascular system, are needed.

Keywords: E-cigarette. Cigarette Smokers. Respiratory System. Cardiovascular System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos utilizados	21
Figura 2 - Algumas moléculas presentes no cigarro eletrônico que podem causar efeitos de toxicidade quando inaladas.	24
Quadro 1 – Resumo dos Estudos incluídos na Revisão de Literatura	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

E-CIG - Cigarro Eletrônico

DEF - Dispositivo Eletrônico para Fumar

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

AVE - Acidente Vascular Encefálico

AVC - Acidente Vascular Cerebral

PG - Propilenoglicol

CDC- Centro de Controle e Prevenção de Doenças

LBA- Broncoscopia associada à Lavagem Broncoalveolar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Surgimento do uso do cigarro eletrônico	16
3.2 Os diferentes tipos de cigarros eletrônicos, suas propostas e preços	16
3.3 As diferentes medidas legislativas relativas aos DEFs	17
3.4 A incidência do cigarro convencional no Brasil e problemas derivados do seu uso	18
4 METODOLOGIA	19
4.1 Delineamento do estudo	19
4.2 Pergunta da pesquisa	19
4.3 Estratégia de busca e seleção dos estudos	19
4.4 Critérios de Seleção dos artigos	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	22
5.1 Dos principais contaminantes presentes no cigarro eletrônico	24
5.2 Dos danos causados pelo uso do cigarro eletrônico ao sistema respiratório	27
5.3 Dos danos causados pelo uso do cigarro eletrônico ao sistema cardiovascular	28
5.4 Da comparação entre os danos causados pelo uso do cigarro convencional e pelo uso do cigarro eletrônico	30
6 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O hábito de fumar é influenciado por fatores psicológicos, neurobiológicos e sociais, formando uma espécie de malha de fatores que acabam por resultar na dificuldade da cessação do vício pelo fumante, mesmo, evidentemente, quando confrontado diretamente com os efeitos nocivos que a prática resulta à saúde do paciente. Além destas questões, temos também o aumento notório da incidência do hábito, mundialmente, após o grande incentivo da indústria cinematográfica e publicitária no século XXI, gerando assim mais de um bilhão de fumantes ao redor do mundo, ou seja, cerca de uma pessoa a cada oito é usuária de algum produto passível de ser fumado, gerando além de complicações notórias à saúde, complicações no ambiente de trabalho e vida pessoal (Martins, 2016; Vendrametto et al., 2009).

O cigarro convencional é utilizado a partir da combustão do tabaco, que além da nicotina, também carrega em sua mistura diferentes tipos de partículas líquidas, micropartículas e vapores que compõem a fumaça resultante. São, portanto, tais produtos os responsáveis pelas principais adversidades biológicas, causando doenças, muitas vezes, crônicas, como as diferentes formas de câncer de pulmão, doenças cardíacas em geral, os Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC), doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) e etc. São sintomas que acometem diversos pacientes e em diferentes estágios de dependência (Münzel et al., 2020). É justamente partindo desta realidade que os sistemas eletrônicos de entrega de nicotina, tais como os cigarros eletrônicos (E-cig) foram desenvolvidos, chamados de produtos alternativos ao tabaco, causaram um alarmante aumento na quantidade de usuários ao redor do mundo (El-toukhy et al., 2018; Barufaldi et al., 2021).

O E-cig é, portanto, proposto inicialmente como uma alternativa relativamente segura ao cigarro convencional. O e-cig, também conhecido como Vape, possui três partes principais: Um elemento metálico que sofre aquecimento, geralmente em formato de bobina, um cartucho ou tanque (geralmente recarregável) e um atomizador que vaporiza a solução. É importante ressaltar que a composição, geralmente, deste líquido que preenche o tanque e sofre vaporização se dá pela mistura de propilenoglicol (PG), nicotina, água e aromas (óleos essenciais, muitas vezes). Ao adotar um método de vaporização em vez de combustão do tabaco, e com a capacidade de controlar a quantidade de nicotina e outras substâncias,

acredita-se que o uso do dispositivo possa reduzir os riscos de doenças e ser uma opção viável para a desintoxicação. No entanto, ainda são relativamente novos e ainda não é possível intuir exatamente nos reais danos causados por tais mecanismos na saúde pública (Hiemstra; Bals, 2016).

Existem crescentes estudos sugerindo que os produtos derivados do uso do cigarro eletrônico são, potencialmente, menos nocivos à saúde quando comparados aos produtos da combustão direta do tabaco (Beaglehole et al., 2019). Em contrapartida, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) americano relatou, ao final de novembro de 2019, 2.290 casos de lesão do sistema respiratório associados diretamente ao uso de cigarros eletrônicos e outros tipos de dispositivos dispensadores de nicotina, além de 47 óbitos dentre esses casos (Centers For Disease Control And Prevention, 2020).

Frente a essa nova realidade, tem havido o desenvolvimento de investigações e análises com o objetivo de compreender os efeitos biológicos decorrentes do uso de cigarros eletrônicos. Através de metodologias de pesquisa realizadas tanto *in vivo* como *in vitro*, tem sido tentado detectar as manifestações histopatológicas decorrentes da exposição aos cigarros eletrônicos e, conseqüentemente, identificar os impactos ocasionados pelos componentes presentes no e-líquido, incluindo os aromatizantes, a nicotina e outras substâncias, ainda que em quantidades reduzidas (Chun et al., 2017; St. Helen; Eaton, 2018).

Informações sólidas sobre os acometimentos do sistema respiratório, relativos ao uso do cigarro convencional já são bem estabelecidas (Reidel et al., 2018; Javed et al., 2017; Albandar et al., 2000; Brown et al., 1996), porém, atualmente não existem ainda acervos muito assertivos quanto aos danos causados aos sistemas respiratórios e cardiovasculares relativos ao uso dos E-cig. Diante disso, o presente estudo visa fazer uma revisão integrativa da literatura, a fim de responder a questão proposta em tema.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho é investigar e comparar os efeitos prejudiciais à saúde do sistema respiratório e cardiovascular dos diferentes tipos de cigarros eletrônicos em relação ao cigarro convencional em fumantes.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão integrativa da literatura científica disponível, a fim de identificar e analisar estudos que investigaram os efeitos dos diferentes tipos de cigarro eletrônico sobre o sistema respiratório e cardiovascular em fumantes.
- Comparar os resultados dos estudos selecionados na revisão integrativa, com o objetivo de avaliar a magnitude e a direção dos efeitos prejudiciais à saúde em fumantes causados pelos diferentes tipos de cigarro eletrônico e pelo cigarro convencional no sistema respiratório e cardiovascular.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Surgimento do uso do cigarro eletrônico

O cigarro eletrônico surge com a proposta de, por possuir um sistema eletrônico capaz de controlar os níveis de emissões nicotínicas, tornarem-se substitutos que ajudassem a cessação do vício em cigarros convencionais (Baldassari et al., 2018). Surgiu, dentre essa realidade, um estudo sugerindo o cigarro eletrônico como capaz de reduzir o uso do cigarro comum e como proposta para a superação do vício no tabaco (Camenga e Tindle, 2018). Além disso, as propostas iniciais também envolviam argumentações a favor de uma suposta “forma mais limpa de nicotina”, a partir destes sistemas eletrônicos de entrega de nicotina, porém, na prática, o que se encontra principalmente no mercado são dispositivos com pouco ou nenhum controle de qualidade associado à sua produção (Farsalinos et al., 2014).

Dentre as partículas geradas pelo vaporizador dos cigarros eletrônicos, também existem partículas ultrafinas, metais pesados, como chumbo e níquel, que causam dano pela deposição e interação no sistema respiratório, além de substâncias orgânicas voláteis danosas ao organismo do usuário, ou seja, mesmo em ausência da nicotina no fluido vaporizado, o cigarro eletrônico ainda possui grande capacidade danosa ao organismo do usuário (Goniewicz et al., 2014 e Ferkol et al., 2018).

3.2 Os diferentes tipos de cigarros eletrônicos e suas propostas

Os Dispositivos eletrônicos para Fumar (DEFs) são divididos em diferentes gerações, sendo os de primeira, estruturalmente muito similares ao cigarro convencional, geralmente possuindo uma luz LED que simularia a brasa acesa do cigarro convencional, sendo comercializados com ou sem a presença da nicotina, e tendo como característica o fato de não serem recarregáveis (Farsalinos e Polosa, 2014). Dentre os DEFs de primeira geração, podem ser citados alguns de seus fabricantes, como NJoy™, OneJoy™, Aer™, Flavorvapes™ e Disposable™.

Os DEFs de segunda geração possuem a característica de serem recarregáveis, possuindo cartuchos que podem ser também trocados, contendo

nicotina líquida, nestes, não é possível recarregar um cartucho previamente utilizado, sendo então, mandatório ao usuário adquirir um novo, pré-cheio. Alguns ainda permitem a visualização do número de tragadas restantes como os fabricantes VaporKing™, Totally™, Wicked™ e Tornado™, por exemplo (Grana et al., 2014).

Por fim, a última geração dos e-cigs são os chamados *tank*, não são esteticamente similares aos cigarros convencionais e possuem um grande reservatório de líquidos que podem ser recarregados pelo próprio usuário, podem ser preenchidos por nicotina, maconha líquida e outra drogas, também podem ser manipulados com a finalidade de gerar uma quantidade ainda maior do vapor, como os fabricantes Volcano™ e Lavatue™ possibilitam (Givens e Cheng, 2014).

3.3 As diferentes medidas legislativas relativas aos DEFs

Quando criada em 1999, a Anvisa, que é vinculada ao Ministério da Saúde além de ser parte integrante do SUS, torna-se responsável por agir legislativamente sobre qualquer produto fumígeno derivado ou não do tabaco (Brasil, 1999). No contexto dos DEFs, a Anvisa atua proibindo, através da sua Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 46, propagandas, importações e comércio, tanto como substitutos aos produtos fumáveis convencionais, como charutos, cigarros, cachimbos e etc, como alternativa de cessação ao tabagismo, visto que não existe, até o presente momento, evidência científica suficiente para suportar tal alegação (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009).

No contexto internacional, países como Noruega, Argentina, Colômbia, Singapura e Lituânia proíbem a comercialização dessas substâncias, a Austrália não preconiza os DEFs como nenhum tipo de tratamento, assim como o Canadá emitiu um alerta sobre seus usos. Alguns países como Bélgica, Eslováquia e Malta proíbem o uso em locais fechados. Letônia, Chipre, Espanha, Itália, República Checa, Eslovênia e Bulgária agem com legislações de segurança sobre esses produtos. Uma extensão considerável das províncias Chinesas proíbem em absoluto o uso dessas apresentações eletrônicas. Já em contraste a isso, o uso, propaganda e venda nos Estados Unidos são permitidos e regulados pelo Food and Drug Administration (FDA) (Andrade e Hastings, 2013).

3.4 A incidência do cigarro convencional no Brasil e problemas derivados do seu uso

No Brasil, entre a população jovem, a incidência do uso do cigarro convencional é bastante alta, principalmente tratando-se da população entre 16 e 17 anos, onde 29% dessa população alega já ter experimentado o cigarro convencional, onde 10% experimentou antes dos 14 anos de idade (Brasil, 2016). Há mais de 15 anos o Brasil tornou-se uma referência no que tange ao combate ao tabagismo, com as integrações políticas derivadas do Decreto nº 5.658 de 2006, o país registrou entre os anos de 1990 e 2015 uma diminuição da prevalência do uso do cigarro convencional entre homens e mulheres de 56,5% e 55,8%, respectivamente (GBD Tobacco collaborators, 2017). Já na população a partir dos 18 anos, os dados mostram que o percentual de fumantes ativos no Brasil é de 9,1%, onde a pesquisa foi realizada nas 26 capitais do Brasil, e no Distrito Federal, sendo 11,8% entre os homens e 6,7% entre as mulheres. Esta pesquisa, que começou em 2006 e foi até 2021, confirma a contínua queda na incidência de fumantes na população em geral e demonstra uma queda na incidência do tabagismo na população total de 6,6% (Instituto Nacional do Câncer, 2021).

Os problemas relativos ao uso do cigarro convencional vão além dos problemas associados à saúde dos usuários, gerando gastos anuais de até 23,37 bilhões de reais (Pinto, et al. 2015).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática qualitativa, seguindo as diretrizes da metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), a fim de identificar e analisar os artigos científicos relevantes sobre os efeitos prejudiciais à saúde causados pelos diferentes tipos de cigarros eletrônicos em comparação com o cigarro convencional no sistema respiratório e cardiovascular de fumantes. A pesquisa foi realizada nas bases de dados BVS e Scielo, buscando artigos que cumpram os critérios de inclusão previamente estabelecidos.

4.2 Pergunta da pesquisa

Para direcionar este trabalho, foi utilizada a seguinte pergunta de pesquisa: "Em fumantes, quais são os principais agentes tóxicos presentes na composição do cigarro eletrônico e no cigarro convencional? E qual é o impacto nos sistemas respiratórios e cardiovascular derivados do seu uso?" A pergunta da pesquisa foi estruturada com base na metodologia PICO, que consiste em *Population* (P), *Intervention/exposure* (I), *Comparison* (C) e *Outcomes* (O). A tabela abaixo apresenta a estruturação da pergunta da pesquisa com base na ferramenta PICO:

P (<i>Population/problem</i>)	Fumantes.
I (<i>Intervention/exposure</i>)	Cigarros eletrônicos.
C (<i>Comparison</i>)	Cigarro convencional.
O (<i>Outcomes</i>)	Danos ao sistema respiratório, ao sistema cardiovascular, composição e agentes tóxicos constituintes.

4.3 Estratégia de busca e seleção dos estudos

Através da ferramenta: "Descritores em Ciências da Saúde - DeCS", foram determinados os seguintes termos do inglês: E-cigarette, "Cigarette smoking",

“Respiratory System” e “Cardiovascular System”, e a fim de otimizar a busca pelos resultados, foram cruzados entre si através do operador booleano “AND”.

Após obtenção dos artigos através do emprego direto dos descritores, os artigos ainda foram submetidos a uma série de filtrações. O primeiro critério de filtração empregado foi o da época de publicação, sendo admitidos artigos publicados entre 2013 e 2023. Outro filtro aplicado é o de idiomas, sendo avaliados apenas artigos em inglês, alemão e português. Após essa filtração, os artigos foram selecionados ou não através da leitura dos títulos, sendo excluídos artigos cuja relevância seja considerada pequena para o estudo proposto. Após essa fase, os artigos foram submetidos ainda a mais uma etapa avaliativa que consiste na leitura dos resumos. Finalmente, os artigos foram avaliados na íntegra e alguns fizeram parte da pesquisa em questão.

Artigos anexados a mais de uma base de dados, simultaneamente, também foram excluídos, bastando utilizar-se de apenas um deles. A quantidade de artigos obtidos ao final da busca foi utilizada na elaboração dos resultados e na discussão desta revisão sistemática.

4.4 Critérios de Seleção dos artigos

A partir do emprego dos descritores “E-cigarette”, “Cigarette smoking” e “Cardiovascular System”, na base de dados BVS, foram encontrados inicialmente 81 artigos, que possuíam elementos em comum com os descritores cruzados na busca. Após o emprego do filtro de ano de publicação, do idioma de publicação e considerando apenas os textos de texto completo livres, 79 artigos restaram. Após a leitura do título, 12 artigos foram inicialmente selecionados, dos 79 anteriores.

Ao proceder à primeira leitura dos resumos dos 12 artigos selecionados, uma seleção criteriosa foi aplicada para determinar quais deles seriam incluídos na composição deste trabalho. Nesse estágio inicial de análise, somente 6 artigos apresentaram resumos que claramente se alinhavam aos objetivos e foco do estudo em questão. Na Figura 1 está descrito um fluxograma que resume a metodologia de seleção dos artigos encontrados. Esta abordagem seletiva garantiu que os artigos escolhidos para a elaboração do trabalho estivessem diretamente relacionados à interseção entre o uso de cigarros eletrônicos (“*E-cigarette*”), impacto no sistema respiratório (“*Respiratory System*”), uso de cigarros convencionais (“*Cigarette*

Smoking”) e acometimento do sistema cardiovascular (*Cardiovascular System*”), assegurando assim a relevância e a pertinência das fontes utilizadas.

A decisão de concentrar a análise nos 6 artigos selecionados proporcionou uma base sólida para a construção das discussões subsequentes. Esses artigos, por sua vez, oferecem uma visão mais profunda e esclarecedora das implicações do uso de cigarros eletrônicos no contexto das lesões pulmonares e da saúde do sistema respiratório. A análise mais aprofundada desses artigos selecionados permitiu a exploração detalhada das descobertas, metodologias e conclusões, fornecendo um panorama abrangente das tendências e conclusões recentes nesta área de estudo crucial dentro do campo da farmácia.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos utilizados



Fonte: o autor, 2023.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segue abaixo o quadro com o resumo dos artigos selecionados com algumas descrições relacionadas ao estudo analítico e respectivos autores como referência para o devido estudo:

Quadro 1 – Resumo dos Estudos incluídos na Revisão de Literatura

Título	Autores e ano de publicação	Objetivos	Principais Descobertas
Vaping and Lung Inflammation and Injury	Jin-Ah Park et al., 2023.	Descrever a fisiopatologia da lesão pulmonar associada ao cigarro eletrônico e sua correlação com inflamação crônica associada ao uso de cigarros eletrônicos	Aumento do perfil de citocinas inflamatórias em células do pulmão, como TNF- α , Interleucinas (IL)-1 β , IL-6 e IL-8; Aumento da atividade de neutrófilos no tecido pulmonar através de marcadores CD11b e CD66b; Em humanos, os efeitos negativos advindos do uso dos E-cigs ainda permanece controverso, podendo ser por diversas questões como frequência de uso e etc.;
Effect of heated tobacco products and traditional cigarettes on pulmonary toxicity and SARS-CoV-2-induced lung injury	Han-Hsing Tsou et al., 2022.	Investigar os danos celulares causados por extratos de cigarros convencionais e compará-los aos causados por produtos aquecidos de tabaco, em linhagens de células pulmonares “Calu-3” e “Beas-2B”.	Ambos ativaram o sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAA), sendo este importante para o desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); Ambos ativaram cadeias de sinais pró-inflamatórias em vias como as da NF-kB e MAPK; Diminuíram níveis de expressão de enzimas de junção celular, como claudina-1; Ambos aumentaram o grau de lesão

			pulmonar através do aumento de expressão da proteína Spike (S-1); O extrato de cigarro convencional, porém, demonstrou maior grau de estresse oxidativo.
Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement From the American Heart Association	Jason J. Rose et al., 2023.	Descrever o padrão de uso dos cigarros eletrônicos em jovens e adultos; Identificar componentes prejudiciais presentes nos cigarros eletrônicos; Elucidar os danos agudos provocados em nível pulmonar e cardíaco; Discutir a evidência recolhida até o momento sobre o uso do cigarro eletrônico como substituto ao cigarro convencional; Reunir as atuais medidas legislativas sobre cigarros eletrônicos.	Em relação à ser uma alternativa ao uso do cigarro convencional, o uso do cigarro eletrônico é mais eficiente que a ausência de qualquer tratamento, ou apenas apoio moral, embora ainda inferior ao emprego da Vareniclina; Em modelos com camundongos, os cigarros eletrônicos aumentaram inflamação, fibrose, e aumento da pressão sistólica, aumento de aductos de material genético mutágeno, incluindo em tecido cardíaco; Em humanos, o aumento do perfil inflamatório foi observado, que pode ser relacionado ao desenvolvimento de patologias cardíacas, como aterosclerose.
Comparison impact of cigarettes and e-cigs as lung cancer risk inductor: a narrative review	Abelia et al., 2023.	Comparar os danos causados pela combustão dos produtos do cigarro eletrônico, com os danos causados pelo uso de cigarros convencionais.	Ambos os produtos geram aumento da incidência de câncer; As toxicidades produzidas por ambos são equivalentes; Embora por vias diferentes entre si, ambos os produtos aumentam o grau de inflamação do tecido pulmonar;
Oxidative Stress and Lung Fibrosis: Towards an Adverse	Makena et al., 2023.	Investigar a aparição de fibroses e lesões pulmonares	Consistentes e repetitivos danos celulares provocados

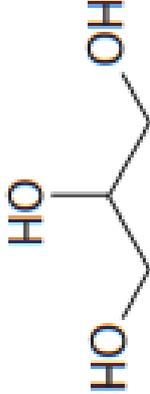
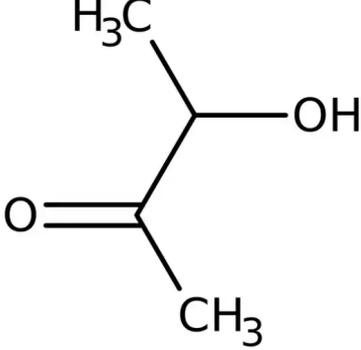
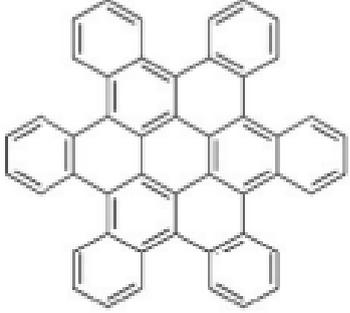
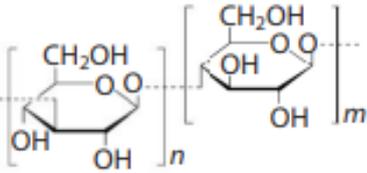
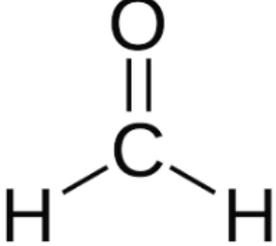
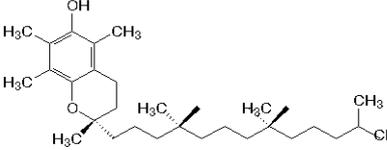
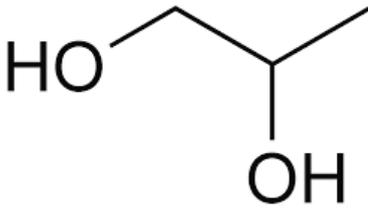
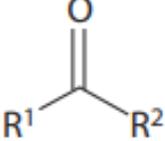
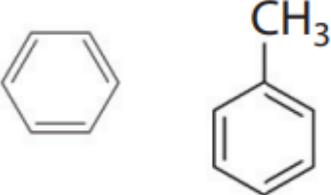
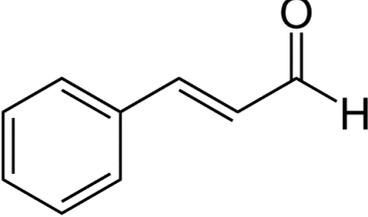
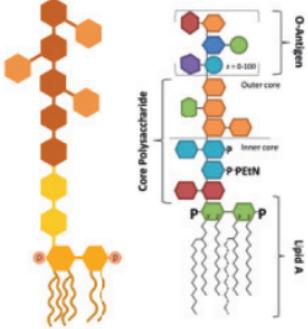
Outcome Pathway		associadas ao uso do cigarro convencional.	por cigarros e agentes tóxicos inalantes são responsáveis pela ativação de inúmeras vias inflamatórias, juntamente ao processo de dano celular por estresse oxidativo, gerando alterações no reparo celular, tornando as células pulmonares pró-fibróticas e contribuindo à formação de fibroses que podem evoluir para várias condições, como DPOC.
Don't Go Vaping My Heart: A Case of VapingAssociated Cardiomyopathy and Lung Injury	Brennan., 2023.	Investigar o aparecimento de dano agudo do pulmão e a redução da atividade sistólica causada pelo uso de cigarros eletrônicos em um adulto jovem.	O uso do cigarro eletrônico pelo paciente foi o gatilho para o aparecimento e agravamento de lesões pulmonares, que, conseqüentemente, culminaram por afetar o sistema cardiovascular; Foi demonstrado também que a lesão pulmonar associada ao cigarro eletrônico possui capacidade de afetar outros sistemas para além do respiratório, gerando graves complicações.

Fonte: o autor, 2023.

5.1 Dos principais contaminantes presentes no cigarro eletrônico

Na figura 2 foram descritas algumas das principais moléculas componentes dos cigarros eletrônicos que são atualmente utilizadas, tanto como componentes do E-líquido, como também aditivos e flavorizantes.

Figura 2 - Algumas moléculas presentes no cigarro eletrônico que podem causar efeitos tóxicos quando inaladas.

<p>Glicerina</p> 	<p>Acetona</p> 	<p>Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos</p> 																								
<p>Beta-Glucanas</p> 	<p>Metais Pesados</p> <table border="1" data-bbox="651 891 1007 1061"> <tbody> <tr> <td>48</td> <td>2</td> <td>82</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>8</td> <td></td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Cd</td> <td>18</td> <td>Pb</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Cádmio</td> <td>18</td> <td>Chumbo</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>112,41</td> <td>2</td> <td>207,2</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	48	2	82	2		8		8	Cd	18	Pb	18	Cádmio	18	Chumbo	32	112,41	2	207,2	18				4	<p>Formaldeído</p> 
48	2	82	2																							
	8		8																							
Cd	18	Pb	18																							
Cádmio	18	Chumbo	32																							
112,41	2	207,2	18																							
			4																							
<p>Vitamina E</p> 	<p>Propilenoglicol</p> 	<p>Carbonilas em geral</p> 																								
<p>Compostos Orgânicos Voláteis</p> 	<p>Cinamaldeído</p> 	<p>Endotoxinas</p> 																								

Fonte: o autor, 2023.

Dos vários componentes tóxicos presentes nos cigarros eletrônicos, alguns deles podem ser associados à forma de fabricação do aparelho, como demonstram Park et al. (2022) e Rose et al. (2023), as carbonilas em geral, que possuem associação com a quantidade de voltas da bobina aquecedora e de seu comprimento total, assim como o formaldeído, que é formado em proporções diretas à potência e temperatura máxima que o aparelho atinge. Também os metais pesados, como Cádmio e Chumbo, que são encontrados frequentemente nos aerossóis produzidos pelo cigarro eletrônico, que podem ser relacionados à forma de fabricação dos mesmos.

Como o estudo de Park et al. (2022) demonstra, a demanda gerada pela população que consome o cigarro eletrônico faz com que os fornecedores inovem no que tange aos atrativos comerciais do produto, adicionando a mais variada gama de substâncias, algumas aprovadas apenas para consumo alimentar, outras, nem se quer reguladas, com a finalidade de melhorar as propriedades organolépticas do cigarro eletrônico, como o sabor e o odor, principalmente. Duas dessas substâncias, a 2,3-butanodiona e o 2,3 pentanodiol são relacionadas ao aparecimento de distúrbios transcricionais relacionado à ciliogênese e ao desenvolvimento do citoesqueleto em células epiteliais bronquiolares de humanos normais (EBHN), segundo Park et al. (2022).

Açúcares simples, que são utilizados como flavorizantes, como a sacarose tornam-se aldeídos reativos quando sob altas temperaturas (que as bobinas atomizadoras comumente atingem). Vários outros componentes flavorizantes, como alguns que continham mentol, flavorizantes de café e de morango, possuíram efeito pró-inflamatório, bastante similar à fumaça do cigarro convencional, como foi demonstrado por Rose et al (2023).

5.2 Dos danos causados pelo uso do cigarro eletrônico ao sistema respiratório

Os danos agudos ao sistema respiratório dos usuários de cigarro eletrônico vão desde o aparecimento de secreções, tosse crônica, bronquites e dispnéias, até sintomas mais severos como o aparecimento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), como mostrado por Rose et al. (2023). A passagem de ar pelas vias aéreas também demonstra ser afetada, diminuindo em resposta aguda ao uso dos cigarros eletrônicos, a partir da diminuição da capacidade da expiração forçada (ET) dos pacientes. Vários casos de pneumonia eosinofílica, pneumonia por hipersensibilidade, hemorragia alveolar difusa, bronquite associada com pneumonia intersticial e lesões agudas em geral também foram relatados a partir do uso agudo de cigarros eletrônicos.

Ainda segundo Rose et al. (2023), os diferentes componentes metálicos presentes nas bobinas dos cigarros eletrônicos são responsáveis pelo aparecimento de uma histologia que sugere pneumonia, acúmulo de fibrina e inflamação do sistema respiratório superior em roedores expostos a uma liga de níquel-cromo, muito comumente utilizada nas bobinas dos e-cigs. Essas alterações não foram observadas em bobinas atomizadoras compostas de ligas de metal inoxidável, sugerindo então que esses efeitos na população anterior é relacionada a metais específicos.

Em um estudo com modelo animal realizado por Park e colaboradores (2022), camundongos expostos ao acetato de vitamina E apresentaram aumento na albumina no líquido lavado broncoalveolar, que é um indicativo de lesão do epitélio pulmonar, quando em comparação com camundongos expostos ao ar ou propilenoglicol e glicerina vegetal, além da aparição, no líquido do lavado broncoalveolar dos camundongos expostos ao acetato de vitamina E, de numerosas células espumosas alveolares (macrófagos), que são fortes indicadores da instauração de um processo inflamatório, e também é um achado consistente com o padrão encontrado nas lesões pulmonares associadas ao uso do cigarro eletrônico. Esses achados são condizentes aos achados do artigo elaborado por Rose et al. (2023), que demonstra que 49 dos 51 pacientes admitidos com quadro de lesão pulmonar associada ao cigarro eletrônico possuíam o acetato de vitamina E no seu lavado broncoalveolar, sendo então um achado sugestivo da associação do uso do acetato da vitamina E com o quadro pulmonar agudo.

Essas relações pró-inflamatórias parecem aumentar a atividade da via p38 dependente da MAPK, que é um fenômeno ocorrente em pacientes de DPOC e outras doenças pulmonares, conforme demonstra Abelia et al. (2023). Os cigarros eletrônicos por sua vez são capazes de influenciar também no aumento da sinalização inflamatória através da expressão de citocinas como a interleucina 6 (IL-6), IL-8, TNF- α e MCP-1, o que é concordante com os achados de Makena et al. (2023). Os vapores do cigarro eletrônico também estão relacionados a alterações da morfologia neutrofílica pulmonar, assim como no aumento da produção de receptores como CD11b e CD66b, aumento da produção de elastases, metaloproteinases (como a 9) e aumento da secreção da IL-8. A expressão aumentada da IL-8 demonstra diminuir a expressão dos receptores de IL-8 (CXC) dos tipos 1 e 2, de uma forma dose-dependente.

Em um estudo de caso realizado por Brennan et al. (2023) um paciente de 35 anos relata aperto no peito, capacidade respiratória diminuída e dificuldade em manter-se de pé por longos períodos. O paciente alega ter reparado um aumento no uso do cigarro eletrônico, e logo após a admissão, tem sua saturação diminuída para 85%, assim como um edema bilateral visto através do raio-x. A equipe da pneumologia sugeriu que o padrão de mancha observado na tomografia computadorizada do paciente era consistente com os padrões de uma pneumopatia associada ao uso de cigarros eletrônicos (EVALI).

5.3 Dos danos causados pelo uso do cigarro eletrônico ao sistema cardiovascular

Rose et al. (2023) demonstram que mesmo diferentes tipos de flavorizantes utilizados na composição dos e-líquidos são responsáveis por uma gama de efeitos cardiovasculares. No estudo, células endoteliais derivadas de células tronco pluripotentes, quando expostas ao e-líquido contendo flavorizantes como o cinamaldeído e o mentol, demonstraram diminuição na viabilidade celular através do aumento do processo apoptótico e do aumento de citocinas pró-inflamatórias. Flavorizantes de baunilha, caramelo, o cinamaldeído, o eugenol e a acetilpiridina também aumentaram a expressão da interleucina 6. O eugenol e o mentol, por sua vez, diminuíram a expressão de óxido nítrico no tecido endotelial.

Embora existam poucos estudos que se comprometam a estudar a associação dos cigarros eletrônicos com sintomatologias cardiovasculares, alguns estudos demonstram a possibilidade de haver correlações diretas entre ambos. Como descrito por Brennan et al. (2023) na seção anterior, a lesão pulmonar aguda do paciente parece ter envolvimento com o desenvolvimento de um quadro cardiovascular. O eletrocardiograma do paciente demonstrou um padrão sugestivo (S1Q3T3) de aumento da tensão do ventrículo direito, provavelmente causado pela hipóxia derivada da infiltração observada no pulmão, pela tomografia computadorizada. Seu ecocardiograma foi sugestivo de aumento do volume do ventrículo esquerdo, com perda de função sistólica, mas seu histórico de ecocardiograma apontou que a perda de função parece ter sido após os eventos pulmonares, indicando uma possível associação entre eles.

Segundo Park et al. (2023), os cigarros eletrônicos e produtos do aquecimento do tabaco também mostram-se responsáveis pela diminuição da dilatação do endotélio periférico, sugerindo assim uma interferência no metabolismo do ácido nítrico (NO), principal responsável por esse efeito. Em comparação com o uso do sistema eletrônico carregado apenas do veículo, como propileno glicol e glicerol (1:1), os dispositivos contendo nicotina no seu e-líquido demonstram-se importantes hiper ativadores do sistema simpático.

Além disso Park et al. (2023) também demonstraram que estes dispositivos são responsáveis pela remodelação do sistema cardiovascular como um todo, com alterações em parâmetros como a pressão sistólica, diastólica e resistência vascular periférica. Danos cardíacos também foram relatados, curiosamente, em populações expostas passivamente ao vapor emitido do cigarro eletrônico. Nessas pessoas, a variação da frequência cardíaca ao longo de ciclos curtos (VFCC) foi de -7,8% e de -3,8 milissegundos de variação entre os intervalos Q-T corretos, de um ecocardiograma considerado normal. Quanto mais tempo expostos à nicotina, ativa ou passivamente, maior demonstrava ser a variação em relação ao intervalo Q-T correto.

Rose et al. (2023) indica que existem várias alterações agudas ao sistema cardiovascular pelo uso dos cigarros eletrônicos, como o aumento da frequência e pressão cardíacas. Os cigarros eletrônicos também são associados ao aumento da resistência vascular periférica, afetando a hemodinâmica do usuário. Os usuários de cigarro eletrônico contendo nicotina em sua composição tiveram um aumento nos

seus valores de pressão sistólica, diastólica, na velocidade da onda de pulso e na frequência cardíaca, achados compatíveis com os trazidos por Park et al. (2023).

Rose et al. (2023) ainda demonstraram que os usuários de cigarros eletrônicos, quando comparados à uma população não-usuária, possuíam um aumento na rigidez arterial, porém, uma função endotelial similar entre ambos os grupos, sugerindo que os efeitos do cigarro eletrônico são presentes por momentos após o uso e não em um longo prazo.

5.4 Da comparação entre os danos causados pelo uso do cigarro convencional e pelo uso do cigarro eletrônico

Um estudo realizado por Tsou et al. (2023), com células pulmonares das famílias Calu-3 e Beas-2B, compara a matéria total particulada coletada de cigarros da marca *L&M Green Label* à de cigarros eletrônicos da marca *Phillip Morris*, a fim de investigar os danos celulares causados entre ambas, assim como os possíveis mecanismos associados à isso. As amostras extraídas do cigarro convencional apresentaram o valor de 0.9 micromolar por 100 microgramas extraídos em 1 mL de DMSO, enquanto nos produtos aquecidos de tabaco esse valor foi de 2.02 microgramas, mais que o dobro. Os graus de lesão celular causados por ambos os extratos se mostraram mais intensos com os produtos derivados de cigarros convencionais, além do aumento de indicadores clássicos de apoptose celular, que também foram mais acentuados, e proporcionais à concentração, no extrato do cigarro convencional, como a quebra da Caspase 9, Caspase 3 e ADP-ribose (PARP).

O estudo realizado por Tsou et al. (2023) também demonstra que tanto os produtos extraídos do cigarro convencional, quanto os extraídos do cigarro eletrônico, aumentaram a expressão de RNA mensageiro associado à tradução da enzima conversora de angiotensina I (ECA I), aumentando a proporção da ECA I em relação à ECA II, gerando assim o aumento da secreção de angiotensina II pelas células Calu-3 e Beas-2B. Sendo o sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) correlacionado potencialmente ao desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), através de um processo de aumento de mediadores pró-inflamatórios no pulmão, e aumento também do processo oxidativo, o que é condizente com os achados de Makena et al. (2023), o desbalanço causado por

ambas as formas de consumo da nicotina demonstraram ser nocivas à saúde pulmonar e arterial, em geral.

O aumento intracelular das EROs, demonstrado também por Tsou et al. (2023), entretanto, foi demonstrado em ambas as linhagens celulares apenas com a exposição ao extrato do cigarro convencional, o que é condizente com os achados de Makena et al. (2023).

Tsou et al. (2023) também demonstraram que o fator nuclear-KB (Nf-KB), que é sensível aos processos oxirredutores celulares e presente em uma gama de sinalizações inflamatórias celulares, foi altamente fosforilado tanto nas células Calu-3 quanto nas células da linhagem Beas-2B, quando expostas tanto aos extratos do cigarro convencional quanto ao do cigarro eletrônico, demonstrando assim uma ativação de vias inflamatórias intracelulares associadas ao nf-kB causadas por ambos os extratos. Ambos também demonstraram-se indutores do aumento da expressão de mRNAs associados a uma gama de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL-6 e o TNF- α , embora, os extratos dos produtos derivados do aquecimento do tabaco demonstraram maior ativação da transcrição de mRNA associado à produção da IL-1 β em ambas as linhagens celulares, como demonstram também os estudos realizados por Makena et al (2023), Park et al. (2022) e Abelia et al. (2023). A produção de proteínas de junção celular também foi afetada em ambas as linhagens, por ambos os extratos, como a Claudina-1, a Proteína de Junção Estreita-1 e a Caderina Epitelial.

No que tange ao sistema cardiovascular, Rose et al. (2023) demonstram que existe diferença no tempo de repolarização ventricular entre usuários de cigarros eletrônicos ou de cigarros convencionais, embora a alteração seja mais intensa naqueles que fazem uso dos cigarros convencionais. Eles também demonstram um aumento médio de 2mm Hg na pressão arterial em geral, e de 2 batimentos por minuto no uso agudo do cigarro eletrônico, embora esses achados ainda sejam bastante inferiores ao uso do cigarro convencional.

O uso do cigarro convencional também aumenta, como mostra o estudo de Rose et al. (2023), a agregação plaquetária, ativação e reatividade, processos inflamatórios e aumento da instauração dos processos isquêmicos que podem acabar por levar a um infarto agudo do miocárdio. A reatividade, agregação e ativação plaquetária também mostrou-se aumentada nos usuários do cigarro

eletrônico.

Em um outro estudo, Makena et al. (2023) relaciona o aumento do estresse oxidativo causado pelo uso do cigarro convencional à atividade das células epiteliais e dos macrófagos, em resposta aos agentes tóxicos inalados. Muitos dos danos causados pelo estresse oxidativo surgem após o aumento da expressão de genes associados ao processo, como o da glutamato-cisteína ligase (GCLC), o da peroxirredoxina-1 (PRDX1) e o da família das glutations peroxidases (GPX2). O aumento do estresse oxidativo intracelular causa depleção dos agentes antioxidantes inerentes da célula, como a glutationa, e ainda age no *feedback* negativo à expressão de genes que aumentam os níveis desses antioxidantes, como o gene Nrf2. O aumento das lesões causadas pelas EROs está relacionado à instauração do processo inflamatório. A expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias são observadas aumentadas, como a interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1), a proteína quimioatrativa de macrófagos (MCP) e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), achados que são condizentes com os observados Park et al. (2023) e Tsou et al. (2023) quando observando esses efeitos no uso do cigarro eletrônico.

Abelia et al. (2023) observaram que através dos mecanismos inflamatórios causados tanto pela inalação do vapor do cigarro eletrônico, assim como pelo vapor gerado na combustão do cigarro convencional, o aumento dos níveis do estresse oxidativo, da produção de muco pelas células do epitélio pulmonar e da atividade proteolítica são responsáveis pela diminuição da atividade antioxidante celular, como a expressão e atividade da Superóxido dismutase (SOD), da enzima Nrf2 e da glutationa, por exemplo, que causa um aumento da oxidação lipídica e o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias por diversas vias, como pela via do Nf-kB, o que é condizente com os dados encontrados por Makena et al. (2023).

O extrato do cigarro convencional também foi relacionado por Abelia et al. (2023) com o aumento da expressão da enzima metaloproteinase-9, assim como com o aumento da expressão do fator de transcrição SNAIL1, que age diminuindo a expressão da caderina epitelial (E-caderina), principal proteína relacionada com a adesão epitelial e correlacionada, quando em baixa expressão, ao aparecimento de diversos quadros patológicos. Todos esses fatores são imprescindíveis para o desenvolvimento de um ambiente tecidual que suporte a presença de uma célula

tumoral. De acordo com Abelia e colaboradores (2023), diversos genes associados à supressão do desenvolvimento do câncer pulmonar de células não pequenas foram observados diminuídos no uso do cigarro convencional. O uso do cigarro é associado à supressão do mRNA relativo à tradução do gene da DAPK2, através da alteração do grau de N⁶-metiladenosina na DAPK2, a alteração da homeostase dessa cascata metabólica culmina na alteração da atividade de enzimas como a m6A metiltransferase 3 e a m6A RNA proteína ligante 2, que são mudanças que contribuem para a aparição de várias patologias, dentre elas o câncer de pulmão de células não pequenas. Os cigarros eletrônicos também atuam induzindo o aparecimento de células cancerígenas por diversos mecanismos, como a supressão da atividade apoptótica dependente de caspases. Além do fato de que a maioria dos cigarros eletrônicos têm na constituição do seu e-líquido a nicotina, que é associada à progressão do processo tumoral, além de aparentemente agir no processo de renovação das células cancerígenas, através de um processo de indução da atividade do fator de transcrição Sox2, como demonstra Abelia et al (2023).

6 CONCLUSÃO

A partir dos estudos analisados, é possível então não só comparar os impactos ao sistema respiratório e cardiovascular entre os cigarros eletrônicos e os cigarros convencionais, como também perceber que determinados agentes utilizados na composição dos cigarros eletrônicos são potencialmente perigosos à saúde. Questões como a falta de regulamentação, o aumento crescente do uso entre a população mundial, os diversos aditivos e flavorizantes que chamam bastante a atenção dos usuários em geral e a versatilidade e a boa aceitação entre o público mais jovem reforçam o problema latente que o cigarro eletrônico traz consigo.

É interessante ressaltar que os danos referentes ao sistema cardiovascular, principalmente quando relacionados ao uso em grandes quantidades do cigarro eletrônico, mantêm-se carentes de mais literatura específica, que não só confirme a hipótese, como ampare a mesma com mecanismos da lesão mais bem elucidados. Essa relação ainda permanece recoberta pela ausência de estudos suficientes.

Já os danos relacionados à vários setores do epitélio pulmonar, desde sua porção brônquio alveolar, até a diminuição da expressão do processo ciliar por células do epitélio da porção superior do sistema respiratório já são munidos de referências robustas que amparam sua existência ao uso de ambos os cigarros, eletrônicos e convencionais.

Também fica claro através deste estudo que a flexibilidade que o cigarro eletrônico produz ao permitir, em algumas de suas gerações mais atuais, ao usuário manipular a quantidade da nicotina inalada por uso é um agravante bastante preocupante no que tange ao aparecimento de quadros agudos pulmonares.

REFERÊNCIAS

ABELIA, X. A. et al. Comparison impact of cigarettes and e-cigs as lung cancer risk inductor: a narrative review. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 27, n. 13, 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 46, de 28 de março de 2001. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 mar. 2001.

ALBANDAR, J. M. et al. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of Periodontology*, v. 71, n. 12, p. 1874–1881, dez. 2000.

ANDRADE, M.; HASTINGS, G. **Tobacco harm reduction and nicotine containing products**: research priorities and policy directions. London: Cancer Research UK, 2013.

BALDASSARRI, S. R. et al. Use of electronic cigarettes leads to significant beta2-nicotinic acetylcholine receptor occupancy: Evidence From a PET Imaging Study. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 20, n. 4, p. 425–433, 6 mar. 2018.

BARUFALDI, L. A. et al. Risco de iniciação ao tabagismo com o uso de cigarros eletrônicos: revisão sistemática e meta-análise. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 6089-6103, 2021.

BEAGLEHOLE, R. et al. Nicotine without smoke: fighting the tobacco epidemic with harm reduction. **The Lancet**, v. 394, n. 10200, p. 718–720, ago. 2019.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Pesquisa nacional de saúde do escolar: 2015. Rio de Janeiro: IBGE; 2016.

BRENNAN, Emmett et al. Don't Go Vaping My Heart: A Case of Vaping-Associated Cardiomyopathy and Lung Injury. **Cureus**, v. 15, n. 7, 2023.

BROWN, R. A. et al. Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among adolescents. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 35, n. 12, p. 1602–1610, dez. 1996.

CAMENGA, D. R.; TINDLE, H. A. Weighing the risks and benefits of electronic cigarette use in high-risk populations. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 4, p. 765–779, jul. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Centers for disease control and prevention - smoking & tobacco use. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html>. Acesso em: 16 mar. 2023.

CHUN, L. F. et al. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 313, n. 2, p. L193–L206, 1 ago. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Gestor e profissional de saúde . Observatório da Política Nacional de Controle ao Tabaco. Dados e números do Tabagismo. Rio de Janeiro: INCA, 2022a. 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>. Acesso em: 08 set. 2023.

EL-TOUKHY, S.; SABADO, M.; CHOI, K.. Trends in tobacco product use patterns among US youth, 1999–2014. **Nicotine and Tobacco Research**, v. 20, n. 6, p. 690-697, 2018.

FARSALINOS, K. E.; STIMSON, G. V. Is there any legal and scientific basis for classifying electronic cigarettes as medications? **International Journal of Drug Policy**, v. 25, n. 3, p. 340–345, 2014.

FARSALINOS, K. E.; POLOSA, R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review.

Therapeutic Advances in Drug Safety, v. 5, n. 2, p. 67-86, 2014.

FERKOL, T. W. et al. Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies. **European Respiratory Journal**, v. 51, n. 5, p. 1800278, maio 2018.

GARCIA-ARCOS, I. et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. **Thorax**, v. 71, n. 12, p. 1119–1129, dez. 2016.

GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet** 2017.

GRANA, R.; BENOWITZ, N.; GLANTZ, S. A. E-Cigarettes A Scientific Review. **Circulation**, v. 129, n. 19, p. 1972- 1986, 2014.

GIVENS, A.; CHENG, P. S. **I-Team**: e-cigarettes, used to smoke marijuana, spark new concerns. Disponível em: . Acesso em: 10 set. 2014.

GONIEWICZ, M. L. et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. **Tobacco Control**, v. 23, n. 2, p. 133–139, mar. 2014.

GOTTS, J. E. High-power vaping injures the human lung. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 316, n. 5, p. L703–L704, 1 maio 2019.

HIEMSTRA, P. S.; BALS, R. Basic science of electronic cigarettes: assessment in cell culture and in vivo models. **Respiratory Research**, v. 17, n. 1, p. 127, dez. 2016.;

JAVED, F. et al. Recent updates on electronic cigarette aerosol and inhaled nicotine effects on periodontal and pulmonary tissues. **Oral Diseases**, v. 23, n. 8, p. 1052–1057, nov. 2017.

MAKENA, P. et al. Oxidative Stress and Lung Fibrosis: Towards an Adverse Outcome Pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 15, p. 12490, 2023.

MARTINS, S. R. 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 (INCA). **Livro**, n. Normalização Bibliográfica e Ficha Catalográfica., p. 120, 2016.

MORJARIA, J.; MONDATI, E.; POLOSA, R. E-cigarettes in patients with COPD: current perspectives. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. Volume 12, p. 3203–3210, nov. 2017.

MÜNZEL, T. et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. **European heart journal**, v. 41, n. 41, p. 4057-4070, 2020.

PARK, J.; CROTTY ALEXANDER, L. E.; CHRISTIANI, D. C. Vaping and lung inflammation and injury. **Annual review of physiology**, v. 84, p. 611-629, 2022.

PINTO, M.T.; PICHON-RIVIERE, A.; BARDACH, A. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. **Cad Saúde Pública** 2015.

REIDEL, B. et al. E-cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 4, p. 492–501, 15 fev. 2018.

ROSE, J. et al. Cardiopulmonary impact of electronic cigarettes and vaping products: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, 2023.

SHIN, D. W. et al. Lung cancer specialist physicians' attitudes towards e-cigarettes: A nationwide survey. *PLOS ONE*, v. 12, n. 2, p. e0172568, 24 fev. 2017.;

CUMMINGS, K. M.; POLOSA, R. E-Cigarette and COPD: Unreliable conclusion about health risks. **Journal of General Internal Medicine**, v. 33, n. 6, p. 784–785, jun. 2018.

ST. HELEN, G.; EATON, D. L. Public health consequences of e-cigarette use. **JAMA Internal Medicine**, v. 178, n. 7, p. 984, 1 jul. 2018.

TSOU, H. et al. Effect of heated tobacco products and traditional cigarettes on pulmonary toxicity and SARS-CoV-2-induced lung injury. **Toxicology**, v. 479, p. 153318, 2022.

VENDRAMETTO, M. C.; SILVA, M. C.; GOMES, M. F.; MELLA-JÚNIOR, S. E.; MELLA, E. A. C. Prevalência de tabagismo em docentes de uma instituição de ensino superior. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, Umuarama, v. 11, n. 2, p. 143-128, maio/ago. 2007.