

Atualizações acerca dos efeitos tóxicos gerados pelo uso do cigarro eletrônico: uma revisão de literatura

Updates on the toxic effects provided by the use of electronic cigarettes: a literature review

Actualizaciones sobre los efectos tóxicos generados por el uso de cigarrillos electrónicos: una
revisión de la literatura

Recebido: 13/03/2023 | Revisado: 21/03/2023 | Aceitado: 22/03/2023 | Publicado: 26/03/2023

Clara Ferreira Claudino Chiaradia

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6568-6760>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: cfcc2704@gmail.com

Giovanni Ferreira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6275-0892>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: giovanniferreira@unipam.edu.br

Álvaro Linhares Bandeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6302>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: alinhairesbandeira@gmail.com

Tatiana Capistrano de Paula

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1642-3377>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: tatiana_cp@outlook.com

Kelly Christina da Mota

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1443-3475>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: kellycmota92@gmail.com

Laura Voelzke Gaspari

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7262-6578>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: lauravoelzke@gmail.com

Carolina Teixeira Capellini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2286-4294>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: capellinicarol@gmail.com

Yane Valois Souza Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1143-4616>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: yane.valois@gmail.com

Isadora Loiola Franco

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1224-7296>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: isadora241199@gmail.com

Marilene Rivany Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4958-2366>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: maryrivany@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: O cigarro eletrônico tem ganhado evidência e popularidade desde 2003. O uso é mais prevalente na faixa etária entre 19 e 24 anos. Doenças pulmonares, alterações cardiovasculares, imunológicas, dermatológicas e bucais, decorrentes dos efeitos tóxicos proporcionados pelos diversos compostos do produto são um possível problema para o futuro da saúde pública. Objetivo: Identificar os efeitos tóxicos do uso do cigarro eletrônico nos mecanismos fisiológicos do corpo humano. Materiais e Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca das novas evidências sobre os efeitos tóxicos do cigarro eletrônico e a fisiopatologia envolvida. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Ademais, realizou-se o cruzamento dos descritores “cigarro eletrônico”; “toxicidade”; “fisiopatologia”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Resultados e Discussão: A grande maioria dos artigos mostrou uma relação prejudicial do uso dos cigarros eletrônicos em diversos sistemas, como a exacerbação da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica, o aumento do risco de trombose e da

aterosclerose, a alteração do funcionamento dos macrófagos e das plaquetas, a redução do óxido nítrico e outros mecanismos. Conclusão: Diversos mecanismos fisiopatológicos foram elucidados em diversos estudos, porém é necessário que mais estudos, sobretudo longitudinais e com a identificação do padrão de uso e dos componentes dos e-cigarros, sejam desenvolvidos para a consolidação das evidências já propostas, principalmente a longo prazo.

Palavras-chave: Cigarro eletrônico; Toxicidade; Processos patológicos.

Abstract

Introduction: Electronic cigarettes have gained prominence and popularity since 2003. Use is more prevalent in the 19-24 age group. Lung diseases, cardiovascular, immunological, dermatological and oral disorders, resulting from the toxic effects provided by the various compounds of the product, are a possible problem for the future of public health. **Objective:** To identify the toxic effects of electronic cigarette use on the physiological mechanisms of the human body. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review about the new evidence on the toxic effects of electronic cigarettes and the pathophysiology involved. The PICO strategy was used to prepare the guiding question. In addition, these descriptors were crossed; “electronic cigarette”; “toxicity”; “pathophysiology”, in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar and Virtual Health Library (BVS) databases. **Results and Discussion:** The vast majority of articles showed a harmful relationship between the use of electronic cigarettes and various systems, such as exacerbation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, increased risk of thrombosis and atherosclerosis, alteration in the functioning of macrophages and platelets, the reduction of nitric oxide and other mechanisms. **Conclusion:** Several pathophysiological mechanisms have been elucidated in several studies, but it is necessary that more studies, especially longitudinal and with the identification of the pattern of use and the components of e-cigarettes, be developed to consolidate the evidence already proposed, especially in the long term.

Keywords: E-cigarette vapor; Toxicity; Pathophysiology; Pathologic processes.

Resumen

Introducción: Los cigarrillos electrónicos han ganado protagonismo y popularidad desde 2003. Su uso es más frecuente en el grupo de edad de 19 a 24 años. Las enfermedades pulmonares, cardiovasculares, inmunológicas, dermatológicas y bucales, derivadas de los efectos tóxicos proporcionados por los diversos compuestos del producto, son un posible problema para el futuro de la salud pública. **Objetivo:** Identificar los efectos tóxicos del uso del cigarrillo electrónico sobre los mecanismos fisiológicos del cuerpo humano. **Materiales y Métodos:** Esta es una revisión integrativa de la literatura sobre la nueva evidencia sobre los efectos tóxicos de los cigarrillos electrónicos y la fisiopatología involucrada. Para la elaboración de la pregunta guía se utilizó la estrategia PICO. Además, se cruzaron los descriptores “cigarrillo electrónico”; “toxicidade”; “fisiopatología”, en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar y Virtual Health Library (BVS). **Resultados y Discusión:** La gran mayoría de los artículos mostraron una relación nociva entre el uso de cigarrillos electrónicos y diversos sistemas, como exacerbación del asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aumento del riesgo de trombosis y aterosclerosis, alteración en el funcionamiento de macrófagos y plaquetas, la reducción del óxido nítrico y otros mecanismos. **Conclusión:** Varios mecanismos fisiopatológicos han sido dilucidados en varios estudios, pero es necesario que se desarrollen más estudios, especialmente longitudinales y con la identificación del patrón de uso y los componentes de los cigarrillos electrónicos consolidar la evidencia ya propuesta, especialmente a largo plazo.

Palavras clave: Cigarrillo electrónico a vapor; Toxicidade; Procesos patológicos.

1. Introdução

O cigarro eletrônico (e-cigarro), que também é comumente chamado de vape, foi inserido no mercado no início dos anos 2000, inicialmente como uma opção mais segura em comparação aos cigarros convencionais, uma vez que não é necessário que haja a combustão e nem o uso do tabaco. Dessa forma, o dispositivo é composto por uma bateria, pelo cartucho contendo o líquido e por uma unidade de aquecimento que, ao ato de fumar, aquece os elementos contidos no líquido (dispensando a combustão) e transforma a solução em aerossol. Entretanto, por mais que o tabaco seja dispensável, a nicotina (em diferentes doses), o propilenoglicol, os saborizantes, a glicerina vegetal, os compostos voláteis (benzeno, acroleína, formaldeído, acetaldeído e propanal), os semivoláteis (benzil-butil-ftalato) e ainda o tetrahydrocannabinol (THC) podem estar presentes no líquido ou no aerossol, o que não isenta os usuários dos efeitos tóxicos do e-cigarro (Yan et al., 2021).

A patente mais antiga concebida ao e-cigarro data do ano de 1965 para Herbert A. Gilbert, que projetou o “cigarro livre de fumaça e livre de tabaco”, o dispositivo oferecia diversos sabores e a intenção foi desenvolver uma alternativa mais segura, contudo o dispositivo nunca chegou ao mercado devido a não aceitação do padrão da fumaça pelos grupos que testaram

e provavelmente pelo dispositivo não ativar o sistema de recompensa dopaminérgico devido à ausência de nicotina (Giovacchini et al., 2022). Em 2003, o modelo atual do e-cigarro foi inventado por Hon Link, desde então a popularidade do dispositivo cresceu e a causa dessa popularidade é possivelmente explicada alguns fatores, como a diversidade de sabores, o odor, o perfil elegante, o potencial para entregar uma grande concentração de nicotina e a regularização mínima pelo governo (que fortaleceu a ideia do uso seguro e o uso como alternativa para a cessação do tabagismo convencional) (Giovacchini et al., 2022). Em 2010, o dispositivo já estava amplamente disseminado e em 2019 a prevalência do uso no último ano relatada por jovens de 17 a 19 anos chegou a 40.5%, de acordo com o Institute on Drug Abuse (Overbreek et al., 2020).

No Brasil, dois estudos buscaram identificar o perfil e a prevalência do uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), denominação que foi adotada no Brasil para se referir aos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina, que inclui o e-cigarro, o narguilé eletrônico, o cigarro aquecido ou outros dispositivos eletrônicos, sem considerar o uso de maconha (13; 14). Estimou-se que 6,7% (2,4 milhões de indivíduos) da população de 18 anos ou mais das capitais brasileiras tenham feito uso de DEF na vida e que atualmente (uso diário + ocasional) 2,32% façam o uso. Cerca de 80% das pessoas que já usaram têm entre 18 e 34 anos. Além disso, os dados mostram que um em cada cinco jovens de 18 a 24 anos já fizeram o uso desses dispositivos na vida, já entre os indivíduos de 35 anos ou mais esta proporção não chega a 3% (Bertoni & Szklo, 2021). Assim, subpopulação de adolescentes e jovens de 15-24 anos foi a que apresentou as maiores prevalências de uso de DEF em ambos estudos e a proporção desses usuários aumentou consideravelmente de 2015 para 2019. Por fim, outro ponto importante é que dentre os jovens de 15-24 anos, 62,5% nunca haviam fumado cigarros industrializados, fato que pode contribuir para a formação de um novo grupo de dependentes de nicotina e oferecer um futuro risco a saúde pública (Bertoni et al., 2021; Menezes et al., 2023).

Recentemente, começou-se a observar complicações pulmonares associadas ao uso dos e-cigarros, incluindo tosse crônica, sintomas de bronquite, aumento da morbidade da asma e a recente entidade respiratória EVALI (Lesão Pulmonar Associada a produto de Vaping ou Cigarro Eletrônico). Uma vez que o uso está concentrado na faixa etária dos adolescentes e adultos jovens, esses tendem a ser especialmente suscetíveis às injúrias pulmonares e a piora do status respiratório causadas pelo uso do dispositivo (Kass et al., 2020). Os danos parecem não estar restritos apenas aos pulmões, dado que impactos no sistema cardiovascular também tem sido relatados e consistem principalmente em aumento do risco de trombose, de aterosclerose e do aumento da atividade simpática; uma das teorias que sustenta esses efeitos relata que tanto o uso crônico como agudo promovem aumento do estresse oxidativo (Khadka et al., 2021). Uma vez que o uso dos e-cigarros ainda está expressamente comum no Brasil, esse estudo visa Identificar os efeitos tóxicos do uso do cigarro eletrônico nos mecanismos fisiológicos do corpo humano.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (De Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais os efeitos tóxicos decorrentes do uso agudo e crônico dos cigarros eletrônicos e qual a fisiopatologia que justificaria esses efeitos ?” Nela, observa-se o P: “Usuários de e-cigarros”; I: “Uso crônico ou agudo dos e-cigarros”; C: “Indivíduos que não fazem o uso de e-cigarros”; O: “Manifestações patológicas decorrentes do uso dos e-cigarros”.

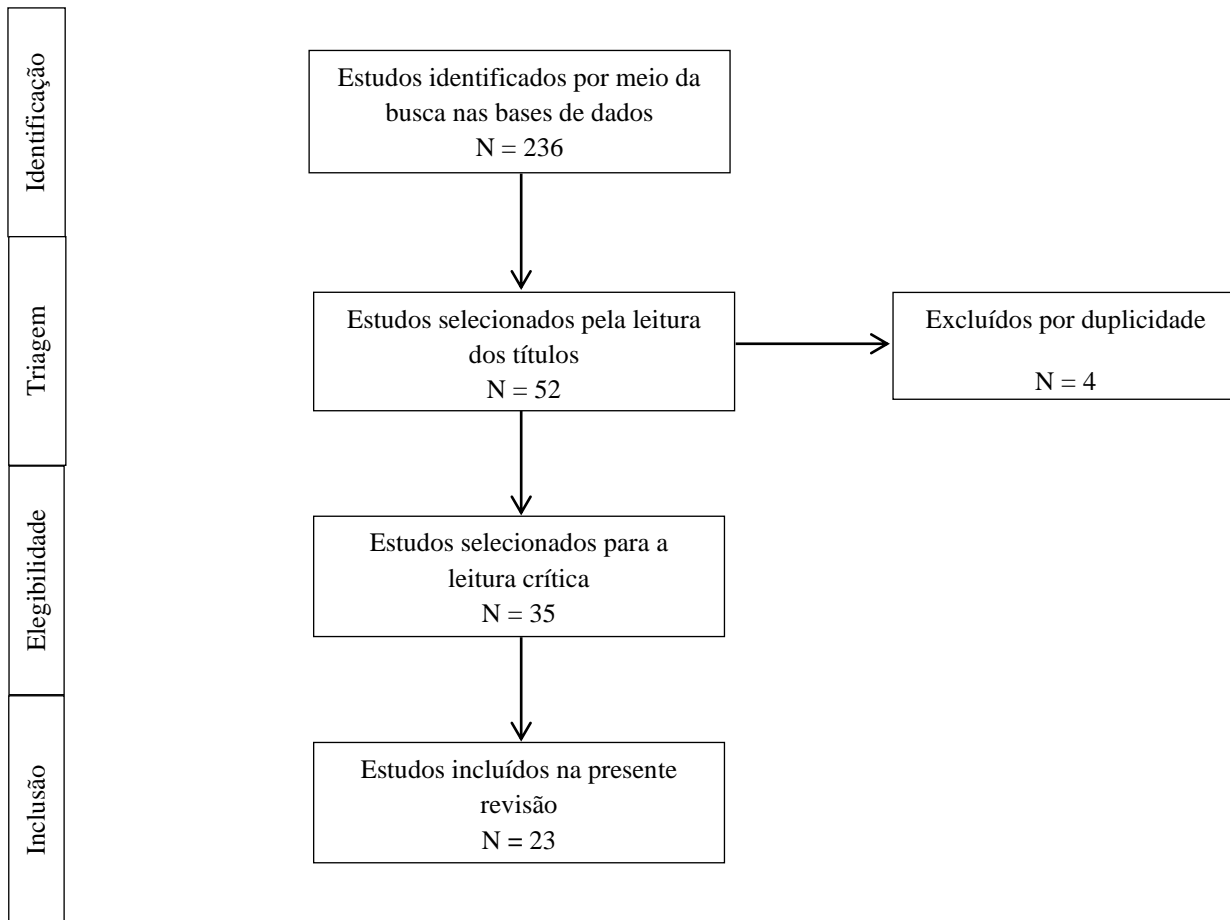
Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: cigarro eletrônico; toxicidade; fisiopatologia. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de janeiro e fevereiro do ano de 2023. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos anos de 2020 a 2023, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não tiveram enfoque nos efeitos tóxicos promovidos pelo uso do cigarro eletrônico, sobretudo em relação aos diversos sistemas do corpo humano, portanto, foram excluídos por não obedecerem ao objetivo do estudo.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 236 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 52 artigos foram selecionados e 184 excluídos por não contemplarem a temática proposta. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 27 artigos não foram utilizados por não enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim, foram selecionados 23 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

3. Resultados e Discussão

Em síntese, pode ser observado na Quadro 1 a descrição dos principais trabalhos utilizados nesta revisão, de acordo com o ano de publicação e achados sobre os efeitos tóxicos do cigarro eletrônico nos mecanismos fisiológicos do corpo humano.

Quadro 1 – Visão geral de alguns estudos incluídos nessa revisão de literatura, acerca da toxicidade referente ao uso de e-cigarros.

Título do estudo	Ano de publicação	Efeitos tóxicos do cigarro eletrônico
Electronic Cigarettes: A Pro-Com Review of the Current Literature	2022	Os efeitos negativos do uso dos e-cigarros parecem superar qualquer benefício potencial, uma vez que as evidências atuais não comprovam a eficácia desse uso para a cessação do tabagismo, particularmente em virtude dos efeitos pulmonares e impactos futuros à saúde pública.
The Effects of E-Cigarette Aerosol on Oral Cavity Cells and Tissues: A Narrative Review	2022	O aerossol do e-cigarro, composto por substâncias tóxicas e cancerígenas pode alterar a saúde oral, induzindo disbiose, inflamação, citotoxicidade e genotoxicidade, contribuindo nas doenças periodontais.
E-cigarettes and cardiopulmonary health: A review for clinicians	2022	Estudos epidemiológicos observacionais associaram o vaping a maior incidência de doença pulmonar e infarto do miocárdio, e estudos acerca do uso agudo sugeriram dano tecidual e função pulmonar comprometida por meio da análise de biomarcadores.
The Cardiovascular Effects of Electronic Cigarettes	2021	Os mecanismos patogênicos pelos quais o e-cigarro produz danos cardiovasculares são o aumento do estresse oxidativo, a ativação plaquetária, o aumento da atividade simpática, a disfunção endotelial e os danos ao DNA.

Epimutational effects of electronic cigarettes	2021	O ato de inalar as substâncias liberadas pelos aerossóis dos e-cigarros pode induzir alterações epigenéticas em humanos e em modelos experimentais desde o feto até a idade adulta. Dentre as consequências, observa-se a propensão a muitas doenças, como o câncer de pulmão e a DPOC.
E-cigarettes and Vaping: A Global Risk for Adolescents	2021	As diferentes e elevadas concentrações de nicotina devem ser um fator preocupante, visto que o uso desse composto durante a adolescência está associado ao desenvolvimento alterado do cérebro e comprometimento da memória e das funções executivas a longo prazo.
Effects of tobacco and vaping on the skin	2021	O cigarro eletrônico reduz a viabilidade celular, alterando ultraestrutura da pele e estimulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL6, IL-8 e IL-10) nos queratinócitos humanos.
CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Multicenter Cohort of 160 Cases	2021	EVALI normalmente causa um padrão de pneumonia organizante em um espectro de sintomas agudos de lesão pulmonar. Os hábitos de fumo não têm muita correlação com os padrões de TC, exceto a correlação (-) entre vaping > 6 meses e padrão de dano alveolar difuso. Um achado comum é o não acometimento peribroncovascular.
EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes	2020	Existem evidências substanciais de que o e-cigarro cause dano oxidativo e inflamatório ao pulmão. Os dispositivos podem conter metais pesados, saborizantes químicos perigosos e CCs.
A review of toxic effects of electronic cigarettes/vaping in adolescents and young adults	2020	Adolescentes e adultos jovens parecem estar mais suscetíveis a injúrias pulmonares e adicção. A FC, a PA, o estresse oxidativo e o fluxo vascular podem ser afetados, sobretudo nessa parcela da população.
Pulmonary Health Effects of Electronic Cigarettes: A Scoping Review	2020	O uso de e-cigarros parece estar associado a exacerbação de doenças pulmonares, asma e DPOC. O uso do dispositivo resultou em piores resultados em comparação a não fumantes, mas melhora em comparação ao uso do cigarro comum ou ambos em conjunto.
Electronic Cigarettes: Past, Present, and Future: What Clinicians need to Know	2020	Estudos epidemiológicos demonstraram que adolescentes em uso estão mais predispostos a apresentarem tosse crônica e escarro produtivo. A broncoscopia de usuários saudáveis revela eritema da mucosa e padrões de expressão gênica de células epiteliais das vias aéreas alterados.
E-cigarettes, Nicotine, the Lung and the Brain: Multi-level Cascading Pathophysiology	2020	A nicotina, um ingrediente-chave dos cigarros convencionais e eletrônicos, produz efeitos neurológicos que levam ao vício e podem danificar os pulmões no processo, produzindo um estado patológico complexo e multinível.
Vaping-related lung injury	2020	Na presença do relato do uso dos dispositivos eletrônicos o diagnóstico de EVALI pode ser considerado quando a patologia identificar um padrão de lesão pulmonar aguda com centricidade das vias aéreas alterada, macrófagos espumosos proeminentes, pigmentação e ausência de outra histologia que sugira outra alternativa.

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; TC, tomografia computadorizada; CCs, compostos carbonílicos; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial. Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

O líquido adicionado aos e-cigarros (e-líquido) possui pelo menos três ingredientes principais: agentes psicoativos, solvente e compostos saborizantes, sendo que todos apresentam riscos potenciais a saúde. O agente psicoativo mais comum, altamente viciante, é a nicotina, a qual pode se apresentar em duas fórmulas químicas, porém sua forma em cristais – que serão dissolvidos no fluido do e-cigarro – é a mais utilizada pois consegue ser agradável ao consumo em altas concentrações (acima de 50mg/mL), diferente da nicotina pura, o que favorece o potencial de adicção. Portanto, a atenção médica para o consumo de nicotina em altas doses por usuários adolescentes deve ser estar redobrada, uma vez que alterações no desenvolvimento cerebral, da memória, da capacidade de atenção e das funções executivas a longo prazo podem entrar em vigor; a intoxicação pela nicotina também confere outro risco, e as características clínicas observadas são a cefaléia, a dor abdominal, náuseas, vômito, taquicardia, tremor das mãos, a dificuldade de concentração e em alguns casos a arritmia cardíaca (Bhave & Chadi, 2021; Herman & Tarran, 2020).

Para que a nicotina seja diluída, os principais solventes utilizados são o propilenoglicol (PG) e a glicerina vegetal (GV), a presença dessas substâncias promove a facilidade na vaporização e a formação da nuvem de vapor, sendo que a VG é a principal responsável por esse papel, porém em altas temperaturas ambas sofrem decomposição a produtos como formaldeído e

acetaldeído – substâncias tóxicas comumente encontradas na fumaça do cigarro convencional (2; Overbreek et al., 2020). Dentro os mais de 7000 compostos saborizantes usados nos e-cigarros, o diacetil (2,3-butanodiol), frequentemente utilizado em indústrias alimentícias, já foi associado a casos de bronquiólite obliterante em alguns trabalhadores, assim como a um caso em um usuário de e-cigarro, porém a associação ainda não está bem elucidada; os terpenos, outra classe de saborizantes, já foi associado a necrose pulmonar em pacientes pediátricos. Um agente espessante que ganhou destaque foi o acetato de vitamina-E, utilizado para e-líquidos contendo THC, pois o composto foi fortemente ligado ao surto de EVALI (Overbreek et al., 2020).

Em 2019, o surte de EVALI chamou a atenção mundial, devido ao número de casos, a apresentação diversa, a severidade e a faixa etária mais atingida (19 a 24 anos). Em análise demográfica, observou-se que 67% dos acometidos eram homens e mais de 86% dos casos foram relacionados ao uso de e-cigarros contendo THC. Os sintomas incluem falta de ar, dor no peito, tosse e hemoptise; também foi observado sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e mal-estar. O paciente pode apresentar-se ainda com taquicardia, taquipneia, febre e hipoxemia. O grau da falência respiratória é diverso, entretanto sabe-se que mais de um terço dos pacientes irão precisar de intubação e ventilação mecânica. Os dados clínicos são fundamentais porque os exames de imagem são inespecíficos, sendo que o padrão mais comum no raio-x e na tomografia computadorizada é um infiltrado bilateral e difuso no padrão de vidro fosco (VF) com predominância basilar e preservação subpleural. Contudo, áreas de consolidação, nódulos centrolobulares, espessamento septal, pavimentação irregular e ainda o sinal do halo invertido, podem ser identificados (Winnicka & Shenoy, 2020; Kass et al., 2020; Smith et al., 2021).

Ainda sobre os achados nos exames de imagem, Kligerman et al. em uma coorte de 160 casos demonstraram que a tomografia computadorizada tende a apresentar variações no espectro desde uma pneumonia organizada a um dano alveolar difuso que pode mimetizar causas agudas de danos pulmonares decorrentes de vários casos. Essas alterações incluem a predominância difusa ou no lobo inferior de um padrão de VF com ou sem consolidações, com as áreas subpleural lobular e peribroncovascular poupadas; no lobo superior nódulos centrolobulares podem ser comuns e a maior frequência do uso dos e-cigarros está diretamente relacionada com a extensão da lesão pulmonar (Kligerman et al., 2021).

Para o diagnóstico da EVALI deve-se levar em consideração uma história de uso de vape nos últimos 90 dias, com exame físico e radiográfico sugestivos, com ausência de outra infecção pulmonar em curso e sem evidência médica para um diagnóstico alternativo. Por mais que existam pacientes que tenham referido apenas o uso de e-cigarros com nicotina, acredita-se fisiopatologia da doença aconteça devido ao acetato de vitamina-E (presente majoritariamente em e-cigarros com THC), que quando incorporado aos fosfolípidos que compõe o líquido surfactante aumenta sua permeabilidade e reduz sua funcionalidade, isso aumentaria a tensão superficial dos alvéolos, podendo induzir a cascata inflamatória no tecido pulmonar. Durante o surto da doença, o tratamento foi baseado no uso de glicocorticoides e na interrupção do uso dos dispositivos, porém ainda não há guidelines formais para o tratamento (Winnicka & Shenoy, 2020).

Kass et al. (2020) em uma série de 10 casos publicada em 2020 buscou analisar adolescentes (16,6 anos como média idade) vítimas de complicações pulmonares em decorrência do uso dos e-cigarros. O grupo identificou um grande espectro de achados clínicos, que variaram desde apenas tosse que cessou com a interrupção do uso do e-cigarro até casos de profunda falência respiratória com hipóxia que necessitaram de cuidado intensivo prolongado. Observou-se também a piora de doença pulmonar subjacente e sintomas crônicos mesmo com os testes de função pulmonar normais. 8 dos 10 casos preencheram os critérios para o diagnóstico de EVALI, sendo que 5 deles relatou o uso de THC, 2 não souberam relatar e 1 apenas dispositivos com nicotina. Dentre os pacientes avaliados, os exames laboratoriais apresentaram marcadores inflamatórios aumentados, como o VHS e a PCR, além de leucocitose (Kass et al., 2020).

Uma quantidade limitada de estudos mostra que o uso dos e-cigarros piora as doenças pulmonares obstrutivas. A associação entre o uso e a maior chance de ser diagnosticado com asma, assim como a propensão ao desenvolvimento de sintomas de bronquite foi estabelecida, concomitante a isso, testes laboratoriais em usuários mostraram a função pulmonar

alterada e aumento da inflamação em pacientes asmáticos. A broncoscopia de usuários de e-cigarros saudáveis mostrou eritema da mucosa das vias aéreas e padrões de expressão gênica de células epiteliais das vias aéreas alterados (Overbreek et al., 2020; Baldassari, 2020). Em relação aos sintomas pulmonares (tosse, sibilos, expectoração e falta de ar), o uso do dispositivo eletrônico sozinho ou em associação com o cigarro comum parece predispor/piorar essas condições. Por outro lado, ainda sem evidências suficientes para a completa afirmação, alguns estudos relataram que a mudança do cigarro comum para o uso do e-cigarro poderia produzir alguma melhora nos sintomas decorrentes da asma e da DPOC, o que não exclui o risco do uso apenas do e-cigarro. Já quando existe a associação entre cigarro comum e e-cigarro, os sintomas parecem estar mais exacerbados do que quando comparados com o uso individual de qualquer um dos dois (Overbreek et al., 2020; Gugala et al., 2022).

Ainda dentro do ponto de vista das afecções pulmonares causadas pelos e-cigarros, Giovacchini et al. mostraram que mesmo sem tempo suficiente para a determinação absoluta dos riscos do e-cigarro, alguns efeitos ainda podem ser identificados precocemente e em estudos não humanos. No ponto de vista citotóxico, estudos *in vitro* e *in vivo* usando modelos animais obtiveram evidências consistentes acerca de efeitos pro-carcinogênicos advindo dos aerossóis emitidos pelos vapes; a quebra de cadeias de DNA, a limitação do reparo do DNA e a citotoxicidade direta em linhas celulares poderiam levar a tumorigênese independente da presença da nicotina (Giovacchini et al., 2022).

No sistema imune, a toxicidade promovida pelos vapes atua sobre a imunomodulação celular, de forma que alterações no fenótipo de macrófagos, neutrófilos e células epiteliais sugerem que o uso desses dispositivos afeta diretamente o sistema imune inato, reduzindo a resposta imunológica durante desafios infecciosos. Estudos em ratos mostraram que tanto as células imunes das vias aéreas e do parênquima pulmonar, como células imunes circulantes em outros órgãos, parecem estar afetadas, o que potencializaria a susceptibilidade do indivíduo a bacteremia, a sepsis e a falência múltipla de órgãos dentro de um episódio infeccioso. Os resultados encontrados em modelos murinos são importantes devido ao curto tempo de exposição de humanos aos e-cigarros, o que torna essa metodologia uma das únicas ferramentas para observar os efeitos crônicos do uso dos dispositivos, dado que a exposição de camundongos a e-cigarros por meses é equivalente a anos/décadas em humanos (Giovacchini et al., 2022).

Especificamente, estudos mostraram que macrófagos humanos e macrófagos murinos derivados da medula óssea apresentaram o processo fagocitose e de eliminação de células apoptóticas defeituosos quando foram expostos ao aerossol dos e-cigarros. Ainda, a secreção de citocinas inflamatórias e a fagocitose de bactérias por macrófagos humanos diferenciados dos monócitos THP-1 também se mostraram prejudicadas quando houve a exposição desses a qualquer componente do e-líquido (nicotina, propilenoglicol, glicerol e saborizantes). Já em relação aos neutrófilos, quando expostos aos aerossóis, houve alteração da armadilha extracelular e diminuição da função antimicrobiana. As células epiteliais mostraram aumento de permeabilidade e redução da sinalização (Giovacchini et al., 2022; Herman & Tarran, 2020).

Ademais, a estimulação do fator ativador de plaquetas (PAF) pelo uso do vape pode propiciar os usuários a desenvolverem pneumonia e estarem com a carga bacteriana aumentada, uma vez que pneumococos usam esse receptor para aderirem as células; em pacientes infectados com o rinovírus, o uso concomitante do vape poderia aumentar a carga viral, aumentar as citocinas inflamatórias e reduzir moléculas de defesa (Overbreek et al., 2020). Estudos *in vitro* usando modelos murinos mostraram que o uso diário dos dispositivos poderia aumentar a expressão da enzima conversora de angiotensina II (ECA2), o que pode também estar associado a um dano pulmonar mais severo no contexto de infecções virais, como o coronavírus e o influenza virus (Giovacchini et al., 2022).

Yan et al. demonstraram que as consequências da exposição ao aerossol emitido pelos e-cigarros também promove alterações epigenéticas. Em modelos de ratos grávidos, a exposição a aerossóis (duas vezes ao dia, durante trinta minutos) com ou sem nicotina, elevou a metilação do DNA e levou a alteração de proteínas cerebrais dos filhotes, os quais apresentaram alterações cognitivas como déficits na memória de curto prazo, ansiedade e hiperatividade; a metilação do DNA e a elevação

de marcadores inflamatórios também foi observada no pulmão dos filhotes (Yan et al., 2021). Já em humanos, o estudo citou o trabalho de Kosumi et al., de 2020, que em comparação ao grupo controle (não fumantes de cigarro convencional ou e-cigarros), fumantes convencionais e fumantes de e-cigarros (uso de e-cigarros pelo menos três vezes por semana, durante pelo menos seis meses) apresentaram perda da hidroximetilação e hipometilação de LINE-1, que está fortemente associado a um pior prognóstico em diversos tipos de câncer (Yan et al., 2021; Kosumi et al., 2020).

A exposição passiva a nicotina liberada pelos e-cigarros apresentou risco semelhante ao proporcionado pelos cigarros convencionais (Overbreek et al., 2020). Esse risco já pode ser identificado por meio de estudos que demonstraram que as doenças pulmonares e sintomas respiratórios estão ocorrendo em vista da exposição passiva, dentre essas comorbidades, a pneumonia de hipersensibilidade, a presença de sibilos e a piora da asma foram documentados (Giovacchini et al., 2022).

Quanto aos danos cardiovasculares, o uso diário dos e-cigarros foi associado ao aumento do risco de infarto do miocárdio, porém com risco menor que o proporcionado pelo cigarro convencional. A frequência cardíaca, a pressão arterial, os sinais de estresse oxidativo e o fluxo vascular parecem ser impactados pelo uso do dispositivo. Em suma o risco cardiovascular proporcionado pelo e-cigarro parece ser menos pior que o oferecido pelo cigarro convencional, entretanto, para os indivíduos que nunca tiveram contato com a nicotina, que inclui grande parte dos usuários, principalmente no Brasil, esse risco torna-se ainda mais considerável (Overbreek et al., 2020; Gugala et al., 2022).

Khadka et al. e Neczypor et al. detalharam os mecanismos dos danos cardiovasculares promovidos pelos e-cigarros: (1) a nicotina promove o aumento do tônus simpático, uma vez que a nicotina age como uma droga simpaticomimética, portanto foi identificado aumento da FC, da PA (sistólica e diastólica) e da contratilidade miocárdica. (2) A ativação plaquetária, provavelmente em decorrência das partículas ultrafinas dos e-cigarros e não pela nicotina, promove a alteração conformacional e a agregação plaquetária, em conjunto com a maior adesão ao fibrinogênio, ao fator de von Willebrand e a outras plaquetas, culminando em um possível bloqueio das coronárias; em decorrência disso, o risco do desenvolvimento da síndrome coronariana aguda, que inclui o infarto agudo do miocárdio, estaria elevado. (3) O estresse oxidativo está aumentado, não só pela produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), mas também pelo enfraquecimento dos sistemas antioxidantes; nesse mecanismo, os dispositivos livres de nicotina também têm função ativa. Com o estresse oxidativo, o dano tecidual e a indução a inflamação, principalmente no endotélio vascular são fatores precipitantes da aterosclerose, da falência cardíaca congestiva, de cardiomiopatias, da hipertensão e da hipertrofia cardíaca. (4) A redução da biodisponibilidade do óxido nítrico ou das concentrações de metabólitos do óxido nítrico no plasma, demonstrada em estudos que identificaram a redução entre 27% e 31% após o vaping agudo (Khadka et al., 2021; Neczypor et al., 2022).

Acerca da cavidade oral, por se tratar do primeiro tecido a entrar em contato com o aerossol formado pelo e-cigarro, é uma região também sofre com as toxinas e os componentes químicos. Alterações nas propriedades antioxidantes da saliva em usuários de e-cigarros foi identificada, esse fator predispõe a formação de radicais livres e ROS, os quais promovem a progressão da periodontite e da destruição do tecido adjacente. A microbiota da boca também parece ser afetada, os saborizantes que constituem os e-líquidos alteram a homeostase da cavidade, predispondo a doenças orais, cáries, elevados níveis de citocinas (IL-6 e IL-1b), infecções oportunistas e aumento da capacidade de virulência na região. Ademais, por meio do esfregaço de células da cavidade oral, micronúcleos foram detectados em usuários de e-cigarros, os micronúcleos poderiam representar um biomarcador de genotoxicidade para prever efeitos carcinógenos (Almeida-da-Silva et al., 2021; Szumilas et al., 2022; Wasfi et al., 2022; Rouabhia, 2020; Holliday et al., 2021).

Por fim, dentre outros efeitos tóxicos identificados nesses estudos, cabe a identificação dos possíveis efeitos tóxicos do e-cigarro sobre as consequências dermatológicas. Quanto as consequências dermatológicas, hoje já está postulado que o uso dos e-cigarros pode trazer diversos efeitos negativos, uma vez que ele reduz a viabilidade celular, alterando ultraestrutura da pele e estimulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL6, IL-8 e IL-10) nos queratinócitos humanos; foram relatados

também implicações sobre a dificuldade na cicatrização e um episódio de dermatite de contato devido ao com níquel presente no dispositivo (Mitri et al., 2021).

4. Conclusão

A popularidade dos cigarros eletrônicos tem crescido rapidamente, assim como sua acessibilidade, principalmente para jovens e adultos e sobretudo no Brasil. Em vista disso e de que dentre o padrão de usuários existe uma proporção significativa de pessoas que ainda não tinham tido contato com a nicotina, é preciso que seja estabelecido uma estratégia de saúde pública eficiente, para que a toxicidade dos dispositivos - observada no sistema pulmonar, no sistema cardiovascular, no sistema imune, na pele e na cavidade oral - seja evitada e não crie surtos tal qual aconteceu com a deflagração da EVALI, em 2019.

É importante salientar que, com a progressão acerca dos efeitos tóxicos e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos ao uso do e-cigarro de maneira aguda e crônica, políticas públicas de prevenção, conscientização e combate ao uso dos dispositivos devem ser implementadas na comunidade, assim como uma abordagem multiprofissional, composta por médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas e educador físico, em prol da saúde pública.

A falta de dados sobre o uso exclusivo de e-cigarros, sobre o histórico de tabagismo, sobre a concentração de nicotina e o detalhamento dos componentes dos dispositivos são alguns dos fatores que dificultam a organização das evidências. Dessa forma, ainda que diversos mecanismos fisiopatológicos tenham sido propostos, é necessário que mais estudos, sobretudo longitudinais para a análise dos efeitos crônicos do uso de e-cigarros, sejam desenvolvidos para a consolidação dos dados já documentados.

Referências

- Almeida-da-Silva, C. L. C., Matshik Dakafay, H., O'Brien, K., Montierth, D., Xiao, N., & Ojcius, D. M. (2021). Effects of electronic cigarette aerosol exposure on oral and systemic health. *Biomedical journal*, 44(3), 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.07.003>
- Baldassarri S. R. (2020). Electronic Cigarettes: Past, Present, and Future: What Clinicians Need to Know. *Clinics in chest medicine*, 41(4), 797–807. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.08.018>
- Bertoni, N., & Szklo, A. S. (2021). Dispositivos eletrônicos para fumar nas capitais brasileiras: prevalencia, perfil de uso e implicações para a Política Nacional de Controle do Tabaco. *Cardeno de Saúde Pública* 37, 37(7). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00261920>
- Bertoni, N., Cavalcante, T. M., Souza, M. C. de, & Szklo, A. S. (2021). Prevalência de uso de dispositivos eletrônicos para fumar e de uso de narguilé no Brasil: para onde estamos caminhando? *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 24(Suppl. 2), e210007. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210007.supl.2>
- Bhave, S. Y., & Chadi, N. (2021). E-cigarettes and Vaping: A Global Risk for Adolescents. *Indian pediatrics*, 58(4), 315–319.
- Giovacchini, C. X., Crotty Alexander, L. E., & Que, L. G. (2022). Electronic Cigarettes: A Pro-Con Review of the Current Literature. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10(11), 2843–2851. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.009>
- Gugala, E., Okoh, C. M., Ghosh, S., & Moczygemba, L. R. (2022). Pulmonary Health Effects of Electronic Cigarettes: A Scoping Review. *Health promotion practice*, 23(3), 388–396. <https://doi.org/10.1177/1524839920985506>
- Herman, M., & Tarran, R. (2020). E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. *The Journal of physiology*, 598(22), 5063–5071. <https://doi.org/10.1113/JP278388>
- Holliday, R., Chaffee, B. W., Jakubovics, N. S., Kist, R., & Preshaw, P. M. (2021). Electronic Cigarettes and Oral Health. *Journal of dental research*, 100(9), 906–913. <https://doi.org/10.1177/00220345211002116>
- Kass, A. P., Overbeek, D. L., Chiel, L. E., Boyer, E. W., & Casey, A. M. H. (2020). Case series: Adolescent victims of the vaping public health crisis with pulmonary complications. *Pediatric pulmonology*, 55(5), 1224–1236. <https://doi.org/10.1002/ppul.24729>
- Khadka, S., Awasthi, M., Lamichhane, R. R., Ojha, C., Mamudu, H. M., Lavie, C. J., Daggubati, R., & Paul, T. K. (2021). The Cardiovascular Effects of Electronic Cigarettes. *Current cardiology reports*, 23(5), 40. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01469-4>
- Kligerman, S. J., Kay, F. U., Raptis, C. A., Henry, T. S., Sechrist, J. W., Walker, C. M., Vargas, D., Filev, P. D., Chung, M. S., Digumarthy, S. R., Ropp, A. M., Mohammed, T. L., Pope, K. W., Marquis, K. M., Chung, J. H., & Kanne, J. P. (2021). CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Multicenter Cohort of 160 Cases. *Chest*, 160(4), 1492–1511. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.054>

- Kosumi, K., Baba, Y., Okadome, K., Yagi, T., Kiyozumi, Y., Yoshida, N., Watanabe, M., & Baba, H. (2020). Tumor Long-interspersed Nucleotide Element-1 Methylation Level and Immune Response to Esophageal Cancer. *Annals of surgery*, 272(6), 1025–1034. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003264>
- Menezes, A. M. B., Wehrmeister, F. C., Sardinha, L. M. V., Paula, P. do C. B. de, Costa, T. de A., Crespo, P. A., & Hallal, P. C. (2023). Uso de cigarro eletrônico e narguilé no Brasil: um cenário novo e emergente. O estudo Covitel, 2022. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 49(1), e20220290. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220290>
- Mitri, A., Lin, G., Waldman, R. A., & Grant-Kels, J. M. (2021). Effects of tobacco and vaping on the skin. *Clinics in dermatology*, 39(5), 762–771. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.004>
- Neczypor, E. W., Mears, M. J., Ghosh, A., Sassano, M. F., Gumina, R. J., Wold, L. E., & Tarran, R. (2022). E-Cigarettes and Cardiopulmonary Health: Review for Clinicians. *Circulation*, 145(3), 219–232. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056777>
- Overbeek, D. L., Kass, A. P., Chiel, L. E., Boyer, E. W., & Casey, A. M. H. (2020). A review of toxic effects of electronic cigarettes/vaping in adolescents and young adults. *Critical reviews in toxicology*, 50(6), 531–538. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.179444>
- Rouabhia M. (2020). Impact of Electronic Cigarettes on Oral Health: a Review. *Journal (Canadian Dental Association)*, 86, k7.
- Smith, M. L., Gotway, M. B., Crotty Alexander, L. E., & Hariri, L. P. (2021). Vaping-related lung injury. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 478(1), 81–88. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02943-0>
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102-106.
- Szumilas, P., Wilk, A., Szumilas, K., & Karakiewicz, B. (2022). The Effects of E-Cigarette Aerosol on Oral Cavity Cells and Tissues: A Narrative Review. *Toxics*, 10(2), 74. <https://doi.org/10.3390/toxics10020074>
- Wasfi, R. A., Bang, F., de Groh, M., Champagne, A., Han, A., Lang, J. J., McFaul, S. R., Melvin, A., Pipe, A. L., Saxena, S., Thompson, W., Warner, E., & Prince, S. A. (2022). Chronic health effects associated with electronic cigarette use: A systematic review. *Frontiers in public health*, 10, 959622. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.959622>
- Winnicka, L., & Shenoy, M. A. (2020). EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. *Journal of general internal medicine*, 35(7), 2130–2135. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05813-2>
- Yan, R., Chen, X. L., Xu, Y. M., & Lau, A. T. Y. (2021). Epimutational effects of electronic cigarettes. *Environmental science and pollution research international*, 28(14), 17044–17067. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12985-9>