

CIGARROS ELETRÔNICOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS HISTOPATOLÓGICAS RELACIONADAS À DOENÇAS PULMONARES

Alisson Costa de Araújo¹
Isabelle Canuto Rabelo Barbosa¹
Amanda Lídia Dantas Targino¹
Maria Clara Medeiros Araújo¹
Paulo Vinícius de Souza Reinaldo¹
Renato Silva Medeiros de Araújo¹
Sisenando Soares de Queiroz¹
Michelline do Vale Maciel²
João Firmino Rodrigues Neto²

ARAÚJO, A. C. de; BARBOSA, I. C. R.; TARGIN, A. L. D.; ARAÚJO, M. C. M.; REINALDO, P. V. de S.; ARAÚJO, R. S. M. de; QUEIROZ, S. S. de; MACIEL, M. do V.; RODRIGUES NETO, J. F. Cigarros eletrônicos e suas consequências histopatológicas relacionadas à doenças pulmonares. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, Umuarama, v. 26, n. 1, p. 75-87, jan./abr. 2022.

RESUMO: O cigarro eletrônico surgiu como uma tentativa para minimizar a dependência ao uso de tabaco, entretanto, engloba controvérsias e dúvidas acerca das reais implicações para o organismo humano. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura a fim de relacionar o uso de cigarro eletrônico com suas consequências para os humanos. Os estudos analisados relatam experimentos *in vitro* e *in vivo* em camundongos, demonstrando menor concentração de poluentes e nocividades no cigarro eletrônico comparado ao convencional, porém, seu potencial efeito maléfico está relacionado à composição do e-líquido, à maneira do uso e à variedade de aromas presentes nos produtos. Além disso, foram verificadas lesões celulares, hiperreatividade das vias aéreas, liberação de citocinas – IL-8, IL-10 e TNF, redução da ação antimicrobiana de queratinócitos e potencial apoptose nas células alveolares. Foi observado também um aumento em até cinco vezes da concentração de carboxihemoglobina em comparação ao cigarro comum e um aumento na auto renovação de células de adenocarcinoma pulmonar de células não pequenas, devido à expressão de SOX2. Observa-se também que em casos de DPOC, o cigarro eletrônico não apresenta agravamentos na fisiologia respiratória, contrapondo outras ocorrências como asma, pneumonia, câncer de pulmão e doenças infecciosas que podem ser ocasionadas ou exacerbadas pelo seu uso. Contudo, pelo curto prazo de observação de seus efeitos, não é possível determinar com precisão a segurança dos cigarros eletrônicos, dessa forma, faz-se necessário que mais pesquisas longitudinais sejam desenvolvidas, auxiliando, assim, na construção de evidências sobre a segurança dos cigarros eletrônicos e na regulamentação futura do produto.

PALAVRAS-CHAVE: Sistemas eletrônicos de liberação de nicotina. Vapor do cigarro eletrônico. Vaping. Tabagismo. Pneumopatias. Lesão pulmonar.

E-CIGARETTES AND HISTOPATHOLOGICAL CONSEQUENCES RELATED TO LUNG DISEASES

ABSTRACT: Electronic cigarettes emerged as an attempt to minimize tobacco dependence. However, its use is surrounded by controversies and doubts about the real implications for the human organism. Therefore, this study aims at performing a review of the most recent literature to correlate the use of e-cigarettes with their consequences for the human body. The analyzed studies relate *in vitro* and *in vivo* experiments on mice, demonstrating lower concentration of pollutants and harmfulness in the electronic cigarette than in conventional cigarettes. However, its potential harmful effect is related to the composition of the e-liquid, in its use and in the variety of aromas in the products. In addition, cellular lesions, airway hyperreactivity, release of IL-8, IL-10 and TNF cytokines could be observed, as well as reduced keratinocyte antimicrobial action and potential apoptosis in alveolar cells. An increase of up to five-fold the concentration of carboxyhemoglobin in comparison to ordinary cigarettes and an increase in self-renewal of non-small pulmonary adenocarcinoma cells due to the expression of SOX2 have also been related. It could also be observed that in COPD cases, e-cigarettes do not present worsening in respiratory physiology, which contrasts with other occurrences such as asthma, pneumonia, lung cancer, and infectious diseases that can be caused or exacerbated by its use. However, due to the short term of observation of the effects, the safety of e-cigarettes could not be accurately determined, thus, the need for further longitudinal research is necessary, which could be used to help build evidence about the safety of e-cigarettes and also to create future regulation of the product.

KEYWORDS: Electronic Nicotine Delivery Systems. E-Cigarette Vapor. Vaping. Tobacco Use Disorder. Lung Diseases. Lung

DOI: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i1.2022.8215>

¹Discente curso medicina, Escola Multicampi de Ciências Médicas do RN, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Caicó, RN.

²Docente Escola Multicampi de Ciências Médicas do RN, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Caicó, RN. Escola Multicampi de Ciências Médicas do RN. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Caicó, RN, 59300-000. joao_rneto@yahoo.com.br

Injury.

Introdução

O ato de fumar perpassa por questões psicológicas, neurobiológicas e sociais, em um complexo tripé que condiciona padrões de comportamento do vício, dificultando sua interrupção e se sobrepondo aos impactos na saúde dos indivíduos. Associado a isso, a disseminação da cultura do tabagismo pelo cinema e pela indústria da propaganda, no século XX, inseriu a utilização do cigarro em uma perspectiva de epidemia global, resultando, um século depois, em mais de um bilhão de fumantes no mundo, com impactos em diversos setores da vida dos indivíduos, incluindo problemas nos ambientes de trabalho e pessoais (MARTINS, 2016; VENDRAMETTO *et al.*, 2009).

O uso do cigarro convencional decorre da queima do tabaco, que além da presença de nicotina, libera em sua fumaça uma mistura de gases, vapores, partículas líquidas e micropartículas. Esses subprodutos da combustão induzem respostas biológicas adversas que levam ao desenvolvimento de doenças crônicas, como câncer de pulmão, doenças cardíacas e doenças pulmonares obstrutivas crônicas, estando esses sintomas respiratórios presentes em indivíduos com graus variados de dependências (DOLL; HILL, 1950; MANZANO *et al.*, 2009). A partir desse entendimento, buscaram-se, nos últimos anos, alternativas que pudessem promover a interrupção do uso do cigarro convencional e a redução substancial dos riscos de comprometimento à saúde. Diante de tal perspectiva e visando suprir tais objetivos, surge o cigarro eletrônico (e-cig).

Sistema eletrônico de entrega de nicotina, cigarro eletrônico, vape ou e-cigarette foi desenvolvido com o intuito de ser uma alternativa mais segura em comparação ao cigarro tradicional, sendo composto por três componentes: um elemento de aquecimento alimentado por bateria, um cartucho (substituível) ou tanque (recarregável) contendo uma solução feita de propilenoglicol, glicerina, nicotina, água e aromas, conhecida como e-líquido, e um atomizador que vaporiza a solução quando aquecida (HIEMSTRA; BALS, 2016). Por ter um sistema baseado na vaporização do tabaco ao invés da queima e por controlar as quantidades de nicotina e outras substâncias, é visto como potencial minimizador de doenças e como um forte aliado no processo de desintoxicação. Entretanto, ainda são considerados novos e seus reais impactos para a saúde ainda não foram totalmente esclarecidos (HIEMSTRA; BALS, 2016).

Um número crescente de estudos sugere que os produtos do cigarro eletrônico podem ter um risco potencial menor que os produtos originados da queima do tabaco (BEAGLEHOLE *et al.*, 2019; COMMITTEE ON INFORMING THE SELECTION OF HEALTH INDICATORS FOR HEALTHY PEOPLE 2030 *et al.*, 2020; NUTT *et al.*, 2014), porém, um surto de lesão pulmonar associado ao uso do vaping nos Estados Unidos vem alterando tal perspectiva. Segundo dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças

(CDC), no fim de novembro de 2019, 2.290 casos de lesão pulmonar associados ao uso de produtos de cigarro eletrônico foram relatados e 47 mortes foram confirmadas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020).

Diante desse novo cenário, experimentos e estudos vêm sendo desenvolvidos com o intuito de compreender melhor as repercussões biológicas dos cigarros eletrônicos. Mediante metodologias de pesquisa *in vivo* e *in vitro*, têm-se observado as características histopatológicas resultantes da exposição aos cigarros eletrônicos e, assim, identificadas as repercussões dos aromatizantes, da nicotina e de outras substâncias que compõem o e-líquido, mesmo que em menores níveis (CHUN *et al.*, 2017; ST. HELEN; EATON, 2018).

Embora a contribuição do tabagismo para a progressão de doenças pulmonares seja bem descrita (ALBANDAR *et al.*, 2000; BROWN *et al.*, 1996; JAVED *et al.*, 2017; REIDEL *et al.*, 2018), não há, atualmente, informações assertivas disponíveis sobre os potenciais riscos dos cigarros eletrônicos para a saúde e para o desenvolvimento dessas lesões. Diante disso, o presente estudo objetivou realizar uma revisão da literatura relacionando o uso de cigarro eletrônico e suas consequências ao organismo humano.

Desenvolvimento

Cigarros eletrônicos: Uma alternativa não convencional

Inicialmente, os cigarros eletrônicos foram vistos como alternativas ao cigarro comum no que tange ao vício em nicotina, principalmente pela capacidade de controlar os níveis nicotínicos das emissões gasosas a partir desses aparelhos (BALDASSARRI *et al.*, 2018).

A ideia de que o cigarro eletrônico é uma ferramenta capaz de reduzir o consumo de cigarro comum e de superar o vício em tabaco é defendida por diversos estudos, entre eles, um realizado na Nova Zelândia (CAMENGA; TINDLE, 2018). Camenga e Tindle (2018) sugerem em seu trabalho que o cigarro eletrônico é mais eficiente que os adesivos de nicotina e que placebos na taxa de abstinência. Somando-se a isso, Azzopardi *et al.* (2016) analisaram o efeito citotóxico do tabaco e do vapor do e-cig, concluindo que o aerossol do e-cigarette era 94% menos citotóxico do que a fumaça do cigarro convencional. Contudo, vale salientar que esses resultados são originados de um estudo que utilizou uma exposição aguda *in vitro*, uma vez que não existem dados acerca da exposição crônica (AZZOPARDI *et al.*, 2016).

Outros trabalhos mostraram que substâncias tóxicas são encontradas em menor nível na urina dos usuários exclusivos de e-cig em comparação com os fumantes (HECHT *et al.*, 2015) e que fumantes que passam a usar o e-cig têm os níveis tóxicos de monóxido de carbono exalado normalizados (FARSALINOS; POLOSA, 2014).

A partir de estudos que tratam da dependência à nicotina por jovens e adultos usuários de cigarros eletrônicos,

têm-se observado, no entanto, que estes são tão capazes de saturar os receptores nicotínicos do cérebro quanto os cigarros convencionais (BALDASSARRI *et al.*, 2018). Além disso, há evidências que apontam que os cigarros eletrônicos com maiores concentrações de nicotina aumentam a frequência e a intensidade do tabagismo (GOLDENSON *et al.*, 2017), dessa forma, descredibilizando o argumento inicial de redução da dependência.

Outro ponto que merece destaque é o fato de que entre as substâncias vaporizadas pode haver partículas ultrafinas, substâncias orgânicas voláteis e metais pesados, como níquel, estanho e chumbo, as quais não são inertes e, portanto, são capazes de exercer danos às vias aéreas e a outros tecidos (GONIEWICZ *et al.*, 2014). Assim, independentemente da presença ou não de nicotina, a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico apresenta riscos e pode resultar em toxicidade pulmonar (FERKOL *et al.*, 2018).

A problemática que gira em torno desse quadro é a imprevisibilidade e variabilidade da regulação do conteúdo desses cigarros em todo o mundo. Enquanto há países com regulação quanto à segurança infantil, publicidade, patrocínio, ingredientes, sabores, rotulagem de advertências de saúde e concentrações de nicotina, como é o caso de Portugal, Alemanha, Finlândia e Holanda (KENNEDY *et al.*, 2017), no Brasil, desde 2009, a comercialização e propaganda desses produtos tornou-se ilegal, por determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009). Tal regulação torna-se imperativa ao passo que estudos analisam a composição de diferentes cartuchos com sabor, com e sem nicotina, e demonstram que os processos de controle de qualidade para fabricação desses produtos podem ser inconsistentes, de forma que alguns produtos rotulados como “isentos de nicotina”, na verdade, a continham (CHUN *et al.*, 2017). Dessa maneira, o consumidor não tem certeza da constituição do produto que está usando e do impacto à saúde que representa o uso do cigarro eletrônico.

Nessa perspectiva, aconteceu em 2014 o Fórum das Sociedades Respiratórias Internacionais, momento no qual foram levantadas discussões acerca dos cigarros eletrônicos e delineadas recomendações sobre regulação, publicidade, uso, riscos e benefícios (SCHRAUFNAGEL *et al.*, 2014). Entre as orientações, constava a restrição ou proibição dos e-cig pelo menos até que mais informações sobre sua segurança estivessem disponíveis (SCHRAUFNAGEL *et al.*, 2014). Na ausência de uma proibição, foi recomendado que os dispositivos fossem regulamentados como medicamentos, caso contrário, deverão seguir as regulamentações dos demais produtos de tabaco (SCHRAUFNAGEL *et al.*, 2014). Isso inclui desde a proibição de toda publicidade, promoção e patrocínio, até a proibição de seu uso em locais públicos, locais de trabalho e transporte público (SCHRAUFNAGEL *et al.*, 2014).

Substituição do vício

Muitos dos pacientes com carcinoma querem parar de fumar, mas não conseguem obter sucesso, encontrando nos cigarros eletrônicos uma alternativa de melhoria de qualidade

de vida, uma vez que a nicotina aerossolizada supriria a falta do tabaco, mas sem expor o paciente ao contato com inúmeras substâncias potencialmente cancerígenas, agravando a situação clínica do indivíduo. Outro ponto forte aliado à escolha do cigarro eletrônico é o fato dele conseguir mimetizar o costumeiro hábito dos fumantes de levar o cigarro à boca para inalar a fumaça, servindo como importante aliado à substituição do tabaco fumado pelos cigarros eletrônicos (ZBOROVSKAYA, 2017).

Um estudo feito por Borderud *et al.* (2014), evidenciou que houve aumento de 10,6% em 2013 para 38,5% em 2014 na quantidade de pacientes que tinham câncer e que experimentaram cigarros eletrônicos como alternativa para parar de fumar, sendo notório o crescente uso dos cigarros eletrônicos com esse intuito nesse público, apesar dos autores afirmarem que o seu uso não se configura como método eficaz de cessação do tabagismo.

Outro estudo realizado com pacientes fumantes, asmáticos, concluiu que o cigarro eletrônico reduz substancialmente a quantidade de cigarros consumidos por dia e, conseqüentemente, previne as crises de asma (POLOSA *et al.*, 2016a). Em se tratando de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), foi realizado um estudo de coorte que acompanhou por 36 meses, grupos de pacientes que tinham DPOC e utilizavam cigarros eletrônicos, percebendo-se que a exacerbação da DPOC foi reduzida pela metade nos pacientes que reduziram o hábito de fumar em virtude do uso do e-cig, apesar de não haver alteração na função pulmonar (POLOSA *et al.*, 2018). Sugere-se que o uso dos cigarros eletrônicos contribuiu não somente para a interrupção do agravamento da DPOC, como também para alavancar o estado geral de saúde dos pacientes (FARSALINOS *et al.*, 2014; POLOSA *et al.*, 2018).

Ainda nesse âmbito, FARSALINOS *et al.* (2014), elaborou um questionário on-line produzido para abordar diversas questões referentes ao e-cig, possibilitando aos participantes o relato de benefícios percebidos e perguntas sobre a progressão de doenças previamente estabelecidas após o uso dos e-cigarettes. Foi relatada uma melhora nos sintomas de asma e DPOC em 65,4% e 75,7% dos entrevistados, respectivamente, e piora do quadro após a troca do tabaco pelo e-cig em apenas 1,1% dos asmáticos e em 0,8% dos entrevistados (FARSALINOS *et al.*, 2014).

Em virtude das crescentes campanhas contra o tabagismo ao longo das décadas, o glamour vinculado ao ato de fumar foi ofuscado (ZBOROVSKAYA, 2017). Associado às repercussões no contexto social de tais campanhas e às emergentes contraindicações do uso do tabaco, o novo modo de encarar o tabagismo levou a uma diminuição do número de fumantes ao longo dos anos, uma vez sabido do potencial cancerígeno e da dependência relacionada ao uso dos cigarros (ZBOROVSKAYA, 2017). Dessa forma, segundo pesquisa nos Estados Unidos, em 2016, cerca de 8,6% dos estudantes de ensino médio relataram tabagismo no último mês, contra 19,6% em 2006 (SINGH *et al.*, 2016). Em se tratando do cigarro eletrônico, tem-se que, no mesmo período, as taxas partiram de menos de 2% para 11,3% (SINGH *et al.*, 2016).

Contudo, já que os cigarros eletrônicos são permitidos em muitos locais públicos, o ato de inalar vapores poderá gerar uma reversão gradual da consciência social sobre o uso dos cigarros, uma vez que o tabagismo pode passar novamente a ser socialmente aceito, desencorajando muitos fumantes a pararem de fumar, e podendo promover a recaída entre ex-fumantes (DUTRA; GLANTZ, 2014). O incentivo ao uso do cigarro eletrônico para os fumantes de tabaco pode levar a uma diluição da ideia essencial de cessação do tabagismo, mensagem primária em todo o processo histórico de luta contra o vício em nicotina (ZBOROVSKAYA, 2017).

A Sociedade Torácica Americana e a Associação Americana do Coração recomendaram o uso controlado dos cigarros eletrônicos até se ter esclarecimento dos seus efeitos (BHATNAGAR *et al.*, 2014; SCHRAUFNAGEL *et al.*, 2014). Além dos possíveis prejuízos à saúde, esse posicionamento se apoia em um grande ponto, o fato da introdução precoce aos cigarros eletrônicos poder colocar os jovens em um contato mais íntimo e próximo com a nicotina, uma vez que a maior parte dos cigarros eletrônicos objetivados para a cessação do tabagismo contém quantidade suficientemente tóxica dessa substância, apesar de em um menor nível comparado ao cigarro tradicional (BHATNAGAR *et al.*, 2014; SCHRAUFNAGEL *et al.*, 2014).

Doenças pulmonares e suas relações com o cigarro eletrônico

Os efeitos do cigarro eletrônico são delineados conforme relatos e notificações de sintomas respiratórios que se associam temporalmente ao uso desses. Estudos são desenvolvidos para relacionar o e-cig às doenças pulmonares (CAMENGA; TINDLE, 2018; HAMMOND, 2019), como pneumonites, bronquites, lesões pulmonares (GHINAI *et al.*, 2019; GOTTS, 2019), parâmetros de piora em asma (CHO; PAIK, 2016; CLAPP; JASPERS, 2017), DPOC (BOWLER *et al.*, 2017; MORJARIA; MONDATI; POLOSA, 2017) e cânceres (RING MADSEN *et al.*, 2016; SHIN *et al.*, 2017). Porém, para analisar quaisquer efeitos observados nos fumantes de cigarros eletrônicos, deve-se levar em consideração o histórico anterior e/ou atual do tabagismo, tal histórico de uso de cigarro convencional, associado à memória significativa de lesão pulmonar, é visto como um fator que limita os estudos acerca dos efeitos do cigarro eletrônico, sendo assim, é por esse motivo e pela limitação de investigação de seus impactos em longo prazo, que muitos estudos são ainda inconclusivos (CUMMINGS; POLOSA, 2018; POLOSA, 2015; ROWELL; TARRAN, 2015).

De modo geral, as investigações acerca do impacto do uso de cigarros eletrônicos se fortaleceram nos últimos meses devido a um surto de lesão pulmonar associado ao seu uso nos Estados Unidos. Segundo dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (2020), no fim de novembro de 2019, 2.290 casos de lesão pulmonar associados ao uso de produtos de cigarro eletrônico foram relatados e 47 mortes foram confirmadas. Com base nos dados coletados em 15 de outubro de 2019, grande parte dos pacientes relataram usar produtos contendo tetra-hidrocanabinol (THC) nos 3 meses anteriores

ao início dos sintomas (CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS, 2020). Diante da realização de uma broncoscopia associada à lavagem broncoalveolar (LBA), em todas as 29 amostras coletadas foram detectados níveis consideráveis de acetato de vitamina E, este, em particular, é usado como um aditivo na produção de componentes de cigarro eletrônico e como agente espessante em produtos THC (CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS, 2020). Essa é a primeira identificação relatada de um potencial tóxico, fornecendo evidências diretas do acetato de vitamina E no local primário da lesão, entre os pacientes acompanhados, porém, é possível que mais de um composto ou ingrediente possa ser uma causa de lesão pulmonar e as evidências ainda não são suficientes para descartar a contribuição de outros tóxicos (CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS, 2020).

Estudos mostram que pacientes com DPOC que interromperam ou reduziram consideravelmente o uso de cigarros convencionais ao mudar para o cigarro eletrônico, não apresentaram agravamento da fisiologia respiratória (Volume Expiratório no primeiro segundo – VEF1; Capacidade Vital Forçada - CVF; pós-broncodilatador e % VEF1 / CVF) (GODTFREDSSEN, 2002; MORJARIA; MONDATI; POLOSA, 2017; POLOSA *et al.*, 2016). Além disso, verificou-se que as exacerbações da DPOC foram reduzidas pela metade (MORJARIA; MONDATI; POLOSA, 2017; POLOSA *et al.*, 2018), isso está de acordo com os resultados de dois grandes estudos populacionais: um relatando hospitalizações relacionadas à DPOC com 43% menor risco em ex-fumantes em comparação com os fumantes (GODTFREDSSEN, 2002); e o outro mostrando uma redução de 22% do risco de exacerbação da DPOC em ex-fumantes em comparação com os fumantes (AU *et al.*, 2009).

As evidências positivas de pesquisas clínicas envolvendo pacientes com DPOC apontam benefícios do uso de cigarros eletrônicos para a saúde respiratória em comparação com o cigarro convencional, porém, tal perspectiva contrasta fortemente com os resultados de modelos pré-clínicos (p. ex., culturas celulares e modelos animais) (BENAM *et al.*, 2016; HIGHAM *et al.*, 2018; SERBAN; PETRACHE, 2018). Garcia-Arcos *et al.* (2016) demonstraram que a exposição inalatória prolongada dos constituintes do e-líquido, inserido no cigarro eletrônico, estimulou o desenvolvimento de alguns efeitos tais como: expressão de citocinas, hiper-reatividade das vias aéreas e destruição do tecido pulmonar em camundongos A/J. É sugerido que a exposição crônica à nicotina do e-líquido nebulizado pode desencadear características da DPOC/enfisema. No entanto, camundongos A/J são suscetíveis a desenvolver características de enfisema pulmonar e DPOC (GORDON; BOSLAND, 2009; RADDER *et al.*, 2017), em particular, quando expostos à substâncias tóxicas como a nicotina. Porém, é evidente que, devido à falta de padronização metodológica, em tempo e tipo de exposição, modelos e resultados; e pelo período de efeitos observáveis entre muitos desses estudos pré-clínicos, são impossibilitadas conclusões claras e recomendações inquestionáveis sobre o impacto dos cigarros eletrônicos na saúde humana (HIEMSTRA; BALS, 2016).

Embora existam apenas alguns estudos que examinaram a associação entre o e-cig e a asma, vários tiveram como resultado a positividade de tal relação (CLAPP; JASPERS, 2017; FEDELE *et al.*, 2016; KIM; SIM; CHOI, 2017). Choi e Bernat (2016) constataram que o uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias estava associado a ataques de asma; na Coréia do Sul, pesquisadores descobriram que jovens que usavam e-cigarettes tinham maior probabilidade de ter um diagnóstico de asma e de faltar à escola devido a sintomas relacionados com a doença (CHO; PAIK, 2016). Além disso, os resultados de um estudo experimental, *in vivo*, mostraram que a inalação de solução de nicotina nos cigarros eletrônicos agravou os sintomas asmáticos, aumentando as células inflamatórias, incluindo eosinófilos, nas vias aéreas, o que resultou em inflamação de tais vias e hiper-responsividade, possivelmente impulsionada pelo crescimento da produção de interleucina (IL) -4, IL-5, IL-13 e IgE (LIM; KIM, 2014).

Dessa forma, o uso de cigarros eletrônicos foi associado à maiores chances de asma, independente do uso de cigarro convencional, sendo, tal comparação, mais proeminente entre os adolescentes que atualmente usam cigarros eletrônicos, como também foi significativa para aqueles que fizeram utilização contínua anteriormente (MCCONNELL *et al.*, 2017). No entanto, até o momento, nenhum estudo avaliou a relação longitudinal entre o uso de cigarros eletrônicos e a asma.

Quadros patológicos imediatos à inalação de substâncias que podem ser encontradas em cigarros eletrônicos, podem ser observados, tais como a pneumonite de hipersensibilidade aguda, descrita como inflamação do parênquima pulmonar secundária à exposição química e que deve ser definida como diagnóstico diferencial, assim como pneumonia lipídica e eosinofílica (SOMMERFELD *et al.*, 2018). Além disso, evidências científicas apontam relações também com o câncer de pulmão, possivelmente em reação às partículas cancerígenas próprias dos líquidos utilizados nos cigarros eletrônicos (RING MADSEN *et al.*, 2016).

O mecanismo dos possíveis efeitos do cigarro eletrônico na função pulmonar atualmente não é bem conhecido. No entanto, os presentes achados são consistentes com estudos clínicos que mostram que o uso de cigarros eletrônicos causa inflamação e aumento da resistência das vias aéreas, em alguns casos, em níveis semelhantes aos efeitos do tabagismo (MCCONNELL *et al.*, 2017; SCHWEITZER *et al.*, 2017). Além disso, estudos laboratoriais recentes encontraram indicadores de estresse oxidativo do uso do cigarro eletrônico (CARNEVALE *et al.*, 2016; LERNER *et al.*, 2015; SUSSAN *et al.*, 2015) e descobriram que o vapor desse produz respostas inflamatórias (HWANG *et al.*, 2016; LERNER *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2014) e maior suscetibilidade à infecções bacterianas (HWANG *et al.*, 2016; SUSSAN *et al.*, 2015) e infecções respiratórias virais (SUSSAN *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2014).

Os possíveis mecanismos vinculados ao efeito maléfico dos cigarros eletrônicos para a saúde pulmonar dizem respeito a ação das substâncias que compõem o e-líquido, entre elas a nicotina. Com o cigarro eletrônico, em apenas 5 minutos de exposição à nicotina ocorre uma diminuição significativa

nos níveis de óxido nítrico (NO), e essa alteração pode afetar o batimento ciliar, a transcrição, o processo de cascata inflamatória, o transporte de íons e o tônus do músculo liso das vias aéreas (BOVE; VAN DER VLIET, 2006; VARDAVAS *et al.*, 2012). Diante de tal perspectiva, conforme sugerido por estudos *in vitro* e *in vivo*, a combinação de tosse reduzida e depuração mucociliar prejudicada podem predispor os usuários a desenvolver pneumonia (GOTTS, 2019). Além disso, sabe-se que a diminuição dos níveis de NO é encontrada em muitas doenças, incluindo fibrose cística, discinesia ciliar primária e DPOC (RANGELOV; SETHI, 2014).

A nicotina ainda pode causar alterações fisiológicas nos usuários por meio de nAChRs (canais de íons dependentes de ligantes expressos nas vias aéreas), esses são estimulados por acetilcolina no sistema nervoso central e periférico, estando também presentes no pulmão (HUNG *et al.*, 2008; SPITZ *et al.*, 2008). Tais receptores estão vinculados à regulação da proliferação celular e inibição da apoptose, importante para a manutenção da renovação e diferenciação celular epitelial (GOTTS, 2019). Os subtipos 3, 4 e 5 de nAChRs, presentes no pulmão, foram identificados como genes candidatos para um papel potencial no câncer de pulmão a partir de estudos de associação (CAPORASO *et al.*, 2009; HUNG *et al.*, 2008; SACCONI *et al.*, 2009; SPITZ *et al.*, 2008). Embora atualmente haja uma correlação clara entre tais subtipos com a doença, não há evidências que comprovem se a exposição crônica de nAChR à nicotina via cigarros eletrônicos pode causar câncer de pulmão.

Dentre as substâncias vaporizadas e que compõem o líquido do cigarro eletrônico estão, também, o glicerol e o propilenoglicol, os quais são considerados seguros para ingestão (MARCHAM; SPRINGSTON, 2019; WIESLANDER, 2001), no entanto, sua segurança para inalação e os possíveis efeitos aditivos não foram, de fato, esclarecidos e devem ser determinados a longo prazo. Esses dois compostos são responsáveis por diminuir a fluidez da membrana nos epitélios das vias aéreas, afetando, assim, a endocitose (incluindo fagocitose, uma forma especializada de endocitose), exocitose e interações proteína-proteína da membrana plasmática (GHOSH *et al.*, 2018). Portanto, a segurança do propilenoglicol e da glicerina nos níveis inalados pelos usuários de cigarro eletrônico permanece incerta (GOTTS, 2019). O que se sabe até o momento é que o glicerol tem sido relatado como causa de pneumonia lipóide (MCCAULEY; MARKIN; HOSMER, 2012), podendo provocar tosse aguda, garganta seca e diminuição da função pulmonar; sugere-se ainda que o propilenoglicol tenha potencial irritativo e inflamatório nas vias aéreas e pulmão e seja associado à obstrução leve das vias aéreas, mesmo em indivíduos não asmáticos (VARUGHESE *et al.*, 2005).

Além dos componentes citados acima, o silício, cálcio, alumínio e magnésio estão entre os elementos mais abundantes no aerossol do cigarro eletrônico, esses podem promover a patogênese de doenças pulmonares, entre elas a asma (WILLIAMS *et al.*, 2013). As concentrações de quatro elementos (sódio, ferro, alumínio, níquel) foram maiores no aerossol dos cigarros eletrônicos quando comparados ao dos cigarros convencionais e as concentrações de outros cinco

elementos (cobre, magnésio, chumbo, cromo e manganês) foram aproximadamente iguais nos dois tipos de cigarros (WILLIAMS *et al.*, 2013). Sabe-se que todos os metais nos aerossóis dos cigarros eletrônicos podem afetar adversamente o sistema respiratório, por exemplo, a inalação de sódio pode causar falta de ar, irritação nos pulmões e bronquite, o ferro pode causar irritação respiratória e fibrose pulmonar, o alumínio pode causar asma e o níquel pode causar bronquite crônica, função pulmonar reduzida, inflamação pulmonar e fibrose (WILLIAMS *et al.*, 2013).

Estudos em andamento sobre os cigarros eletrônicos

Dado o recente processo do uso dos cigarros eletrônicos, ainda não há resultados de pesquisas definitivas para a real ação dos mesmos no corpo humano, sendo necessários estudos mais longitudinais e futuros para uma análise dos verdadeiros danos ou benefícios em relação ao cigarro comum. Existem hoje, diversas metodologias sendo realizadas para criar uma perspectiva desse fenômeno em ascensão no país.

Devido às limitações de estudos citados anteriormente, os estudos *in vitro* podem representar uma excelente alternativa para uma avaliação em células humanas (GOTTS, 2019). Esses estudos são consolidados através da exposição às substâncias presentes nos cigarros eletrônicos, comumente ocorrendo em duas formas: a primeira consiste na adição direta dos líquidos presentes nos cigarros eletrônicos, no entanto, essa forma de exposição não reproduz os vapores reais; na segunda, a exposição é feita através da condensação do conteúdo líquido, reproduzindo melhor a realidade, porém, a composição do condensado muda rapidamente e os efeitos celulares de curta duração são muitas vezes perdidos (BUONANNO *et al.*, 2009; GOTTS, 2019).

Outro aspecto importante nesses experimentos, *in vitro*, é a escolha das células que serão expostas ao produto. A literatura traz alvos celulares diversos, Garcia-Arcos *et al.* (2016), por exemplo, utilizam células epiteliais brônquicas normais, recolhidas de doadores autorizados sem patologias, cujos pulmões não foram adequados para transplante, enquanto Hwang *et al.* (2016), fazem uso de queratinócitos humanos e células epiteliais alveolares tipo II, sem informações sobre condições dos doadores, além de macrófagos e neutrófilos coletados em sangue humano fresco. Outros estudos utilizam células epiteliais brônquicas de pacientes com DPOC, linhagens celulares pulmonares com câncer de pulmão de células não pequenas A549 e H1650, células-tronco mesenquimais humanas e células epiteliais traqueobrônquicas, inicialmente na presença de rinovírus e em seguida exposta ao líquido do e-cig, trazendo esses uma análise de um ângulo diferente ao fazer o uso de material com sensibilização prévia (CHUN *et al.*, 2017; HIGHAM *et al.*, 2018; SCHAAL *et al.*, 2018; THIRIÓN-ROMERO *et al.*, 2019).

Dentro desse contexto, um ponto necessário de compreensão é a exposição anterior de atuais usuários do e-cig a componentes dos cigarros convencionais, gerando assim sistemas e células complexas, reforçando assim que o uso de uma célula já com algum dano histopatológico reforça o experimento *in vitro*, pela aproximação de condições reais da

maioria da população, dos produtos discutidos e pesquisados (BAHL *et al.*, 2012; KAISAR *et al.*, 2016).

Como uma primeira linha de avaliação dos potenciais efeitos dos cigarros eletrônicos no sistema respiratório, os estudos *in vivo* trabalham diversas formas de exposições com variáveis de tempo, forma de inalação e de apresentação do conteúdo do cigarro eletrônico e da escolha dos animais, sendo em sua grande maioria ratos e camundongos (Tabela 1). Os animais são expostos às mais diversas substâncias e, posteriormente, o possível dano pulmonar e outras especificidades do processo são avaliadas.

Dentre os processos que são avaliados, podemos citar aqueles que observam a função pulmonar e marcas de exposição junto com a carboxihemoglobina na circulação sanguínea e outros fatores de viabilidade funcional do sistema. Quando é feita uma análise do processo pós-exposição, existem diversos testes e exames que são realizados para a avaliação do dano ao tecido, tais como: a citologia do líquido da lavagem broncoalveolar, o perfil de mediadores pró-inflamatórios, a função dos canais iônicos, a frequência do batimento ciliar, a análise da viabilidade celular, análise imunológica e fatores de proteínas, micropatologias ciliares, assinaturas moleculares específicas da DPOC e respostas epiteliais à fumaça gerada por cigarros eletrônicos, amostragem de metaloproteínase da matriz plasmática (MMP) e mieloperoxidase (MPO), além da transcriptômica pulmonar e proteômica, entre outras (BENAM *et al.*, 2016; GARCIA-ARCOS *et al.*, 2016; HIGHAM *et al.*, 2018; HWANG *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2018; MADISON *et al.*, 2019; SCHAAL *et al.*, 2018).

Ademais, na histopatologia é feita a análise da superfície externa do animal, assim como todas as mucosas e orifícios, cavidades e conteúdo interno, coleta histológica para futura avaliação em busca de lesões, peso corporal e relação de peso de órgãos para peso corporal e cérebro (LEE *et al.*, 2018; MADISON *et al.*, 2019).

Além dos experimentos *in vivo* com murinos, outros utilizam a avaliação em humanos, como o trabalho de Avino *et al.* (2018), que utiliza fumantes e não fumantes voluntários para analisar a emissão de aerossóis e partículas de cigarros convencionais e eletrônicos em ambiente fechado. Essa metodologia possui seu diferencial ao iniciar uma análise da influência direta e *in vivo* no ser humano, porém limitações surgem no momento de estimar as doses de partículas e ainda, devido aos instrumentos imprecisos e com algumas incertezas, como aponta alguns estudos prévios (AVINO *et al.*, 2018; BUONANNO *et al.*, 2009).

Tabela 1: principais estudos *In Vivo* sobre exposição de cigarros eletrônicos e suas características de exposição.

REFERÊNCIA	ANIMAL / IDADE	TEMPO DE EXPOSIÇÃO E FREQUÊNCIA	FORMA DO CONTEÚDO EXPOSTO
(GARCIA-ARCOS <i>et al.</i> , 2016)	Camundongos com 12 semanas de vida	Exposições com duração de 1 hora, durante 4 meses, 5 vezes ao dia.	Líquido do CE com 0 ou 18mg/ml de nicotina, pré-aquecidos à 37°C
(HWANG <i>et al.</i> , 2016)	Camundongos CD-1 fêmeas com 6-8 semanas de idade	Exposições únicas de 9s por minuto durante 60 minutos.	Vapor de CE com e sem nicotina
(LEE <i>et al.</i> , 2018)	Camundongos C57BL fêmeas	Exposição 4 horas por dia, 5 dias por semana com tempo total de 3 semanas	Fumaça de cigarro convencional ou Aerosóis de vapor com nicotina (41mg/L) e por inalação apenas pelo nariz
(WONG <i>et al.</i> , 2016)	Ratos da raça <i>Sprague Dawley</i> (92 machos e 92 fêmeas) divididos em 7 grupos	Exposição de 6 horas por dia, 5 dias por semana com final de semana livre. Alguns grupos foram expostos durante 90 dias e outros tiveram 42 dias adicionais	Ar fresco filtrado, aerossol principal diluído do cigarro eletrônico em 3 concentrações alvo de nicotina (15, 23 e 50 mg de nicotina / 1 aerossol), ou fumaça principal diluída cigarro convencional em 3 concentrações alvo de nicotina na atmosfera de teste (8, 15 e 23 mg de nicotina / 1 aerossol)
(MADISON <i>et al.</i> , 2019)	Ratos camundongos fêmeas com 2 meses de idade, fundo C57BL/6J, Tipo selvagem	4 meses de exposição divididos em grupos de acordo com o produto disponibilizado	GRUPO 1: Ar ambiente; GRUPO 2: Fumaça tradicional de tabaco; GRUPO 3: Veículo de CE com PG e VG; GRUPO 4: Veículo de CE com PG e VG com 33mg/ml de Nicotina
(KOGEL <i>et al.</i> , 2016)	Ratos Sprague-Dawley, machos e fêmeas com aproximadamente 6 e 7 semanas de idade	6 horas por dia, 5 dias por semana, durante 13 semanas.	Ar filtrado gerado a partir de três cigarros eletrônicos com concentração de aerossol diferentes: 15, 23 e 50 mg/L de nicotina)
(SERBAN; PETRACHE, 2018)	Camundongos consanguíneos usados são C57Bl/6, DBA2/J, Balb/C, A/J e AKR/J.	Exposição ao cigarro convencional a quatro cigarros, por 60 min, 2 vezes por dia, 5 dias por semana durante 6 meses. Já para os cigarros eletrônicos 1-2 minutos por sessão.	Com o cigarro convencional é gerado uma fumaça principal em um dispositivo de retenção de inalação individual, equivalente a 24 cigarros, já para o CE utiliza-se um nebulizador.

CE: cigarro eletrônico. PG: Propilenoglicol. VG: Glicerina vegetal.

FONTE: Elaborada pelos autores.

Durante o processo de produção do presente artigo foram encontradas algumas revisões da literatura sobre os assuntos envolvidos no processo, porém foram relatadas inúmeras dificuldades no processo de metodologias para um resultado mais efetivo. Hiemstra e Bals (2016) apontam a necessidade de um padrão de análise para contextos clínicos dos cigarros eletrônicos, mesmo com protocolos existentes

destinados ao tabaco e ainda que a grande variabilidade dos sistemas de vaporização não permitam uma comparação e construção de resultados tão eficazes e concretos (CHUN *et al.*, 2017; HIEMSTRA; BALS, 2016; KAUR *et al.*, 2018; KHAN *et al.*, 2018). Os principais achados dos estudos *in vivo* e *in vitro* referentes à composição e aos efeitos celulares, imunológicos e funcionais dos e-cig foram compilados na Tabela 2.

Tabela 2: Principais resultados dos estudos *In Vivo* e *in vitro* referentes à composição e aos efeitos celulares, imunológicos e funcionais dos cigarros eletrônicos.

TEMÁTICA CENTRAL	ESTUDOS	RESULTADOS
COMPOSIÇÃO DOS CIGARROS ELETRÔNICOS	(WILLIAMS <i>et al.</i> , 2013)	Foi identificado na composição dos cigarros eletrônicos altos valores de prata, ferro, níquel, silicato, alumínio, além de nanopartículas de estanho e cromo.

COMPOSIÇÃO DOS CIGARROS ELETRÔNICOS	(KAUR <i>et al.</i> , 2018) (MIKHEEV <i>et al.</i> , 2016)	Evidenciou-s a presença de metais como chumbo, cromo e níquel em quantidades mais elevadas nos cigarros eletrônicos em relação ao tabaco convencional.
LESÕES CELULARES	(ZAHEDI <i>et al.</i> , 2018)	Células basais alveolares foram expostas ao vapor de cigarro eletrônico. A partir disso, observou-se o crescimento de células alongadas entre as células epiteliais. Caracterizando-se como uma transformação epitelial para mesenquimal.
	(CHUN <i>et al.</i> , 2017)	Células brônquicas humanas foram expostas diretamente ao líquido do cigarro eletrônico, mostrando uma diminuição na atividade metabólica celular, aumento do estresse oxidativo e diminuição da viabilidade ciliar.
LESÕES CELULARES	(GARCIA-ARCOS <i>et al.</i> , 2016)	Alteração significativa na função ciliar após exposição ao vapor do cigarro eletrônico contendo nicotina. A associação de nicotina com cigarro eletrônico promove também a morte celular nos alvéolos e no epitélio aéreo dos animais via apoptose. Observa-se, também, um aumento da caspase 3/7.
	(MADISON <i>et al.</i> , 2019)	Os cigarros eletrônicos foram responsáveis por alterações da homeostase lipídica pulmonar. Foi encontrado um aumento considerável de fosfolipídeos associados ao surfactante pulmonar.
	(REIDEL <i>et al.</i> , 2018) (GHOSH <i>et al.</i> , 2018)	Evidenciaram danos no epitélio brônquico vindouros dos cigarros eletrônicos.
REPERCUSSÕES NO SISTEMA IMUNE	(GARCIA-ARCOS <i>et al.</i> , 2016)	Em camundongos que entraram em contato com líquidos contendo nicotina, foi observada uma maior migração de macrófagos alveolares, caracterizando uma maior inflamação tecidual comparado com os camundongos que foram expostos a líquidos sem nicotina.
	(CHUN <i>et al.</i> , 2017)	Células epiteliais traqueobrônquicas foram cultivadas com a presença de rinovírus e expostas ao conteúdo líquido do cigarro eletrônico. Observou-se, então, um aumento da carga viral e diminuição de proteínas antivirais.
	(CHUN <i>et al.</i> , 2017) (GARCIA-ARCOS <i>et al.</i> , 2016) (CERVELLATI <i>et al.</i> , 2014)	Após exposição de células alveolares humanas aos vapores do cigarro eletrônico, observa-se a prevalência das interleucinas IL-8, IL-6, IL-10, IL-1 α , fator de necrose tumoral e fatores de crescimento endotelial vascular.
	(HIGHAM <i>et al.</i> , 2018)	Após exposição de células aos vapores do cigarro eletrônico, perceberam um aumento da produção de elastase e metaloproteinase-9 pelos neutrófilos, evidenciando o potencial risco de destruição tecidual do pulmão.
	(LEE <i>et al.</i> , 2018) (PHILLIPS <i>et al.</i> , 2015) (FUJIMOTO <i>et al.</i> , 2015)	Foi mostrado que o conteúdo do cigarro convencional é capaz de induzir células infiltrantes, células T ativas, células dendríticas e macrófagos em maiores quantidades quando comparadas com a exposição ao conteúdo do cigarro eletrônico.
AROMAS E OS CIGARROS ELETRÔNICOS	(KAISAR <i>et al.</i> , 2016) (RATAJCZAK <i>et al.</i> , 2018)	Os aromas que são utilizados na composição dos cigarros eletrônicos, de acordo com alguns estudos <i>in vitro</i> , podem torná-los tóxicos e nocivos para o tecido pulmonar.
	(BENGALLI <i>et al.</i> , 2017) (BAHL <i>et al.</i> , 2012)	Os vapores condensados que utilizaram o sabor menta em sua composição podem aumentar o efeito citotóxico da nicotina. Já o aroma de canela, é responsável por induzir um efeito citotóxico e várias respostas pró-inflamatórias, além de diminuir a viabilidade celular e a integridade da barreira alveolar sanguínea.
NICOTINA E COTININA NO PLASMA	(LEE <i>et al.</i> , 2018) (ST.HELEN <i>et al.</i> , 2016)	Ao comparar os níveis plasmáticos de COHb após a exposição aos cigarros convencionais e aos cigarros eletrônicos, percebeu-se, que, na exposição com cigarros eletrônicos os valores de COHb foram de 4 a 5 vezes maiores.

VAPINGS PASSIVOS	(AVINO <i>et al.</i> , 2018)	Estudos sobre o potencial nocivo para fumantes passivos de cigarros eletrônicos ainda são escassos na literatura. Entretanto, por meio de estimativas, chegaram à conclusão que os danos aos fumantes passivos de cigarros eletrônicos são de 3 a 4 vezes maiores do que fumantes passivos de cigarro convencionais.
INDUÇÃO DE SOX2	(SCHAAL <i>et al.</i> , 2018)	Estudos <i>in vitro</i> evidenciaram que a nicotina contribui na indução do fator de transcrição SOX2. Foi comprovado que esse fator promove a autorrenovação de células de adenocarcinoma pulmonar. Resultados similares (promoção de SOX2) foram obtidos a partir do uso de cigarros eletrônicos.
ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E FORMAÇÃO DE BIOFILME	(HWANG <i>et al.</i> , 2016)	O vapor dos cigarros eletrônicos, quando associados à nicotina, foi responsável por uma redução da atividade antimicrobiana de queratinócitos humanos e da atividade dos neutrófilos. Além disso, a nicotina promove a formação de biofilmes e disfunções nos leucócitos polimorfonucleares humanos.

IL: Interleucina. COHb: Carboxihemoglobina. SOX2: SRY-Box Transcription Factor 2.

FONTE: Elaborada pelos autores.

Considerações Finais

A utilização de cigarros eletrônicos para cessação de tabagismo tornou-se tema de amplas discussões populares, de órgãos e instituições de saúde. Embora o cigarro eletrônico tenha surgido como uma estratégia positiva e ainda seja defendido como eficaz para minimização do consumo de cigarros convencionais, a potencial correlação entre sua utilização e inúmeras doenças pulmonares, como asma, pneumonia e câncer de pulmão, evidenciada em inúmeros estudos, torna seu uso inadequado à saúde.

Nesse sentido, acredita-se que tal efeito danoso seja em decorrência dos componentes do líquido inserido no e-cig, os quais podem promover lesões celulares mediante mecanismos moleculares que ainda não foram totalmente esclarecidos através de estudos experimentais *in vivo* e *in vitro*. A inconclusão causal nesses estudos deve-se, principalmente, à impossibilidade de envolver humanos nos experimentos *in vivo* e a utilização de linhagens celulares ao invés de células primitivas nos estudos *in vitro*.

Acredita-se que, apesar das fragilidades encontradas, este estudo possa contribuir para um melhor esclarecimento do impacto dicotômico do cigarro eletrônico na saúde. Portanto, evidencia-se a necessidade de mais pesquisas serem desenvolvidas, a fim de avaliar longitudinalmente a relação entre a utilização desse produto e o desenvolvimento de doenças pulmonares, além dos mecanismos envolvidos em tais repercussões. Assim, será possível o planejamento e desenvolvimento de estratégias mais efetivas para a abordagem da população fumante de cigarros convencionais e/ou cigarros eletrônicos, bem como a definição dos critérios de regulamentação desse produto.

Referências

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

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC Nº 46, DE 28 DE AGOSTO DE 2009. Resolução RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009. **Diário Oficial da União**. 31 ago. 2009, p. 2.

AU, D. H. *et al.* The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. **Journal of General Internal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 457–463, abr. 2009.

AVINO, P. *et al.* Second-hand aerosol from tobacco and electronic cigarettes: Evaluation of the smoker emission rates and doses and lung cancer risk of passive smokers and vapers. **Science of The Total Environment**, v. 642, p. 137–147, nov. 2018.

AZZOPARDI, D. *et al.* Electronic cigarette aerosol induces significantly less cytotoxicity than tobacco smoke. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 26, n. 6, p. 477–491, 23 jul. 2016.

BAHL, V. *et al.* Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. **Reproductive Toxicology**, v. 34, n. 4, p. 529–537, dez. 2012.

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

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

BENAM, K. H. *et al.* Matched-comparative modeling of normal and diseased human airway responses using a microengineered breathing lung chip. **Cell Systems**, v. 3, n. 5, p. 456–466.e4, nov. 2016.

BENGALLI, R. *et al.* Lung toxicity of condensed aerosol

- from e-cig liquids: influence of the flavor and the in vitro model used. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 10, p. 1254, 20 out. 2017.
- BHATNAGAR, A. *et al.* Electronic cigarettes: a policy statement from the american heart association. **Circulation**, v. 130, n. 16, p. 1418–1436, 14 out. 2014.
- BORDERUD, S. P. *et al.* Electronic cigarette use among patients with cancer: Characteristics of electronic cigarette users and their smoking cessation outcomes: E-Cigarette Use in Patients With Cancer. **Cancer**, v. 120, n. 22, p. 3527–3535, 15 nov. 2014.
- BOVE, P. F.; VAN DER VLIET, A. Nitric oxide and reactive nitrogen species in airway epithelial signaling and inflammation. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 41, n. 4, p. 515–527, 15 ago. 2006.
- BOWLER *et al.* Electronic cigarette use in US adults at risk for or with COPD: Analysis from two observational cohorts. **Journal of General Internal Medicine**, v. 32, n. 12, p. 1315–1322, dez. 2017.
- BROWN, R. A. *et al.* Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among adolescents. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 35, n. 12, p. 1602–1610, dez. 1996.
- BUONANNO, G. *et al.* Uncertainty budget of the SMPS–APS system in the measurement of PM₁, PM_{2.5}, and PM₁₀. **Aerosol Science and Technology**, v. 43, n. 11, p. 1130–1141, nov. 2009.
- CAMENGA, D. R.; TINDLE, H. A. Weighing the risks and benefits of electronic cigarette use in high-risk populations. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 4, p. 765–779, jul. 2018.
- CAPORASO, N. *et al.* Genome-wide and candidate gene association study of cigarette smoking behaviors. **PLoS ONE**, v. 4, n. 2, p. e4653, 27 fev. 2009.
- CARNEVALE, R. *et al.* Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. **Chest**, v. 150, n. 3, p. 606–612, set. 2016.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Centers for disease control and prevention - smoking & tobacco use**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html>. Acesso em: 12 fev. 2020.
- CERVELLATI, F. *et al.* Comparative effects between electronic and cigarette smoke in human keratinocytes and epithelial lung cells. **Toxicology in Vitro**, v. 28, n. 5, p. 999–1005, ago. 2014.
- CHO, J. H.; PAIK, S. Y. Association between electronic cigarette use and asthma among high school students in south korea. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0151022, 4 mar. 2016.
- CHOI, K.; BERNAT, D. E-cigarette use among florida youth with and without asthma. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 51, n. 4, p. 446–453, out. 2016.
- CHUN, L. F. *et al.* Pulmonary toxicity of e-cigarettes. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 313, n. 2, p. L193–L206, 1 ago. 2017.
- CLAPP, P. W.; JASPERS, I. Electronic cigarettes: their constituents and potential links to asthma. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 17, n. 11, p. 79, nov. 2017.
- COMMITTEE ON INFORMING THE SELECTION OF HEALTH INDICATORS FOR HEALTHY PEOPLE 2030 *et al.* **Leading health indicators 2030: advancing health, equity, and well-being**. Washington, D.C.: National Academies Press, 2020.
- CUMMINGS, K. M.; POLOSA, R. E-Cigarette and COPD: Unreliable conclusion about health risks. **Journal of General Internal Medicine**, v. 33, n. 6, p. 784–785, jun. 2018.
- DOLL, R.; HILL, A. B. Smoking and carcinoma of the lung. **BMJ**, v. 2, n. 4682, p. 739–748, 30 set. 1950.
- DUTRA, L. M.; GLANTZ, S. A. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among us adolescents: A cross-sectional study. **JAMA Pediatrics**, v. 168, n. 7, p. 610, 1 jul. 2014.
- FARSALINOS, K. *et al.* Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19,000 consumers. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 4, p. 4356–4373, 22 abr. 2014.
- FARSALINOS, K. E.; POLOSA, R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 5, n. 2, p. 67–86, abr. 2014.
- FEDELE, D. A. *et al.* Prevalence of and beliefs about electronic cigarettes and hookah among high school students with asthma. **Annals of Epidemiology**, v. 26, n. 12, p. 865–869, dez. 2016.
- FERKOL, T. W. *et al.* Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies. **European Respiratory Journal**, v. 51, n. 5, p. 1800278, maio 2018. u
- FUJIMOTO, H. *et al.* Biological responses in rats exposed to mainstream smoke from a heated cigarette compared to a conventional reference cigarette. **Inhalation Toxicology**, v.

27, n. 4, p. 224–236, 21 mar. 2015.

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

GHINAI, I. *et al.* E-cigarette product use, or vaping, among persons with associated lung injury — Illinois and Wisconsin, April–September 2019. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 68, n. 39, p. 865–869, 4 out. 2019.

GHOSH, A. *et al.* Chronic e-cigarette exposure alters the human bronchial epithelial proteome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 198, n. 1, p. 67–76, jul. 2018.

GODTFREDSSEN, N. S. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. **Thorax**, v. 57, n. 11, p. 967–972, 1 nov. 2002.

GOLDENSON, N. I. *et al.* Associations of electronic cigarette nicotine concentration with subsequent cigarette smoking and vaping levels in adolescents. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 12, p. 1192, 1 dez. 2017.

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

GORDON, T.; BOSLAND, M. Strain-dependent differences in susceptibility to lung cancer in inbred mice exposed to mainstream cigarette smoke. **Cancer Letters**, v. 275, n. 2, p. 213–220, mar. 2009.

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

HAMMOND, D. Outbreak of pulmonary diseases linked to vaping. **BMJ**, p. 15445, 10 set. 2019.

HECHT, S. S. *et al.* Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 17, n. 6, p. 704–709, 1 jun. 2015.

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

HIGHAM, A. *et al.* The effect of electronic cigarette and tobacco smoke exposure on COPD bronchial epithelial cell inflammatory responses. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. Volume 13, p. 989–1000, mar. 2018.

HUNG, R. J. *et al.* A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. **Nature**, v. 452, n. 7187, p. 633–637, abr. 2008.

HWANG, J. H. *et al.* Electronic cigarette inhalation alters innate immunity and airway cytokines while increasing the virulence of colonizing bacteria. **Journal of Molecular Medicine**, v. 94, n. 6, p. 667–679, jun. 2016.

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

KAISAR, M. A. *et al.* A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. **Toxicology**, v. 365, p. 67–75, jul. 2016.

KAUR, G. *et al.* Immunological and toxicological risk assessment of e-cigarettes. **European Respiratory Review**, v. 27, n. 147, p. 170119, 31 mar. 2018.

KENNEDY, R. D. *et al.* Global approaches to regulating electronic cigarettes. **Tobacco Control**, v. 26, n. 4, p. 440–445, jul. 2017.

KHAN, M. S. *et al.* Organizing pneumonia related to electronic cigarette use: A case report and review of literature. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 12, n. 3, p. 1295–1299, mar. 2018.

KIM, S. Y.; SIM, S.; CHOI, H. G. Active, passive, and electronic cigarette smoking is associated with asthma in adolescents. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 17789, dez. 2017.

KOGEL, U. *et al.* Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 7: Systems toxicological assessment of a mentholated version revealed reduced cellular and molecular exposure effects compared with mentholated and non-mentholated cigarette smoke. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 81, p. S123–S138, nov. 2016.

LEE, K. M. *et al.* Biological changes in C57BL/6 mice following 3 weeks of inhalation exposure to cigarette smoke or e-vapor aerosols. **Inhalation Toxicology**, v. 30, n. 13–14, p. 553–567, 6 dez. 2018.

LERNER, C. A. *et al.* Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0116732, 6 fev. 2015.

LIM, H. B.; KIM, S. H. Inhalation of e-cigarette cartridge solution aggravates allergen-induced airway inflammation and hyper-responsiveness in mice. **Toxicological Research**, v. 30, n. 1, p. 13–18, 31 mar. 2014.

- MADISON, M. C. *et al.* Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. **Journal of Clinical Investigation**, v. 129, n. 10, p. 4290–4304, 4 set. 2019.
- MANZANO, B. M.; RAMOS E. M. C.; VANDEREI, L. C. M.; RAMOS, D. Tabagismo no ambiente universitário: grau de dependência, sintomas respiratórios e função pulmonar. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, Umarama, v. 13, n. 2, p. 75–80, maio/ago. 2009.
- MARCHAM, C. L.; SPRINGSTON, J. P. Electronic cigarettes in the indoor environment. **Reviews on Environmental Health**, v. 34, n. 2, p. 105–124, 26 jun. 2019.
- MARTINS, S. R. Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Livro**, n. Normalização Bibliográfica e Ficha Catalográfica., p. 120, 2016.
- MCCAULEY, L.; MARKIN, C.; HOSMER, D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. **Chest**, v. 141, n. 4, p. 1110–1113, abr. 2012.
- MCCONNELL, R. *et al.* Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 8, p. 1043–1049, 15 abr. 2017.
- MIKHEEV, V. B. *et al.* Real-time measurement of electronic cigarette aerosol size distribution and metals content analysis. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 18, n. 9, p. 1895–1902, set. 2016.
- MORJARIA, J.; MONDATI, E.; POLOSA, R. E-cigarettes in patients with COPD: current perspectives. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. Volume 12, p. 3203–3210, nov. 2017.
- NUTT, D. J. *et al.* Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. **European Addiction Research**, v. 20, n. 5, p. 218–225, 2014.
- PHILLIPS, B. *et al.* A 7-month cigarette smoke inhalation study in C57BL/6 mice demonstrates reduced lung inflammation and emphysema following smoking cessation or aerosol exposure from a prototypic modified risk tobacco product. **Food and Chemical Toxicology**, v. 80, p. 328–345, jun. 2015.
- POLOSA, R. Electronic cigarette use and harm reversal: emerging evidence in the lung. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 54, dez. 2015.
- POLOSA, R. *et al.* Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes. **Respiratory Research**, v. 17, n. 1, p. 166, dez. 2016a.
- POLOSA, R. *et al.* Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes. **Respiratory Research**, v. 17, n. 1, p. 166, dez. 2016b.
- POLOSA, R. *et al.* Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. Volume 13, p. 2533–2542, ago. 2018.
- RADDER, J. E. *et al.* Variable susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in 34 inbred strains of mice implicates *Abi3bp* in emphysema susceptibility. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 57, n. 3, p. 367–375, set. 2017.
- RANGELOV, K.; SETHI, S. Role of infections. **Clinics in Chest Medicine**, v. 35, n. 1, p. 87–100, mar. 2014.
- RATAJCZAK, A. *et al.* How close are we to definitively identifying the respiratory health effects of e-cigarettes? **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 12, n. 7, p. 549–556, 3 jul. 2018.
- REIDEL, B. *et al.* E-cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 4, p. 492–501, 15 fev. 2018.
- RING MADSEN, L. *et al.* A cancer that went up in smoke. **Chest**, v. 149, n. 3, p. e65–e67, mar. 2016.
- ROWELL, T. R.; TARRAN, R. Will chronic e-cigarette use cause lung disease? **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 309, n. 12, p. L1398–L1409, 15 dez. 2015.
- SACCONE, N. L. *et al.* The CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in african-americans and in european-americans. **Cancer Research**, v. 69, n. 17, p. 6848–6856, 1 set. 2009.
- SCHAAL, C. M. *et al.* Regulation of Sox2 and stemness by nicotine and electronic-cigarettes in non-small cell lung cancer. **Molecular Cancer**, v. 17, n. 1, p. 149, dez. 2018.
- SCHRAUFNAGEL, D. E. *et al.* Electronic cigarettes. A position statement of the forum of international respiratory societies. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 190, n. 6, p. 611–618, 15 set. 2014.
- SCHWEITZER, R. J. *et al.* E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. **Preventive Medicine**, v. 105, p. 226–231, dez. 2017.
- SERBAN, K. A.; PETRACHE, I. Mouse models of COPD. in: ALPER, S.; JANSSEN, W. J. (Eds.). **Lung Innate Immunity and Inflammation**. New York, NY: Springer New

York, 2018. v. 1809p. 379–394.

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

SINGH, T. *et al.* Tobacco use among middle and high school students — United States, 2011–2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. v. 65, n. 14, p. 7, 2016.

SOMMERFELD, C. G. *et al.* Hypersensitivity pneumonitis and acute respiratory distress syndrome from e-cigarette use. **Pediatrics**, v. 141, n. 6, p. e20163927, jun. 2018.

SPITZ, M. R. *et al.* The CHRNA5-A3 region on chromosome 15q24-25.1 is a risk factor both for nicotine dependence and for lung cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 100, n. 21, p. 1552–1556, 5 nov. 2008.

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

ST.HELEN, G. *et al.* Nicotine delivery, retention and pharmacokinetics from various electronic cigarettes: Nicotine retention and PK from e-cigarettes. **Addiction**, v. 111, n. 3, p. 535–544, mar. 2016.

SUSSAN, T. E. *et al.* Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0116861, 4 fev. 2015.

THIRIÓN-ROMERO, I. *et al.* Respiratory impact of electronic cigarettes and low-risk tobacco. **Revista de investigação Clínica**, v. 71, n. 1, p. 1406, 4 fev. 2019.

VARDAVAS, C. I. *et al.* Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette. **Chest**, v. 141, n. 6, p. 1400–1406, jun. 2012.

VARUGHESE, S. *et al.* Effects of theatrical smokes and fogs on respiratory health in the entertainment industry. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 47, n. 5, p. 411–418, maio 2005.

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

WIESLANDER, G. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 58, n. 10, p. 649–655, 1 out. 2001.

WILLIAMS, M. *et al.* Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer

fluid and aerosol. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. e57987, 20 mar. 2013.

WONG, E. T. *et al.* Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 81, p. S59–S81, nov. 2016.

WU, Q. *et al.* Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e108342, 22 set. 2014.

ZAHEDI, A. *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition of A549 lung cancer cells exposed to electronic cigarettes. **Lung Cancer**, v. 122, p. 224–233, ago. 2018.

ZBOROVSKAYA, Y. E-cigarettes and smoking cessation: A primer for oncology clinicians. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 21, n. 1, p. 54–63, 1 fev. 2017.

Recebido em: 19/10/2020

Aceito em: 19/08/2021