

# Os efeitos do uso do cigarro eletrônico na saúde dos usuários: Uma revisão integrativa

The effects of electronic cigarette use on users' health: An integrative review

Los efectos del uso de cigarrillos electrónicos en la salud de los usuarios: Una revisión integradora

Recebido: 12/03/2024 | Revisado: 21/03/2024 | Aceitado: 22/03/2024 | Publicado: 25/03/2024

**Amanda Eloise de Souza Rotta<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5886-6032>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: [amandaesrotta@gmail.com](mailto:amandaesrotta@gmail.com)

**Rafaela Halabura do Nascimento<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7772-4143>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: [rafaelahalabura@hotmail.com](mailto:rafaelahalabura@hotmail.com)

**Priscilla Dal Prá<sup>2</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1367-6750>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: [pridalpra@gmail.com](mailto:pridalpra@gmail.com)

## Resumo

**Introdução:** O cigarro eletrônico é um dispositivo de entrega de nicotina que ganhou popularidade desde sua criação, em 2003, tanto como método de cessação do tabagismo, quanto como uso recreativo. Sua atratividade, discrição e variedade de sabores despertam curiosidade, principalmente entre adolescentes e adultos jovens. Apesar de proibida, a comercialização desses dispositivos suscita preocupações, especialmente por ainda não haver evidências claras com relação à segurança, qualidade e efeitos. **Objetivo:** Elucidar os efeitos que o uso do cigarro eletrônico podem causar na saúde dos usuários. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa com abordagem qualitativa descritiva com a busca de dados realizada, no período de março a outubro de 2023, nas bases Scielo, PubMed e LILACS. Utilizou-se os descritores, em inglês e português, “cigarro eletrônico”, “nicotina”, “efeitos”, “saúde”, não “bucal”, não “dental”, não “grávida”, não “cessação de tabagismo”. **Resultados:** Inicialmente, 2.227 artigos foram identificados, sendo selecionados 24 estudos após os critérios estabelecidos. **Discussão:** Ainda que, aparentemente, o cigarro eletrônico seja inofensivo e menos tóxico que cigarro tradicional, a maioria dos artigos analisados relataram modificações orgânicas patológicas e uma relação prejudicial em diversos sistemas do corpo com alterações, principalmente, pulmonares e cardiovasculares, além de outros efeitos como hemodinâmicos, imunológicos, neoplásicos e toxicológicos. **Conclusão:** Há evidências que o uso do cigarro eletrônico causa danos à saúde, embora os dados acerca do assunto sejam limitados. Dessa forma, portanto, são necessários mais estudos a respeito do uso dos cigarros eletrônicos, visando, sobretudo, avaliar o impacto a longo prazo, a segurança, regulamentação e saúde pública.

**Palavras-chave:** Cigarro eletrônico; Nicotina; Efeitos; Saúde.

## Abstract

**Introduction:** The electronic cigarette is a nicotine delivery device that has gained popularity since its creation in 2003, both as a smoking cessation method and for recreational use. Its attractiveness, discretion, and variety of flavors spark curiosity, particularly among teenagers and young adults. Despite being prohibited, the marketing of these devices raises concerns, especially due to the lack of clear evidence regarding safety, quality, and effects. **Objective:** To elucidate the effects that the use of electronic cigarettes can have on users' health. **Methodology:** This is an integrative review with a qualitative descriptive approach, with data collection conducted from March to October 2023, using the Scielo, PubMed, and LILACS databases. Descriptors in English and Portuguese were used, including "electronic cigarette," "nicotine," "effects," "health," excluding "oral," "dental," "pregnant," and "smoking cessation." **Results:** Initially, 2,227 articles were identified, and 24 studies were selected after the established criteria. **Discussion:** Although electronic cigarettes may seem harmless and less toxic than traditional cigarettes, most analyzed articles reported pathological organic modifications and a detrimental relationship in various body systems, particularly pulmonary and cardiovascular, along with other effects such as hemodynamic, immunologic, neoplastic, and toxicological. **Conclusion:** There is evidence that the use of electronic cigarettes harms health, although data on the

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe (FPP) – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup> Professora Mestre do Curso de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe (FPP) – Curitiba (PR), Brasil.

subject are limited. Therefore, further studies are needed on the use of electronic cigarettes, focusing primarily on assessing long-term impact, safety, regulation, and public health.

**Keywords:** Electronic cigarette; Nicotine; Effects; Health.

### Resumen

**Introducción:** El cigarrillo electrónico es un dispositivo de administración de nicotina que ha ganado popularidad desde su creación en 2003, tanto como método para dejar de fumar como para uso recreativo. Su atractivo, discreción y variedad de sabores despiertan curiosidad, especialmente entre adolescentes y adultos jóvenes. A pesar de estar prohibida, la comercialización de estos dispositivos genera preocupaciones, especialmente debido a la falta de evidencia clara sobre seguridad, calidad y efectos. **Objetivo:** Dilucidar los efectos que el uso del cigarrillo electrónico puede causar en la salud de los usuarios. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora con enfoque cualitativo descriptivo, con la búsqueda de datos realizada de marzo a octubre de 2023 en las bases de datos Scielo, PubMed y LILACS. Se utilizaron descriptores en inglés y portugués, como "cigarrillo electrónico", "nicotina", "efectos", "salud", excluyendo "bucal", "dental", "embarazo" y "cesación del tabaquismo". **Resultados:** Inicialmente, se identificaron 2.227 artículos, seleccionándose 24 estudios según los criterios establecidos. **Discusión:** Aunque el cigarrillo electrónico parece inofensivo y menos tóxico que el cigarrillo tradicional, la mayoría de los artículos analizados informaron modificaciones orgánicas patológicas y una relación perjudicial en diversos sistemas del cuerpo, principalmente pulmonares y cardiovasculares, además de otros efectos como hemodinámicos, inmunológicos, neoplásicos y toxicológicos. **Conclusión:** Existen evidencias de que el uso del cigarrillo electrónico causa daños a la salud, aunque los datos sobre el tema son limitados. Por lo tanto, se necesitan más estudios sobre el uso de los cigarrillos electrónicos, con el objetivo principal de evaluar el impacto a largo plazo, la seguridad, la regulación y la salud pública.

**Palabras clave:** Cigarrillo electrónico; Nicotina; Efectos; Salud.

## 1. Introdução

O tabagismo se configura ainda como um grave problema de saúde pública mundial, considerado fator de risco para o desenvolvimento de várias doenças e tido como uma das principais causas de morte passíveis de prevenção pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2011). No entanto, a prevalência do tabagismo no Brasil vem sendo reduzida nas últimas décadas e o seu controle tem sido promovido desde 1989, por meio do programa que atualmente é denominado Programa Nacional de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco de Câncer (PNCTOFR) (Silva *et al.*, 2014).

Nesse contexto, o cigarro eletrônico (CE), também conhecido como vape, vaper, pod, e-cigarette e pen-drive, foi introduzido no mercado como uma possível terapêutica na cessação do tabagismo e alternativa na redução de danos à saúde, além disso, atualmente vem sendo utilizado como método recreativo (Barradas *et al.*, 2021). Embora, ainda não sejam claros os efeitos do uso do cigarro eletrônico e não existam dados suficientes sobre a sua eficácia e segurança, o número de consumidores vem crescendo a cada dia e isso se deve não só pelo argumento de que esse dispositivo tem menos substâncias tóxicas mas, também, pela sua comercialização disseminada e a regularização mínima pelo governo (Giovacchini *et al.*, 2022).

O cigarro eletrônico foi desenvolvido pelo farmacêutico chinês Hon Lik e patenteado em 2003 (Cahn & Siegel, 2011). Esse dispositivo é composto por uma bateria, pelo cartucho contendo o líquido (e-líquido) e por uma unidade de aquecimento que, ao tragar, aquece os elementos, podendo atingir até 350°C e, desta forma, transforma a solução em vapor. Essa solução contém os solventes glicerina vegetal (GV) e o propilenoglicol (PG) (Kosmider *et al.*, 2014), além de concentrações diferentes de nicotina, água, aromatizantes, compostos voláteis como benzeno, acroleína, formaldeído, acetaldeído e propanal, semivoláteis como benzil-butil-ftalato e, ainda, cafeína, metais pesados e o tetrahydrocannabinol (THC) (Yan *et al.*, 2021). Apresenta formato pequeno, diversas cores, sabores (extrato de frutas, baunilha, menta, café, chocolate, entre outros) e pode ser facilmente recarregado (via USB), que o torna atraente e discreto.

Em relação ao consumo, 10 tragadas do cigarro eletrônico são equivalentes a uma unidade do cigarro tradicional (CT), ou seja, um CE que possibilita 1000 tragadas é similar a 100 tragadas dos CTs, o que corresponde a 5 maços (Etter & Eissenberg, 2014). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) (2015), o fumante brasileiro consome em média 17 cigarros convencionais por dia, porém com o consumo de cigarro eletrônico a taxa de nicotina do organismo pode ultrapassar

essa média, alcançando o equivalente a mais de 20 cigarros tradicionais por dia, o que pode ser explicado pelo uso do CE ser socialmente mais aceito, fazendo com que seus usuários utilizem mais vezes ao dia comparado ao CT.

O cigarro tradicional no Brasil tem um limite de 1 mg de nicotina por cada cigarro, enquanto nos eletrônicos a concentração varia muito, os rótulos não descrevem a quantidade de nicotina, que aparecem apenas na forma de percentual de 3% e 5%, porém os níveis chegam a até 59 mg/ml, entretanto doses de até 100mg já foram detectadas o que pode ser considerado como risco de intoxicação, sendo que 0,5 a 1mg/kg corporal pode ser até mesmo letal (Tzortzi *et al.*, 2020).

No Brasil, desde 2009, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2009), proibiu o comércio, importação e propaganda dos dispositivos eletrônicos para fumar, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº46, pois não há estudos que comprovem os quesitos de segurança, eficácia e qualidade dos CE. Apesar da proibição, os dispositivos eletrônicos para fumar são encontrados no mercado informal, em vendas ilegais ou podem ser adquiridos no exterior para uso pessoal. As novas gerações de adolescentes e adultos jovens que não foram expostas às propagandas de cigarros tradicionais no século XX, mostram-se mais vulneráveis aos cigarros eletrônicos. De acordo com os dados do relatório Covitel (2023), Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas Não Transmissíveis em Tempos de Pandemia, o qual coletou informações de 9.000 mil pessoas, a prevalência de experimentação de cigarro eletrônico no Brasil foi de 8% no primeiro trimestre de 2023, sendo a faixa etária principal de 18 a 24 anos.

Diante do contexto apresentado, observa-se a importância da temática e a necessidade de conhecimentos acerca do assunto, por esse motivo o presente artigo tem como objetivo elucidar os efeitos que o uso do cigarro eletrônico pode causar na saúde dos usuários.

## 2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma abordagem qualitativa descritiva, acerca dos efeitos do uso de cigarro eletrônico na saúde dos usuários, foi realizado no período de março a outubro de 2023, por meio de uma revisão integrativa de artigos de literatura conforme Souza *et al.* (2010). Segundo este, a Revisão Integrativa (RI) emerge como uma metodologia que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática. Nesse sentido, a revisão integrativa vem ganhando destaque nas pesquisas em saúde para auxiliar os estudos de revisão (Cecilio & Oliveira, 2017).

Desta forma, foram seguidas as seis etapas recomendadas para elaboração de uma revisão integrativa: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (Souza *et al.*, 2010).

A questão norteadora deste estudo foi: “Quais os efeitos do uso cigarro eletrônico na saúde dos usuários?”.

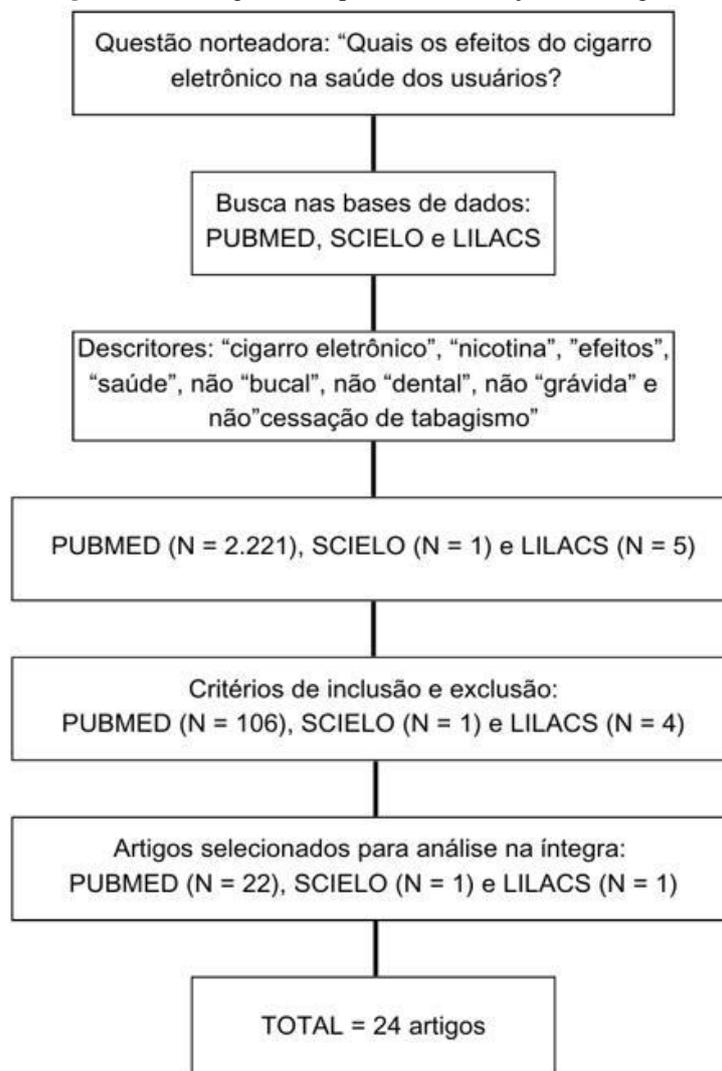
A pesquisa de artigos foi realizada nas bases eletrônicas de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por meio da leitura, análise, interpretação e seleção de artigos.

Utilizou-se como estratégia de busca dos artigos científicos os operadores Booleano AND e AND NOT e respectivos Descritores em Ciência da Saúde/ Medical Subject Headings (DeCS/ MeSH). Posto isso, foram utilizados os seguintes descritores: em português, “cigarro eletrônico”, “nicotina”, “efeitos”, “saúde”, não “bucal”, não “dental”, não “grávida”, não “cessação de tabagismo” e em inglês “electronic cigarette”, “nicotine”, “effects”, “health” and not “buccal”, and not “dental”, and not “pregnant”, and not “smoking cessation”.

Nesse contexto, foram selecionados artigos de acordo com os seguintes critérios de inclusão para a pesquisa: estudos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023), apresentados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, disponíveis na íntegra online e que abordam os efeitos que os cigarros eletrônicos causam. Em contrapartida, utilizou-se como critérios de exclusão

para a pesquisa: livros e documentos, artigos duplicados, artigos que apresentam fuga ao tema proposto. Na Figura 1, observa-se um fluxograma que resume a metodologia e resultados da seleção dos artigos.

**Figura 1** – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

### 3. Resultados

Na busca inicial da pesquisa foram encontrados trabalhos de acordo com os critérios de seleção. Após aplicação dos filtros e leitura dos títulos, foram excluídos artigos por estarem repetidos nas bases de dados e por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Depois da leitura dos resumos dos estudos relevantes, eliminaram-se aqueles que não se incluíam nos critérios. Por fim, artigos foram selecionados por estarem de acordo com o objetivo da pesquisa.

Foram encontrados inicialmente 2.221 na base de dados PubMed, 1 artigo na Scielo e 5 artigos na LILACS, totalizando 2,227. Diante dos critérios de inclusão e exclusão, restaram no total 106 artigos na PubMed, 1 artigo na Scielo e 4 artigos na LILACS. Após uma análise minuciosa dos títulos e resumos, realizada pelas autoras deste trabalho, foram identificados os artigos relevantes, então avaliou-se de forma independente quais deveriam ser incluídos nesta revisão. As incongruências foram resolvidas por meio de uma discussão. Dessa forma, foram selecionados para leitura na íntegra, por estarem de acordo com o objetivo da pesquisa, 22 artigos na PubMed, 1 artigo na Scielo e 1 artigo na LILACS, totalizando 24 artigos para o desenvolvimento desta revisão integrativa. No Quadro 1, observa-se os artigos selecionados.

**Quadro 1** – Artigos Selecionados nas bases de dados, conforme procedência, título do artigo, autores, periódico e considerações/temática.

PROCEDÊNCIA	TÍTULO DO ARTIGO	AUTORES	PERIÓDICOS (VOL, Nº, PÁG, ANO)	CONSIDERAÇÕES/ TEMÁTICA
1- PubMed	Acute effects of electronic cigarette inhalation on the vasculature and the conducting airways.	Lukasz Antoniewicz; Amélie Brynedal; Linnea Hedman; Magnus Lundback; Jenny A Bosson.	Cardiovasc Toxicol. 19(5):441-450, 2019 Oct.	Examina os efeitos agudos da inalação de aerossol de cigarro eletrônico, com e sem nicotina, na função vascular e pulmonar em voluntários saudáveis.
2- PubMed	Association between e-cigarettes and asthma in adolescents: a systematic review and meta-analysis.	Xuechao Li; Yi Zhang; RongqiangZhang; Fei Chen; Lihua Shao; Li Zhang.	Am J Prev Med. 62(6):953-960, 2022 Jun.	Avalia sistematicamente a potencial relação entre o uso de cigarros eletrônicos e asma em adolescentes.
3- PubMed	Lung damage caused by heated tobacco products and electronic nicotine delivery systems: a systematic review.	Omar Andrés Bravo-Gutiérrez; Ramcés Falfán-Valencia; Alejandra Ramírez-Venegas; Raúl H Sansores; Guadalupe Ponciano-Rodríguez; Gloria Pérez-Rubio.	Int J Environ Res Public Health. 18(8):4079, 2021 Apr.	Descreve os efeitos adversos no sistema respiratório em consumidores de sistemas eletrônicos de distribuição de nicotina.
4- PubMed	Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the sapienza university of rome-vascular assessment of proatherosclerotic effects of smoking (sur - vapes) 2 randomized trial.	Giuseppe Biondi-Zoccai; Sebastiano Sciarretta; Cristóvão Bullen; Cristina Nocella; Francisco Violi; Lorenzo Loffredo Pasquale Pignatelli; Ludovica Perri; Mariangela Peruzzi; Antonino GM Marullo; Elena De Falco; Isotta Chimenti; Vittoria Cammisotto; Valentina Valenti; Flaminia Coluzzi; Elena Cavarretta 1, Albino Carrizzo; Francesco Prati; Roberto Carnevale; Giacomo Frati.	J Am Heart Assoc. 8(6): e010455, 2019 Mar.	Avalia os efeitos agudos do uso de cigarros vaping eletrônicos (EVC) em comparação aos cigarros tradicionais de combustão de tabaco (TC) sobre estresse oxidativo, reserva antioxidante, função plaquetária e pressão arterial.
5- PubMed	E-cigarette use and adverse respiratory symptoms among adolescents and young adults in the united states.	Benjamin W Chaffee; Jessica Barrington-Trimis; Fei Liu; Ran Wu; Rob McConnell; Suchitra Krishnan-Sarin; Adam M Leventhal; Grace Kong.	Prev Med. 153:106766, 2021 Dec.	Investiga a associação do uso de cigarros eletrônicos, entre adolescentes e adultos jovens, com sintomas respiratórios adversos como bronquite, exacerbação da asma e falta de ar.
6- PubMed	A systematic review of the effects of e-cigarette use on lung function.	Lucy Honeycutt; Katherine Huerne; Alanna Miller; Erica Wennberg; Kristian B Filion; Roland Grad; Andrea S Gershon; Carolyn Ells; Genevieve Gore; Andrea Benedetti; Brett Thombs Mark J Eisenberg.	NPJ Prim Care Respir Med. 32(1):45, 2022 Oct.	Sugere que o cigarro eletrônico pode influenciar nas medidas da função pulmonar, na resistência e na condutância das vias aéreas.
7- PubMed	Systematic review on e-cigarette and its effects on weight gain and adipocytes.	Rafidah Hod; Nurul Huda Mohd Nor; Sandra Maniam.	PLoS One. 17(7): e0270818, 2022 Jul.	Analisa os efeitos dos cigarros eletrônicos nas alterações do peso corporal e nos adipócitos.
8- PubMed	Chronic health effects associated with electronic cigarette use: A systematic review.	Wasfi RA; Bang F; de Groh M; Champagne A; Han A; Lang JJ; McFaul SR; Melvin A; Pipe AL; Saxena S; Thompson W; Warner E; Prince SA.	Front Public Health. 10:959622, 2022 Oct.	Compara usuários de cigarro eletrônicos com não fumantes, que no geral, não encontrou respostas significativas para doenças cardiovasculares, inflamação, resposta imune, função pulmonar e sintomas respiratórios.
9- PubMed	A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respiriologist.	Tzortzi A; Kapetanstraki M; Evangelopoulou V; Beghrakis P.	Int J Environ Res Public Health. 17(7):2248, 2020 Mar.	Revisa relatos de casos sobre os efeitos de lesão pulmonar aguda, lesões traumáticas, térmicas e intoxicações pelo uso de cigarro eletrônico e e-líquido.
10- PubMed	MRI Shows Lung Perfusion Changes after Vaping and Smoking.	Nyilas S; Bauman G; Korten I; Pusterla O; Singer F; Ith M; Groen C; Schoeni A; Heverhagen JT; Christe A; Rodondi N; Bieri O; Geiser T; Auer R; Funke-Chambour M; Ebner L.	Radiology. 304 (1): 195-204, 2022 Jul.	Mostra o aumento da perfusão pulmonar após o uso de sistemas eletrônicos de administração de nicotina.
11- PubMed	Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on sympathetic nerve activity and blood pressure in humans.	Dimitriadis K; Narkiewicz K; Leontsinis I; Konstantinidis D; Mihas C; Andrikou I; Thomopoulos C; Tousoulis D; Tsioufis K.	Int J Environ Res Public Health. 19(6):3237, 2022 Mar.	Avalia os efeitos agudos do cigarro de tabaco e cigarro eletrônico na pressão arterial, frequência cardíaca e sistema nervoso simpático em indivíduos fumantes.
12-PubMed	Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheral sympathetic activity in young nonsmokers.	Gonzalez Je; Cooke Wh.	Am J Physiol Heart Circ Physiol. 320(1): H248-H255, 2021 Jan.	Analisa o aumento da pressão arterial média e a frequência cardíaca e a inibição da atividade nervosa simpática muscular, em indivíduos jovens não fumantes expostos à inalação aguda de nicotina por cigarro eletrônico.

13-PubMed	Iqos <sup>sm</sup> vs. E-cigarette vs. Tobacco cigarette: a direct comparison of short-term effects after overnight-abstinence.	Adriaens K; Gucht Dv; Baeyens F.	Int J Environ Res Public Health. 15(12):2902, 2018 Dec.	Compara o desempenho entre tabaco aquecido e cigarro eletrônico no auxílio para cessar tabagismo.
14- PubMed	E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies.	Thomas A Wills; Samir S Soneji; Kelvin Choi; Ilona Jaspers; Elizabeth K Tam.	Eur Respir J. 57(1):1901815, 2021 Jan.	Fornecer uma revisão integrativa com evidências consideráveis de uma relação entre o uso de cigarros eletrônicos e distúrbios respiratórios.
15- PubMed	Electronic cigarette vaping with nicotine causes increased thrombogenicity and impaired microvascular function in healthy volunteers: a randomised clinical trial.	Gustaf Lyytinen; Amelie Brynedal; Erik Anesäter.; Lukasz Antoniewicz; Anders Blomberg; Håkan Wallén; Jenny A Bosson; Linnea Hedman; Fariborz Mobarrez; Sara Tehranimagnus Lundbäck.	Cardiovasc Toxicol. 23(7-8):255-264, 2023 Aug.	Investiga os efeitos da inalação breve de CE na formação de trombos dependentes do fluxo e na microcirculação em voluntários saudáveis.
16- PubMed	Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet derived extracellular vesicles in healthy volunteers.	Fariborz Mobarrez; Lukasz Antoniewicz; Linnea Hedman; Jenny A Bosson; Magnus Lundbäck.	Atherosclerosis. 301:93-100, 2020 May.	Investiga os efeitos vasculares agudos do uso de cigarros eletrônicos, em voluntários saudáveis, utilizando medições de vesículas extracelulares de origem endotelial e plaquetária.
17- PubMed	A systematic review of the literature examining the effects of cigarette smoke and e-cigarette vapor on the virulence of human pathogenic bacteria.	Kamal Bagale; Ritwaj Kulkarni.	Int J Environ Res Public Health. 19(19):12518, 2022 Sep.	Examina os efeitos da fumaça do cigarro e do vapor do cigarro eletrônico na fisiologia das bactérias patogênicas humanas.
18- PubMed	Characterization and summarization of the impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system: a systematic review and meta-analysis.	Ali Rahman; Sura Alqaisi; Rana Alzakhari; Sunil Saith	Cureus. 15(5): E39528, 2023 May.	Revisa na literatura as evidências sobre aumento do risco de doenças cardíacas graves com o uso de cigarro eletrônico
19- PubMed	Investigating e-cigarette particle emissions and human airway depositions under various e-cigarette-use conditions.	Yeongkwon Son; Gediminas Mainelis; Cristine Delnevo; Olivia A. Wackowski; Stephan Schwander; Qingyu Meng	Chem Res Toxicol. 33(2):343-352, 2020 Feb.	Examina os impactos da potência do cigarro eletrônico, composição do líquido e topografia da vaporização no tamanho das partículas depositadas nas vias aéreas.
20- PubMed	Systematic review of biomarker findings from clinical studies of electronic cigarettes and heated tobacco products.	Yukio Akiyama; Neil Sherwood.	Toxicol Rep. 8:282-294, 2021 Jan.	Fornecer evidências disponíveis sobre as alterações nos níveis de biomarcadores relacionados ao tabaco para auxiliar na avaliação geral das consequências do uso de cigarros eletrônicos
21- PubMed	Modeling the effect of stress on vaping behavior among young adults: a randomized cross-over pilot study.	Irene Pericot-Valverde; Heo; Alain; Jiajing Niu; Diann E. Gaalema.	Drug Alcohol Depend. 225:108798, 2021 Aug.	Examina os efeitos do estresse no valor reforçador da nicotina entre jovens adultos.
22- PubMed	Effect of e-cigarette flavors on nicotine delivery and puffing topography: results from a randomized clinical trial of daily smokers.	Natalie Voos; Danielle Smith; Lisa Kaiser; Martin C. Mahoney; Clara M. Bradizza; Lynn T. Kozlowski; Neal L. Benowitz; Richard J. O'connor; Maciej L. Goniewicz.	Psychopharmacology (Berl). 237(2):491-502, 2020 Feb.	Avalia a entrega de nicotina, topografia de baforada, efeitos e satisfação de diferentes e-líquidos com sabores.
23-Scielo	Risco de iniciação ao tabagismo com o uso de cigarros eletrônicos: revisão sistemática e meta-análise.	Laura Augusta Barufaldi; Renata Leborato Guerra; Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque; Aline do Nascimento; Raphael Duarte Chança; Mirian Carvalho de Souza; Liz Maria de Almeida.	Ciênc. Saúde Coletiva. 26 (12), 2021 Dez.	Avalia a associação entre uso de cigarros eletrônicos e iniciação ao tabagismo e os riscos à saúde relacionados à utilização de cigarros eletrônicos.
24- LILACS	Respiratory impact of electronic cigarettes and low-risk tobacco.	Ileri Thiriñ-Romero; Rogelio Pérez-Padilla; Gustavo Zabert; Inti Barrientos-Gutiérrez.	Rev. Invest. Clín. 71(1): 17-27, 2019 Jan.-Feb.	Fornecer evidências de danos respiratórios associados à exposição ao cigarro eletrônico.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

#### 4. Discussão

Os cigarros eletrônicos apresentam-se como um hábito recreativo e uma alternativa de entrega de nicotina. Considerando que esses dispositivos ganharam popularidade recentemente, apesar de estarem há pouco tempo no mercado, apresentam constantes mudanças e efeitos na saúde dos usuários. Mesmo, aparentemente, contendo menos substâncias tóxicas e mais inofensivo que o cigarro convencional, o cigarro eletrônico é capaz de induzir efeitos não apenas ao sistema respiratório, mas, também, ao cardiovascular e imunológico, além de outros efeitos como neoplásicos e toxicológicos.

Em relação ao sistema respiratório, o uso do cigarro eletrônico contribui para consequências que podem causar alterações fisiopatológicas, irritabilidade ao epitélio, inflamação das vias aéreas e pulmonares, além de efeitos fisiológicos imediatos negativos como aumento da resistência do fluxo de ar. Atualmente, estudos evidenciaram uma relação do uso desse dispositivo com uma nova doença denominada de Lesão Pulmonar Aguda E-Vaping (EVALI), a qual os sintomas incluem tosse, falta de ar, hemoptise, febre, mal-estar e, ainda, sintomas gastrointestinais como a presença de náuseas, vômitos e dor abdominal. Segundo o estudo de Barufaldi *et al.* (2021), milhares de usuários ficaram gravemente doentes nessa nova epidemia de EVALI nos Estados Unidos, apresentando um conjunto de sintomas respiratórios, gastrointestinais e constitucionais, o que alerta para as consequências da heterogeneidade dos constituintes do líquido do cigarro eletrônico e põe em dúvida a segurança do uso prolongado.

A Lesão Pulmonar Aguda E-Vaping ainda não tem um fator causal único identificado, no entanto, estuda-se o acetato de vitamina E como um possível tóxico para a lesão. Em relação aos possíveis danos que a composição dos e-líquidos e os componentes podem causar, a presença de lipídeos nos líquidos de cigarros eletrônicos pode estar relacionada com o desenvolvimento de pneumonia lipóide endógena e a detecção de macrófagos carregados de lipídeos, sendo estes últimos relacionados como possível fator de risco para o diagnóstico de EVALI (Tzortzi *et al.*, 2020).

Algumas doenças pulmonares, como por exemplo asma e pneumonia, envolvem na fisiopatologia a via inflamatória e pode ser desencadeada pela exposição inalatória a aerossóis de cigarros eletrônicos (ACE). Segundo Tzortzi *et al.* (2020), o uso de CE pode levar a exacerbações da asma com ataques mais frequentes, graves e maior dificuldade de controle da doença. A ativação da via inflamatória também está relacionada com casos de lesões pulmonares agudas, envolvendo vias aéreas distais e parenquimatosas, levando, principalmente, a dano alveolar difuso e pneumonia em organização. A pneumonia em organização pode ter algumas etiologias, entre elas infecciosa, medicamentosa, produtos químicos e radiação, dessa maneira, a exposição aos constituintes do e-líquido ou aos produtos da degradação deste, como diacetil formado pelo uso de acetoína, podem ser a causa e um gatilho inalatório para a doença. Ademais, a vaporização também deve ser vista como um fator de risco para desenvolvimento de pneumonia eosinofílica aguda, pneumotórax e enfisema.

Na análise feita por Chaffee *et al.* (2021), o uso de cigarro eletrônico por mais de 5 dias ao mês foi relacionado a sintomas de bronquite e falta de ar. O estudo demonstrou que as chances de sintomas brônquicos aumentam em mais de 1,5 vezes com o uso desse dispositivo. Foram associados ao uso do CE a bronquite crônica e, também, vários sintomas respiratórios como tosse, produção de expectoração e chiado no peito. As chances de exacerbação da asma foram numericamente elevadas, mas não de forma estatisticamente significativas, entre os usuários. Porém, um critério é o gradiente dose-resposta, uma relação gradual entre o nível de exposição e a probabilidade de doença, no qual a probabilidade de bronquite e asma é maior com o uso mais frequente de cigarros eletrônicos (Wills *et al.*, 2021).

Ademais, a oscilometria de impulso mostrou obstrução das vias aéreas diretamente após a exposição ao aerossol de cigarro eletrônico, demonstrando que uma curta exposição causou um rápido aumento na obstrução das vias condutoras (Antoniewicz *et al.*, 2019). A metanálise de Li *et al.* concluiu que o cigarro eletrônico está significativamente associado à asma e parece servir como um potencial gatilho desencadeador, porém ainda não é claro o motivo pelo qual algumas pessoas desenvolvem essa doença e outras não, mas é provavelmente devido a uma combinação de fatores ambientais e genéticos.

Dessa forma, sugere-se que a asma, doença inflamatória crônica das vias aéreas, pode ter relação e potencial associação com o uso de cigarros eletrônicos, considerados uma má escolha especialmente para indivíduos com hiperreatividade brônquica, sendo um fator de risco.

Ainda dentro do ponto de vista das afecções pulmonares, o uso de cigarros eletrônicos está relacionado a um maior número de diagnósticos e exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), além disso houve maior probabilidade de avanço da doença nos testes de função pulmonar (Wills *et al.*, 2021). Ademais, a exposição de longo prazo ao ACE revelou alterações que desempenham progressão da DPOC, incluindo expressão de citocinas, hiperreatividade das vias aéreas e destruição tecidual (Thiri6n-Romero *et al.*, 2021).

Honeycutt *et al.* (2022) sugere que o cigarro eletrônico pode influenciar nas medidas da função pulmonar. Após a vaporização por 10 minutos do CE houve um aumento da resistência das vias aéreas (VA) e uma diminuição da condutância específica. Porém, apesar da vaporização aumentar a resistência das VA, não parece impactar no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), na capacidade vital forçada (CVF) ou na relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Foi analisada, também, uma diminuição da saturação de oxigênio após a vaporização.

Os testes de ventilação, com volume expiratório forçado derivado da espirometria em 1 segundo e a capacidade vital forçada, não mostraram mudanças após a exposição e estavam dentro dos índices normais. Porém, o nível de depuração pulmonar da lavagem respiratória múltipla com nitrogênio ficou elevado em alguns usuários de dispositivos eletrônicos antes da exposição e não mostrou alterações após a vaporização. Tal cenário indicou aumento da falta de homogeneidade da ventilação relacionada à doença das vias aéreas pequenas, provavelmente causada pela exposição (Nyilas *et al.*, 2022). No entanto, o estudo de Antoniewicz *et al.* (2019) observou uma diminuição pequena, mas significativa, na capacidade vital após a inalação de 30 baforadas do cigarro eletrônico, a qual permaneceu diminuída até 2 horas após e um aumento marginal significativo na FeNO 2h após a exposição. Porém, como as alterações foram pequenas e estão dentro da faixa de repetibilidade foram consideradas difíceis de interpretar completamente.

Alterações na ventilação e perfusão pulmonar após a exposição a vaporização e ao fumo do cigarro tradicional foram objeto de estudo para Nyilas *et al.* (2022). Para pacientes fumantes de tabaco, a perfusão local pulmonar diminuiu após a exposição, resultado de um aumento aproximado de 0,5% do comprometimento da perfusão. Já no grupo usuário de cigarro eletrônico, obteve-se um aumento da perfusão, com a redução da taxa de comprometimento em aproximadamente 0,7% no segundo exame após a exposição.

Segundo Ali *et al.* (2023), o cigarro eletrônico pode ser prejudicial, também, para o sistema cardiovascular. A nicotina presente na composição do líquido usado nos cigarros eletrônicos, conhecida pelo seu efeito vasoconstritor e viciante, leva ao aumento no risco de infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca. Os compostos usados no cigarro eletrônico podem emitir partículas que entram na circulação e promovem a inflamação, inclusive lesionando o endotélio, aumentando o estresse oxidativo e a inflamação crônica e, desta forma, auxiliando na formação de placa aterosclerótica, a qual podem bloquear ou reduzir o fluxo sanguíneo. No entanto, os fumantes de cigarro eletrônico têm um risco menor de infarto do miocárdio que fumantes de tabaco tradicional, mas o risco é maior se comparado com não fumantes ou ex-fumantes.

Ademais, o estudo demonstrou que os dispositivos eletrônicos prolongam os índices de repolarização ventricular no eletrocardiograma, o que reflete em uma elevação na suscetibilidade de arritmia ventricular, que por sua vez, aumenta o risco de morte súbita. A nicotina também já foi associada a insuficiência cardíaca, induzindo a remodelação miocárdica e promovendo a hipertrofia e fibrose (Ali *et al.*, 2023).

Acerca dos efeitos agudos do uso do cigarro eletrônico, o estudo randomizado cruzado de Biondi-Zocca *et al.* (2019), comparou resultados dos participantes após vaporizarem 9 tragadas do cigarro eletrônico e após fumarem um único cigarro dos tradicionais de combustão de tabaco (CT), ambos foram associados a efeitos prejudiciais sobre estresse oxidativo,

reserva antioxidante, função plaquetária e pressão arterial. Em relação ao perfil de estresse oxidativo, que desempenha um papel fundamental no dano vascular e na aterogênese, há um aumento na liberação de sNox2-dp (19,9±9,9 versus 36,5±6,8 pg/mL,  $P < 0,001$  para CE; 23,1±8,4 versus 44,1±17,1 pg/mL,  $P < 0,001$  para CT), um pequeno peptídeo liberado após a ativação plaquetária, que é uma medida da ativação de Nox2. As espécies reativas de oxigênio são geradas principalmente pela Nox2, a qual é um importante regulador da trombose associada à ativação plaquetária e, também, está associada a vários fatores de risco cardiovascular, como hipercolesterolemia e doenças metabólicas. Além disso, há aumento significativo na produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (7,4±3,4 versus 14,8±2,9 μmol/L,  $P < 0,001$  para CE; 7,6±4,5 versus 19,5±13,9 μmol/L,  $P < 0,001$  para CT), uma espécie de oxigênio não radical que permeia as membranas celulares sendo quimicamente estável e está associado a eventos cardiovasculares.

Os sistemas antioxidantes exercem um importante papel no bloqueio dos efeitos nocivos das espécies reativas de oxigênio. De acordo com o mesmo estudo, houve uma redução dos níveis de vitamina E após o uso de CE (4,27±1,30 versus 2,71±1,07 μmol/mmol,  $P < 0,001$  para CE; 3,95±1,62 versus 2,55±0,91 μmol/mmol,  $P < 0,001$  para CT), um excelente antioxidante não enzimático endógeno e também uma diminuição na HBA (54,5±18,4% versus 37,3±7,6%,  $P < 0,001$  para CE; 54,1±17,1% versus 25,3±13,0%,  $P < 0,001$  para CT), que é uma medida de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> neutralizada por enzimas celulares (capacidade de desintoxicação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Essa regulação negativa do sistema antioxidante está associada a um risco cardiovascular aumentado. Ademais, na avaliação plaquetária, a vaporização de CE causou um aumento significativo nos níveis de sCD40L (3,20±1,16 versus 4,25±2,12 ng/mL,  $P = 0,047$  para CE; 3,10±1,22 versus 5,26±1,97 ng/mL,  $P < 0,001$  para CT) e P-selectina solúvel (6,45±1,07 versus 7,97±1,65 ng/mL,  $P < 0,001$  para CE; 6,76±1,28 versus 11,58±3,56 ng/mL,  $P < 0,001$  para CT), que são marcadores de ativação plaquetária (Biondi-Zocca *et al.*, 2019).

Em relação ao impacto na disfunção endotelial, os autores observaram um aumento na pressão arterial sistólica (121,7±6,5 versus 130,6±6,5 mm Hg,  $P < 0,001$  para CE; 121,5±8,3 versus 132,4±6,2 mm Hg,  $P < 0,001$  para CT), pressão arterial diastólica (72,2±4,4 versus 78,0±4,8 mm Hg,  $P < 0,01$  para CE; 73,3±4,8 versus 80,2±5,2 mm Hg,  $P < 0,01$  para CT) e pressão arterial média (88,7±3,6 versus 95,5±3,6 mm Hg,  $P < 0,001$  para CE; 89,4±4,7 versus 97,6±3,4 mm Hg,  $P < 0,001$  para CT) (Biondi-Zocca *et al.*, 2019).

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Antoniewicz *et al.* (2019), o qual observou indivíduos após a inalação de 30 baforadas de aerossol de cigarro eletrônico (ACE) com e sem nicotina, encontrando um aumento agudo significativo na pressão arterial sistólica (aproximadamente 10mmHg com nicotina e 5mmHg sem nicotina) e na pressão arterial diastólica (aproximadamente 8mmHg com nicotina e 4mmHg sem nicotina), que permaneceram elevadas por 10 e 30 minutos, respectivamente. Neste estudo, a frequência cardíaca (FC) e velocidade da onda de pulso (VOP) também aumentaram após a exposição ao aerossol de cigarro eletrônico com nicotina, aproximadamente 6 bpm e 0,6m/s respectivamente, e permaneceram elevados por 20 min em comparação ao ACE sem nicotina.

Ainda sobre os efeitos agudos do uso de cigarro eletrônico, segundo Lyytinen *et al.* (2023), que investigou os efeitos da inalação de uma baforada de ACE durante 30 minutos, obteve-se um impacto na macro e microvasculatura em termos de aumento significativo da frequência cardíaca, elevação da pressão arterial sistólica (PAS) e redução da vasodilatação independente do endotélio. A frequência cardíaca aumentou significativamente 30 minutos após a exposição ao aerossol do CE (+ 7,00 bpm;  $p = < 0,001$ ) e ainda estava alterada 60 minutos após a exposição completa (+ 5,00 bpm;  $p = < 0,001$ ). A pressão arterial sistólica foi significativamente elevada 30 minutos após a exposição do CE em comparação com o valor basal (+ 9,25 mmHg;  $p = 0,067$ ).

Em concordância com os achados anteriores, o estudo de Gonzalez *et al.* (2021), o qual contou com 15 participantes jovens saudáveis não fumantes, analisou que a vaporização de cigarro eletrônico com nicotina leva a uma resposta da pressão arterial marcada e sustentada, aumentando em 8 mmHg a pressão arterial média e em 5 bpm a frequência cardíaca. Além disso,

os autores analisaram, também, a inibição da atividade nervosa simpática muscular, a qual resultou em uma redução de aproximadamente 4 rajadas/minuto.

O efeito do tabagismo na atividade nervosa simpática e na pressão arterial também foi objeto de análise de Dimitriadis *et al.* (2022), que realizou um estudo controlado e randomizado com 12 homens saudáveis habitualmente fumantes de cigarro convencional. Foram obtidos dados no início e depois aos 5 e 30 minutos, que mostraram um aumento, respectivamente, de 6 e 10 mmHg na pressão arterial média comparado com o valor basal. Em relação a frequência cardíaca, houve um aumento de 5 e 9 bpm do valor basal, respectivamente. Os valores para a sessão com tabaco convencional também aumentaram, sendo 6 e 8 mmHg para pressão arterial média, e 8 e 12 bpm, nos minutos 5 e 30, respectivamente. Tal aumento dos parâmetros é atribuído à ação da nicotina, já que observa-se o mesmo efeito desfavorável, com valores diferentes, em cigarro eletrônico e cigarro tradicional.

Ao avaliar a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e atividade nervosa simpática da pele (ANSS) durante o mesmo período, os autores observaram que a sessão com o cigarro tradicional mostrou uma ANSM mais baixa (6 e 6 rajadas/minutos), enquanto uma ANSS aumentou (9 e 10 rajadas/minuto). No cenário de cigarro eletrônico, houve diminuição da ANSM (8 e 8 rajadas/minuto) e aumento na ANSS (7 e 9 rajadas/minuto), em comparação com o valor basal (Dimitriadis *et al.*, 2022).

Os autores concluem que o cigarro eletrônico tem efeito excitatório simpático, similar aos efeitos provocados por cigarro tradicional. Isso, deve-se ao dispositivo eletrônico possuir atuação a nível central, levando a um aumento na atividade nervosa simpática para os vasos sanguíneos, pele e coração. A resposta hemodinâmica sistêmica do fumo do cigarro tradicional também foi vista com o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca. Destaca-se que indivíduos que utilizam os dispositivos há mais tempo podem aumentar significativamente a absorção de nicotina devido a duração da tragada ser maior do que em pessoas não fumantes. Assim, alerta-se para o aumento do risco de eventos cardiovasculares com a cronicidade dos efeitos desfavoráveis do uso de cigarro eletrônico (Dimitriadis *et al.*, 2022).

Da mesma forma, Ali *et al.* (2023) demonstrou que o uso contínuo de cigarro eletrônico induz uma ativação e a predominância do sistema nervoso simpático pela liberação em excesso de adrenalina e noradrenalina, causando um aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e espasmo coronário, o que demonstra um efeito cardiotoxico ao coração com risco aumentado para insuficiência cardíaca e coronariana, principalmente em pacientes com sistema cardiovascular já comprometido.

A exposição ao cigarro eletrônico também foi associada à vasoconstrição periférica e alteração da perfusão da pele, demonstrada pela redução da temperatura da pele do antebraço e dos dedos, observada no estudo de Lyytinen *et al.* (2023). A temperatura da pele dos dedos diminuiu consideravelmente 30 minutos após a exposição ao aerossol do CE (- 3,6 °C;  $p = <0,001$ ) e a temperatura da pele do antebraço teve uma redução menos considerável (- 0,8 °C;  $p = <0,861$ ).

De acordo com os autores, um mecanismo potencial para o aerossol do CE induzir os efeitos demonstrados é através da liberação de catecolaminas, que ativam as plaquetas através da ligação aos receptores alfa-2 adrenérgicos e o sistema nervoso simpático. Um breve aumento de neurotransmissores como norepinefrina e epinefrina endógenas, causado pelo uso de nicotina e outros constituintes do CE, como compostos orgânicos voláteis, etanol e partículas ultrafinas, que foram previamente sugeridas para aumentar a atividade simpática, podem explicar o aumento temporário da trombogenicidade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e redução da temperatura da pele (Lyytinen *et al.*, 2023).

Ademais, segundo o estudo, a exposição ao CE levou a uma diminuição significativa da reatividade microvascular mediada por nitroprussiato de sódio em comparação com os valores basais. Isso, indica redução da capacidade de vasodilatação pelas células musculares lisas, a qual poderia ser explicada pela redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) que reage

com os radicais livres, uma vez que a exposição à nicotina está associada ao aumento do estresse oxidativo e às espécies reativas de oxigênio (Lyytinen *et al.*, 2023).

Em controvérsia com o exposto, de acordo com Wasfi *et al.* (2022), o qual comparou estudos entre usuários de cigarros eletrônicos com não fumantes, não encontraram diferenças estatísticas com significado para saúde cardiovascular (doenças cardiovasculares, pressão arterial, biomarcadores do metabolismo lipídico e função cardiovascular), inflamação respiratória, resposta imunológica, função pulmonar e sintomas respiratórios. Destaca-se que o tempo curto de exposição ao uso pode ser um fator limitante para a análise. No entanto, os autores relataram que houve pequenas diferenças nos resultados, sendo que utilizadores de cigarros eletrônicos apresentaram piores respostas do que não fumantes, mas melhores resultados do que fumantes.

No sistema imune, a toxicidade promovida pelos cigarros eletrônicos atua de forma que alterações no fenótipo de macrófagos, neutrófilos, células epiteliais e virulência de patógenos sugerem que o uso desses dispositivos afeta diretamente o sistema imunológico, reduzindo a resposta durante desafios infecciosos.

A exposição ao vapor de cigarro eletrônico foi associada ao aumento da virulência e do potencial inflamatório de patógenos comuns envolvidos em infecções respiratórias como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Essa associação gera uma preocupação em relação ao uso de cigarro eletrônico em pessoas mais vulneráveis às infecções, como pacientes com DPOC (Bravo-Gutiérrez *et al.*, 2021). Em concordância, Thirió-Romero *et al.* (2021), em um estudo in vivo com modelos de camundongos expostos ao cigarro eletrônico, mostrou comprometimento da depuração bacteriana e da influenza A, aumento nos títulos virais pulmonares e efeitos deletérios na morbidade e mortalidade.

Os produtos químicos bioativos no vapor do cigarro eletrônico podem afetar bactérias patogênicas na microflora nasofaríngea, o que pode ter implicações na fisiopatologia das infecções respiratórias (Bagale & Kulkarni, 2022). Ademais, Tzortzi *et al.* (2020) relata casos em que a vaporização alterou genes da mucosa nasal em direção a supressão imunológica, homeostase lipídica pulmonar e alterações na imunidade, possivelmente através da nicotina, propilenoglicol (PG) e glicerina vegetal (GV).

Em relação à virulência, os biofilmes são compostos de células microbianas ligadas por uma matriz extracelular, que forma uma barreira protetora a qual impede a penetração de células imunológicas e antibióticos e, dessa forma, facilita eventos de transferência horizontal de genes que podem aumentar a virulência de patógenos humanos, promovendo a sobrevivência e o crescimento. De acordo com Bagale & Kulkarni (2022), a exposição in vitro de 18 a 24 horas ao vapor do cigarro eletrônico aumenta significativamente a formação de biofilme por vários patógenos respiratórios como *MRSA*, *S. Aureus* e cepa de *S. Pneumoniae TIGR4*. Vale ressaltar que as alterações moleculares subjacentes ao aumento do biofilme de maneira dependente da dose parecem ser rápidas e hereditárias, pois a exposição por um curto período (1 a 2 h) seguido por uma lavagem para remover vestígios do cigarro eletrônico e uma transferência para meio de cultura simples, mostrou aumento da formação de biofilme (Bagale & Kulkarni, 2022).

Para colonizar e infectar um hospedeiro com sucesso, os patógenos devem sobreviver ao ataque imunológico. Além do aumento do biofilme, a exposição ao cigarro eletrônico também induz outras características de virulência que podem ajudar os patógenos a escapar de defesas imunológicas específicas. A pré-exposição aumentou a resistência de *MRSA USA300* ao peptídeo antimicrobiano (AMP) LL-37, tornando a superfície bacteriana carregada positivamente e aumentando a hidrofobicidade da superfície, porém não afetou a hidrofobicidade de *S. pneumoniae TIGR4*. Ademais, o estudo relatou que *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *H. influenzae* pré-expostos ao vapor do cigarro eletrônico induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células epiteliais respiratórias A549, o que proporciona uma vantagem de sobrevivência dentro do hospedeiro (Bagale & Kulkarni, 2022).

Segundo os autores, a exposição ao vapor do cigarro eletrônico induz a adesão de *S. aureus* e *P. gingivalis* às células e proteínas hospedeiras, induzindo a transcrição de genes que codificam adesinas de superfície específicas, enquanto a adesão de *S. pneumoniae* ou *P. aeruginosa* não é afetada pela exposição. Além disso, foi demonstrado que a exposição a produtos químicos tóxicos potentes dos cigarros eletrônicos induz a transcrição de vários genes envolvidos na resposta ao estresse, desintoxicação e sobrevivência bacteriana no caso de *P. gingivalis*, *S. aureus* e *S. Pneumoniae*. Uma comparação lado a lado dos efeitos da exposição de 2 horas à fumaça do cigarro tradicional e ao vapor do cigarro eletrônico no transcriptoma pneumocócico mostrou que ambos alteraram a expressão de genes envolvidos no metabolismo e na resposta ao estresse, embora a exposição ao cigarro eletrônico tenha alterado a expressão de um número maior de genes (982) do que cigarro convencional (264) (Bagale & Kulkarni, 2022).

O estudo trouxe, também, o resultado de um experimento in vivo onde patógenos foram primeiro pré-expostos in vitro ao cigarro eletrônico e depois inoculado nas narinas de ratos anestesiados e aspirado para os pulmões, o que resultou em pneumonia aguda. Camundongos infectados com *MRSA* apresentaram sobrevivência reduzida em 25% e carga bacteriana pulmonar 100 vezes maior no dia 4 pós-infecção, porém a pré-exposição não afetou a carga bacteriana respiratória com *S. pneumoniae TIGR4* (Bagale & Kulkarni, 2022).

Ainda sobre os efeitos imunológicos do uso de cigarro eletrônico, Wills *et al.* (2021) observou diminuição da viabilidade celular e aumento no estresse oxidativo, nas espécies reativas de oxigênio e nas citocinas inflamatórias IL-6 e IL-8. Foi relatado, também, que a exposição de macrófagos e vários tipos de bactérias ao extrato de aerossol de cigarro eletrônico proporcionou aumento da virulência bacteriana e potencial inflamatório, bem como diminuição da capacidade de matar bactérias. Além disso, houve redução da motilidade e da frequência de batimento dos cílios pulmonares, prejudicando assim um mecanismo essencial de defesa respiratória e afetando a suscetibilidade à infecção indiretamente.

Ademais, o estudo de Bravo-Gutiérrez *et al.* (2021), demonstrou danos nos pulmões humanos com aumento em amostras de plasma de biomarcadores de inflamação como IL-6, IL-8, IL-13, IFN $\gamma$ , MMP-9 e IL-1 $\beta$ . Teve aumento significativo, também, de biomarcadores para função vascular (ICAM-1) e degradação da matriz extracelular (desmosina) em usuários de cigarro eletrônico em comparação com indivíduos não usuários. A amostra de fluido do lavado bronco alveolar desses usuários apresentou aumento na contagem de macrófagos, linfócitos e citocinas pró-inflamatórias (IL8, IL13 e TNF- $\alpha$ ).

Apesar de não existir evidências disponíveis de que o uso de cigarros eletrônicos esteja associado a desfechos intermediários de câncer, há evidências de que produtos químicos presentes nesses dispositivos são capazes de causar danos ao DNA e mutagênese, com potenciais efeitos carcinogênicos.

Os níveis dos biomarcadores de exposição ao cigarro eletrônico revelaram que fumantes desse dispositivo têm uma exposição a produtos químicos considerados cancerígenos, como butadieno, acroleína, benzeno, toluídina, naftilamina e metilnitrosaminas, mesmo que menor em comparação com os usuários de cigarro convencional. Ademais, duas dessas substâncias tóxicas, acroleína e/ou benzeno, foram associadas com irritação do trato respiratório e hiperplasia da mucosa gastrointestinal (Akiyama *et al.*, 2020).

Segundo o estudo de Barufaldi *et al.* (2021), os cigarros eletrônicos contêm aditivos e solventes que podem formar compostos tóxicos e cancerígenos e liberar nanopartículas de metais tóxicos do dispositivo e do líquido durante o aquecimento. Além disso, foi observado na urina de usuários de cigarro eletrônico agentes cancerígenos sabidamente relacionados ao câncer de bexiga.

A intoxicação por nicotina foi raramente relatada em seres humanos, exceto em casos de trabalhadores de fábricas de cigarros. No entanto, com o surgimento dos dispositivos eletrônicos e diante de casos relatados de envenenamentos por nicotina, por ingestão ou injeção intravenosa do e-líquido, há novos fatores de risco trazendo uma nova perspectiva do metabolismo, biodisponibilidade e relação dose/efeito da nicotina. Há controvérsias sobre a quantidade de nicotina fatal, porém

o estudo de Tzortzi *et al.* (2020) relata que entre 0,5 a 1g seja uma dose oral letal. O e-líquido utilizado nos cigarros eletrônicos contém, entre os componentes, quantidades de nicotina e propilenoglicol (PG). Enquanto a intoxicação por nicotina pode acarretar a depressão do sistema nervoso central e insuficiência respiratória, tendo uma janela de 3 horas para intervenções médicas, a intoxicação por PG é capaz de causar acidose láctica com hiato aniônico elevado.

Convulsões é o termo utilizado para definir episódios de atividade cerebral anormal, que podem ocorrer por algumas causas como, por exemplo, epilepsia, hipoglicemia e intoxicações. Tzortzi *et al.* (2020), observaram relatos de convulsões induzidas pela nicotina absorvida da vaporização, por consequência das alterações que ocorrem no ritmo circadiano pelo propilenoglicol e glicerol, presentes nos constituintes do e-líquido. Além disso, segundo os autores pacientes com epilepsia devem ser informados sobre a possibilidade do efeito potencial nos níveis da medicação e aumento da frequência de crises convulsivas. Tal fato, alerta para o questionamento ativo aos pacientes sobre o hábito de uso do cigarro eletrônico, especialmente em momentos de alterações de medicamentos ou doses. Destaca-se, ainda, casos que relatam o aumento dos níveis de clozapina associando o efeito da nicotina nos níveis plasmáticos de medicamentos e suscitando preocupações para outras possíveis interações medicamentosas.

Ainda sobre o efeito citotóxico dos e-líquidos, os sabores doces, frutados e cítricos geram mais espécies reativas de oxigênio (ROS) e sua presença pode iniciar processos patológicos, estresse oxidativo, danos a biomoléculas e respostas pró-inflamatórias envolvidas em doenças relacionadas ao tabagismo (Bravo-Gutiérrez *et al.*, 2021). Ademais, o cigarro eletrônico pode ser utilizado para veicular nicotina e outras substâncias como cannabis, fentanil e outros psicoativos e misturas, tornando-se uma oportunidade para entrada em outras drogas viciantes (Tzortzi *et al.*, 2020).

O estudo realizado por Lyytinen *et al.* (2023) investigou os efeitos da inalação de uma baforada de aerossol do cigarro eletrônico durante 30 minutos (30 baforadas) na função plaquetária, coagulação e função microvascular em indivíduos saudáveis. Demonstrou-se que a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico estava associada ao aumento da trombogenicidade em termos de aumento da formação de trombos plaquetários e de trombos ricos em fibrina, possivelmente levando a um trombo mais firme, no sangue total sob condições de fluxo.

Além disso, Mobarrez *et al.* (2020) através de um estudo com 17 fumantes ocasionais saudáveis, que inalaram a mesma quantidade de baforadas pelo mesmo período de tempo, demonstrou que a inalação causou aumento de vesículas extracelulares (EVs) de origem plaquetária (início com 252,2EVs/ul versus 961,0 EVs/ul, após 4h) e endotelial (início com 19,9EVs/ul versus 48,0 EVs/ul, após 4h), sugerindo que não apenas as plaquetas, mas também o endotélio são ativados após a inalação de nicotina. Essas vesículas extracelulares são ligadas à membrana e liberadas na circulação após ativação celular ou apoptose. Tal aumento pode significar alterações vasculares subjacentes, as quais estão associadas a doenças vasculares, incluindo síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral.

Alguns instrumentos como biomarcadores, que são características mensuráveis no organismo e sinalizam algum efeito (regressão ou progressão), doença ou exposição, possibilitam identificar substância tóxica ou condição adversa antes que sejam evidenciados danos à saúde. Os biomarcadores de exposição e de efeito biológico ao uso de cigarro eletrônico foram alvo de estudo de Yukio & Neil (2021). De acordo com os autores, os principais biomarcadores de exposição (BOE) são monóxido de carbono, MHBMA, CEMA 3-HPMA, S-PMA, HMPMA, NEQ, NNAL e NNN. Todos os biomarcadores tiveram os níveis reduzidos em utilizadores de cigarros eletrônicos em comparação com os usuários de cigarro convencional. Além disso, sugeriram que usuários de dispositivos eletrônicos são expostos a menor quantidade e concentração de substâncias nocivas, explicado pela menor emissão de tóxicos. Acerca dos biomarcadores de efeito biológico (BOBE), os autores observaram alguns benefícios como redução dos níveis de tromboxano entre 10 a 30% e de glóbulos brancos entre 0 a 13% do valor basal, além da redução da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, PCR, contagem de neutrófilos, OxLDL, triglicerídeos, fibrinogênio, HgB, LDL e aumento de HDL, quando comparado com cigarro tradicional.

Ainda sobre as afecções que o uso de cigarro eletrônico pode causar, a revisão sistemática de Hod *et al.* (2022), a qual observou 10 estudos em humanos, dois in vivo e um in vitro, buscou avaliar a associação da obesidade e os efeitos do cigarro eletrônico. Os autores relataram que usuários frequentes de cigarros eletrônicos, que estão com sobrepeso e realizando restrição calórica para controle do peso, são mais propensos a usar cigarro eletrônico para controlar ou perder o peso corporal, sendo os sabores baunilha e café os mais associados para essa finalidade. Tal fato, pode estar relacionado à crença de que o uso do dispositivo eletrônico ajuda a manter o baixo peso.

Ademais, maiores preocupações com o peso foram relacionadas a uma maior frequência de uso de cigarros eletrônicos. Estudos in vivo demonstraram diminuição no peso corporal após a exposição ao cigarro eletrônico, mas o estudo in vitro não mostrou efeito significativo do cigarro eletrônico na diferenciação dos adipócitos. Foi relatado, também, uma maior circunferência da cintura, níveis mais elevados de triglicerídeos e de glicemia plasmática em jejum em usuários de cigarro eletrônico em comparação com quem nunca fez o seu uso. Dessa forma, conclui-se que o cigarro eletrônico está associado ao aumento das chances de síndrome metabólica (Hod *et al.*, 2022).

Quanto à comparação das características do cigarro convencional e do cigarro eletrônico, Yeongkwon *et al.* (2020) focou em observar detalhes da emissão de partículas por esses dispositivos, seus tamanhos, componentes, deposição, topografia e variáveis que influenciam nesse cenário (diluição, temperatura e umidade). Analisou-se que os diferentes sabores (morango, fruta do dragão, mentol, creme doce, creme bávaro, canela, chiclete e biscoito de graham), todos, exceto morango e fruta de dragão, diminuíram significativamente as concentrações do número de partículas em comparação com o líquido sem sabor. Além disso, alterações na elevação do nível de nicotina também resultaram na redução da concentração do número de partículas do cigarro eletrônico.

Os autores também analisaram a deposição das partículas do cigarro eletrônico nas regiões traqueobrônquica (TB) e broncoalveolar (BA). Observou-se que configurações de alta potência resultaram em uma deposição total de massa de partículas por baforada nas vias aéreas 3,3 a 7,3 vezes maior que a de baixa potência, e cerca de 7 a 31% das partículas dos dispositivos eletrônicos são depositadas nas regiões broncoalveolar, enquanto cerca de 50% ficam na região traqueobrônquica. Sabe-se que partículas menores tendem a depositar-se mais profundamente, no entanto, partículas geradas pelo cigarro eletrônico, as quais têm tamanho e massa menores que as de cigarro convencional, fazem uma fração de deposição mais alta para a região traqueobrônquica que para região pulmonar (Yeongkwon *et al.*, 2020).

Ainda sobre a comparação entre cigarro eletrônico e cigarro convencional, segundo Adriaens *et al.* (2018), a vaporização de cigarro eletrônico não resultou em alterações nos níveis de CO e mostrou uma redução no desejo de fumar em 26% após um período de abstinência. O cigarro eletrônico teve um resultado mais demorado em comparação com o cigarro convencional e o tabaco aquecido em relação aos sintomas de abstinência. Assim, sugeriu-se que a entrega de nicotina no sangue pode ser mais lenta ao utilizar um cigarro eletrônico quando comparada com os outros dispositivos.

A análise de Natalie *et al.* (2020), a qual recrutou 18 adultos fumantes para testar cinco diferentes sabores, mostrou que o sabor de cereja fornece os valores mais altos para a concentração máxima de nicotina no plasma (C<sub>max</sub>) e área sob a curva concentração plasmática em 10 minutos, enquanto o sabor de baunilha foi o valor mais baixo para as mesmas variáveis, sendo que a mediana da C<sub>max</sub> de entrega de nicotina do sabor cereja é 21,2 ng/ml, que não é muito diferente do valor obtido por cigarro convencional que é 29,2ng/ml. Com relação a área sob a curva concentração plasmática em 120 minutos, o valor mais alto foi para mentol, ao passo que o valor mais baixo encontrado foi para sabor de tabaco. A mediana do tempo para concentração máxima de nicotina no plasma foi de 10 minutos para cada sabor.

Para avaliar a topografia do sopro, os participantes realizaram tragadas controladas, dessa forma, a duração mais curta da tragada foi obtida pelo sabor de tabaco e a mais longa pelo sabor mentol, sendo que todos os sabores tiveram a duração da

tragada mais longa quando comparada com o cigarro convencional. No estudo em questão, mostrou que o sabor que proporcionou uma experiência mais satisfatória e agradável foi o mentol (Natalie *et al.*, 2020).

Além disso, demonstrou-se, em estudo in vivo com modelos de camundongos, que os não fumantes absorvem nicotina da exposição passiva à vaporização de cigarros eletrônicos comparável ao fumo passivo, levando a níveis séricos de cotinina, principal produto da degradação hepática da nicotina, que podem ser superiores aos níveis obtidos com cigarros convencionais (Thiri6n-Romero *et al.*, 2021).

Acerca dos fatores que influenciam o uso de nicotina obtida pelo cigarro eletr6nico, os fatores emocionais s6o considerados desencadeadores, sendo este um meio para lidar com estresse e estados de afeto negativos. O estudo de Irene *et al.* (2021), observou que ap6s a exposi6o a um fator estressor aumenta o n6mero de aquisi6o e tragadas de cigarros eletr6nicos.

Por fim, dentre outros efeitos causados pelo uso do cigarro eletr6nico, falhas t6cnicas e de seguran6a dos aparelhos e/ou baterias de cigarros eletr6nicos levaram a acidentes com les6es traum6ticas, qu6micas e t6rmicas. A maioria dos casos ocorreram por auto explos6o do dispositivo ou bateria resultando em les6es nas coxas e/ou m6os. A causa da explos6o foi associada 6s condi66es quentes e 6midas, al6m da presen6a de objetos met6licos (como chaves) no local em que guarda o dispositivo (Tzortzi *et al.*, 2020).

## 5. Conclus6o

A popularidade dos cigarros eletr6nicos tem crescido rapidamente, assim como sua acessibilidade, n6o s6o para uso terap6utico mas, tamb6m, para uso recreativo, principalmente para jovens e adultos. Apesar de existirem evid6ncias consistentes de que este dispositivo eletr6nico causa danos na sa6de de seus usu6rios, existem dados limitados dispon6veis que avaliam o impacto do uso prolongado.

No entanto, as evid6ncias dispon6veis s6o suficientemente significativas para que m6dicos, cientistas e autoridades pol6ticas considerem estes dispositivos um problema emergente de sa6de p6blica. 6 medida que o uso desses dispositivos se torna difundido, as consequ6ncias tornam-se um problema de sa6de p6blica cada vez mais importante, principalmente pelo fato de que a seguran6a do CE n6o foi cientificamente demonstrada e o risco potencial para a sa6de do usu6rio ainda permanece indeterminado. Esta 6 uma lacuna de conhecimento que deve ser resolvida, pois a compreens6o da seguran6a dos cigarros eletr6nicos, instruir6 as pol6ticas de sa6de p6blica e os regulamentos dos cigarros eletr6nicos, bem como as orienta66es que os m6dicos oferecem aos seus pacientes.

Dessa forma, ainda que diversos mecanismos fisiopatol6gicos e seus efeitos na sa6de tenham sido propostos, mais pesquisas e estudos, sobretudo longitudinais para a an6lise dos efeitos cr6nicos, s6o necess6rios para solidificar o conhecimento sobre as consequ6ncias dos cigarros eletr6nicos para a sa6de, al6m de vigil6ncia epidemiol6gica cont6nua e investiga6o para determinar os efeitos sociais e biol6gicos. Al6m disso, 6 preciso implementar na sociedade uma estrat6gia de pol6ticas p6blicas de preven6o, conscientiza6o e combate ao uso dos dispositivos, com o objetivo primordial de preservar a sa6de e o bem-estar da popula6o, embasando as interven66es em evid6ncias cient6ficas s6lidas.

Por conseguinte, sugere-se que os objetivos dos trabalhos futuros visem aprofundar sobre a concentra6o e o detalhamento dos componentes desses dispositivos, os quais dificultam a organiza6o de evid6ncias, al6m de elucidarem as consequ6ncias do impacto do uso prolongado, que atualmente s6o inconclusivos, visando alertar os seus malef6cios e, portanto, preservar a sa6de e o bem-estar da popula6o.

## Refer6ncias

Adriaens, K., Gucht, V. D. & Baeyens, F. (2018). IQOSTM vs. e-Cigarette vs. Tobacco Cigarette: A Direct Comparison of Short-Term Effects after Overnight-Abstinence. *Int J Environ Res Public Health*, 15(12), 2902. <https://doi.org/10.3390/ijerph15122902>.

- Akiyama, Y. & Sherwood, N. (2021). Systematic review of biomarker findings from clinical studies of electronic cigarettes and heated tobacco products. *Toxicol Rep*, 8, 282-294. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.01.014>.
- Antoniewicz, L., Brynedal, A., Hedman, L., Lundbäck, M. & Bosson, J. A. (2019). Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovasc Toxicol*, 19(5), 441-450. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09516-x>.
- Bagale, K. & Kulkarni, R. (2022). A Systematic Review of the Literature Examining the Effects of Cigarette Smoke and e-Cigarette Vapor on the Virulence of Human Pathogenic Bacteria. *Int J Environ Res Public Health*, 19(19), 12518. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912518>.
- Barufaldi, L. A., Guerra, R. L., Albuquerque, R. de C. R. de, Nascimento, A. do, Chança, R. D., Souza, M. C. de. & Almeida, L. M. de. (2021). Risco de iniciação ao tabagismo com o uso de cigarros eletrônicos: revisão sistemática e meta-análise. *Ciência & Saúde Coletiva*, 26(12), 6089-6103. <https://doi.org/10.1590/1413-812320212612.35032020>.
- Bertoni, N., et al. (2023). Prevalence of electronic nicotine delivery systems and waterpipe use in Brazil: where are we going? *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 24, suppl 2. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210007.supl.2>.
- Biondi-Zoccai, G., Sciarretta, S., Bullen, C., Nocella, C., Violi, F., Loffredo, L., Pignatelli, P., Perri, L., Peruzzi, M., Marullo, A. G. M., De Falco, E., Chimenti, I., Cammisotto, V., Valenti, V., Coluzzi, F., Cavarretta, E., Carrizzo, A., Prati, F., Carnevale, R., & Frati, G. (2019). Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *Journal of the American Heart Association*, 8(6), e010455. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010455>.
- Bravo-Gutiérrez, O. A., Falfán-Valencia, R., Ramírez-Venegas, A., Sansores, R. H., Ponciano-Rodríguez, G. & Pérez-Rubio, G. (2021). Lung Damage Caused by Heated Tobacco Products and Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(8), 4079. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084079>.
- Cahn, Z., & Siegel, M. (2011). Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy*, 32(1), 16-31. <https://doi.org/10.1057/jphp.2010.41>.
- Cecilio, H., & Oliveira, D. C. (2017). Modelos de revisão integrativa: discussão na pesquisa em Enfermagem. *Ciaiq*, 2, 764-772.
- Chaffee, B. W., Barrington-Trimis, J., Liu, F., Wu, R., McConnell, R., Krishnan-Sarin, S., Leventhal, A. M. & Kong, G. (2021). E-cigarette use and adverse respiratory symptoms among adolescents and Young adults in the United States. *Preventive Medicine*, 153, 106766. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106766>.
- Dimitriadis, K., Narkiewicz, K., Leontsinis, I., Konstantinidis, D., Mihás, C., Andrikou, I., Thomopoulos, C., Tousoulis, D. & Tsioufis, K. (2022). Acute Effects of Electronic and Tobacco Cigarette Smoking on Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure in Humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6), 3237. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063237>.
- Etter, J. F. & Eissenberg, T. (2015). Níveis de dependência em usuários de cigarros eletrônicos, gomas de nicotina e cigarros de tabaco. *Dependência de álcool e drogas*, 147, 68. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.007>.
- Giovacchini, C. X., Crotty Alexander, L. E. & Que, L. G. (2022). Electronic Cigarettes: A Pro-Con Review of the Current Literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 10(11), 2843-2851. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.009>.
- Goniewicz, M. L., Knysak, J., Gawron, M., et al. (2014). Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco Control*, 23, 133-139.
- Gonzalez, J. E. & Cooke, W. H. (2021). Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheral sympathetic activity in young nonsmokers. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 320(1), H248-H255. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00448.2020>.
- Hod, R., Mohd Nor, N. H. & Maniam, S. (2022). Systematic review on e-cigarette and its effects on weight gain and adipocytes. *PLOS ONE*, 17(7), e0270818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270818>.
- Honeycutt, L., Hueme, K., Miller, A., Wennberg, E., Filion, K. B., Grad, R., Gershon, A. S., Ells, C., Gore, G., Benedetti, A., Thombs, B., & Eisenberg, M. J. (2022). A systematic review of the effects of e-cigarette use on lung function. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 32(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41533-022-00311-w>.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2016). *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*. Rio de Janeiro: INCA.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2015). *Convenção-Quadro para Controle do Tabaco: texto oficial*. Coordenação de elaboração Tânia Maria Cavalcante. 2. reimpr. Rio de Janeiro: INCA.
- Kosmider, L., Sobczak, A., Fik, M., Knysak, J., Zaciera, M., Kurek, J., & Goniewicz, M. L. (2014). Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res*, 16(10), 1319-1326. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu078>.
- Li, X., Zhang, Y., Zhang, R., Chen, F., Shao, L. & Zhang, L. (2022). Association Between E-Cigarettes and Asthma in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 62(6), 953-960. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.01.015>.
- Lyytinen, G., Brynedal, A., Anesäter, E., Antoniewicz, L., Blomberg, A., Wallén, H., Bosson, J. A., Hedman, L., Mobarrez, F., Tehrani, S., Lundbäck, M. (2023). Electronic Cigarette Vaping with Nicotine Causes Increased Thrombogenicity and Impaired Microvascular Function in Healthy Volunteers: A Randomised Clinical Trial. *Cardiovascular Toxicology*, 23(7-8), 255-264. <https://doi.org/10.1007/s12012-023-09802-9>.
- Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2009). Resolução de Diretoria Colegiada no. 46, de 28 de agosto de 2009. *Diário Oficial da União*, 29 de agosto de 2009, Seção 1, p. 45.

- Mobarrez, F., Antoniewicz, L., Hedman, L., Bosson, J. A., & Lundbäck, M. (2020). Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet-derived extracellular vesicles in healthy volunteers. *Atherosclerosis*, 301, 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.010>.
- Nyilas, S., Bauman, G., Kortjen, I., Pusterla, O., Singer, F., Ith, M., Groen, C., Schoeni, A., Heverhagen, J. T., Christe, A., Rodondi, N., Bieri, O., Geiser, T., Auer, R., Funke-Chambour, M., & Ebner, L. (2022). MRI shows lung perfusion changes after vaping and smoking. *Radiology*, 304(1), 195-204. <https://doi.org/10.1148/radiol.211327>.
- Pericot-Valverde, I., Heo, M., Litwin, A. H., Niu, J., & Gaalema, D. E. (2021). Modeling the effect of stress on vaping behavior among young adults: A randomized crossover pilot study. *Drug and Alcohol Dependence*, 225, 108798. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108798>.
- Rahman, A., Alqaisi, S., Alzakhari, R., & Saith, S. (2023). Characterization and summarization of the impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*, 15(5), e39528. <https://doi.org/10.7759/cureus.39528>.
- Silva Machado Barradas, A., Oliveira Soares, T., Branco Marinho, A., Sousa dos Santos, R. G., & Izidia Araújo da Silva, L. (2021). Os Riscos Do Uso Do Cigarro eletrônico Entre Os Jovens. *Global Clinical Research Journal*, 1(1), e8. <https://doi.org/10.5935/2763-8847.20210008>.
- Silva, S. T. da, Martins, M. C., Faria, F. R. de & Cotta, R. M. M. (2014). Combate ao Tabagismo no Brasil: a importância estratégica das ações governamentais. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(2), 539-552. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014192.19802012>.
- Son, Y., Mainelis, G., Delnevo, C., Wackowski, O. A., Schwander, S. & Meng, Q. (2020). Investigating E-Cigarette Particle Emissions and Human Airway Depositions under Various E-Cigarette-Use Conditions. *Chemical Research in Toxicology*, 33(2), 343-352. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00243>
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102-106.
- Thirión-Romero, I., Pérez-Padilla, R., Zabert, G., & Barrientos-Gutiérrez, I. (2019). Respiratory Impact of Electronic Cigarettes and Low-Risk Tobacco. *Revista de investigación clínica*, 71(1), 17-27. <https://doi.org/10.24875/ric.18002616>.
- Tzortzi, A., Kapetanstratiki, M., Evangelopoulou, V. & Beghrakis, P. (2020). A systematic literature review of e-cigarette-related illness and injury: Not just for the Respiriologist. *International Journal of Environmental. Research and Public Health*, 17(7), 2248. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072248>.
- Vital Strategies Brasil... [et al.]. (2023). *Inquérito telefônico de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis em tempos de pandemia – Covitel 2: relatório final*. São Paulo, SP: Vital Strategies: Umame.
- Voos, N., Smith, D., Kaiser, L., Mahoney, M. C., Bradizza, C. M., Kozlowski, L. T., Benowitz, N. L., O'Connor, R. J., & Goniewicz, M. L. (2020). Effect of e-cigarette flavors on nicotine delivery and puffing topography: Results from a randomized clinical trial of daily smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 237(2), 491-502. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05386-x>.
- 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>.
- Wills, T. A., Soneji, S. S., Choi, K., Jaspers, I., & Tam, E. K. (2021). E-cigarette use and respiratory disorders: An integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. *European Respiratory Journal*, 57(1), 1901815. <https://doi.org/10.1183/13993003.01815-2019>.
- World Health Organization. (2011). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011. [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/en/).
- Yan, R., Chen, X L, Xu, Y M. et al. (2021). Efeitos epimutacionais do cigarro eletrônico. *Environ Sci Pollut Res*, 28(14), 17044-17067. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12985-9>.