



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA FACULDADE DE CEILÂNDIA**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**FERNANDA VAZ FERREIRA**

**AS ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DECORRENTES DO USO DE DISPOSITIVOS  
ELETRÔNICOS PARA FUMAR (DEFs): O QUE OS MODELOS ANIMAIS PODEM NOS  
ENSINAR?**

**BRASÍLIA, 2022**

FERNANDA VAZ FERREIRA

**AS ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DECORRENTES DO USO DE DISPOSITIVOS  
ELETRÔNICOS PARA FUMAR (DEFs): O QUE OS MODELOS ANIMAIS PODEM NOS  
ENSINAR?**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutica, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

**Orientador: Prof.<sup>a</sup> Vivian S. Santos**

BRASÍLIA, 2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Va Vaz, Fernanda  
AS ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DECORRENTES DO USO DE  
DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR (DEPs): O QUE OS MODELOS  
ANIMAIS PODEM NOS ENSINAR? / Fernanda Vaz; orientador  
Vivian Santos. -- Brasília, 2022.  
50 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
Brasília, 2022.

1. Cigarros eletrônicos. 2. Toxicologia. 3.  
Cardiovascular. 4. Respiratório. 5. DEPs. I. Santos, Vivian,  
orient. II. Título.

FERNANDA VAZ FERREIRA

**AS ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DECORRENTES DO USO DE DISPOSITIVOS  
ELETRÔNICOS PARA FUMAR (DEFs): O QUE OS MODELOS ANIMAIS PODEM NOS  
ENSINAR?**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Orientador (a): Prof.<sup>a</sup> Dra. Vivian S. Santos**

(Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia - UnB/FCE)

---

**Convidado: Iuri Camargo de Sá Esteves**

(Farmacêutico)

---

**Convidado: Bruno Leite**

(Polícia Civil do Distrito Federal -PCDF)

Brasília, 2022

## SUMÁRIO

### Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	10
2.1. O que são os dispositivos eletrônicos para fumar? .....	10
2.2 As gerações de dispositivos eletrônicos para fumar.....	11
2.3 O líquido de refil e a sua composição.....	14
2.4 As fontes de toxicidade dos DEFs.....	15
2.4 Exposição a metais oriundos da composição do próprio dispositivo eletrônico para fumar .....	17
2.5 Toxicidade associada ao uso dos dispositivos eletrônicos para fumar.....	18
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 OBJETIVO GERAL.....	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4. JUSTIFICATIVA .....	19
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	20
7. ARTIGO.....	24

## RESUMO

Os dispositivos eletrônicos para fumar são apetrechos compostos por um reservatório para armazenamento de refil, resistência de aquecimento responsável pela vaporização do líquido de abastecimento e bateria recarregável, utilizado por usuários para ter acesso à nicotina e outros flavorizantes no formato de aerossóis. Pela grande quantidade modelos e sabores, esses dispositivos têm se popularizado no mercado e chamado a atenção da mídia e da população. Pouco se sabe acerca de seus efeitos fisiológicos e ainda há escassez de estudos sobre o assunto. Dadas as controvérsias sobre a segurança destes dispositivos, neste trabalho foram analisados os efeitos fisiológicos da exposição a esses aparatos e seus componentes em estudos in vivo, suas consequências e a comparação em relação a toxicidade dos cigarros tradicionais. Pesquisas atuais mostram que a exposição ao cigarro eletrônico pode ter efeitos potencialmente nocivos em células, animais e humanos, enquanto a avaliação de segurança dos efeitos a longo prazo do uso do cigarro eletrônico ainda é desconhecida. Semelhantes, mas não idênticos aos cigarros convencionais, os mecanismos de toxicidade dos cigarros eletrônicos se manifestam principalmente no estresse oxidativo, respostas inflamatórias e danos ao DNA. Esta revisão irá resumir mecanismos de toxicidade e vias de sinalização de eletrônicos no que diz respeito à sistema respiratório e cardiovascular, o que poderia dar aos pesquisadores uma melhor compreensão e orientação sobre os efeitos de cigarros eletrônicos em nossa saúde.

**Palavras-chave:** Cigarros eletrônicos; Toxicologia; Cardiovascular; Respiratório; DEFs.

## **ABSTRACT**

Electronic cigarettes are devices composed of a reservoir for refill storage, heating coil responsible for vaporizing the e-liquid and rechargeable battery, used by users to access nicotine and other flavorings in the form of aerosols. Due to the substantial number of models and flavors, these devices have become popular in the market and have drawn the attention of the media and the population. Little is known about its physiological effects and there is still a lack of studies on the subject. Given the controversies about the safety of these devices, this work analyzed the physiological effects of exposure to these devices and their components in in vivo studies, their consequences and the comparison in relation to the toxicity of traditional cigarettes. Current research shows that e-cigarette exposure may have potentially harmful effects on cells, animals, and humans, while the safety evaluation of the long-term effects of e-cigarette use is still unknown. Similar but not identical to conventional cigarettes, the toxicity mechanisms of e-cigarettes are mainly manifested in oxidative stress, inflammatory responses, and DNA damage. This review will summarize the toxicity mechanisms and signal pathways of e-cigarettes concerning the respiratory system and cardiovascular system, which could give researchers a better understanding and direction on the effects of e-cigarettes on our health.

Keywords: Eletronic cigarette; Toxicity; E-cigarette; Cardiovascular; respiratory; ENDS.

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

CC: Cigarro convencional

EVALI: E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury)

ENDS: Electronic Nicotine Delivery Systems

EROs: Espécies reativas de oxigênio

E-cig: Eletronic Cigarette

DEFS: dispositivos eletrônicos para fumar

FDA: Federal Drug Administration

TSNAs: Tobacco-specific nitrosamines

NNK: 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone

NNN: N'-nitrosonornicotine

NAB: N'-nitrosoanabasine

NAT: N'-nitrosoanatabine

OMS: Organização mundial de saúde

IARC: Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Exemplo de aparência dos cigarros eletrônicos de primeira geração

**Figura 2:** Esquema demonstrativo da constituição de um dispositivo eletrônico para fumar de segunda geração.

**Figura 3:** Esquema exemplificando a constituição de um dispositivo eletrônico para fumar de terceira geração.

**Figura 4:** Imagem ilustrativa da quarta geração de cigarros eletrônicos.

**Figura 5:** Representação de diferentes e-líquidos e sua composição básica.

## 1. INTRODUÇÃO

Existem inúmeros tipos de produtos derivados de tabaco no mercado, como: cigarros, charutos, tabaco para narguilé e muitos outros. Todas essas mercadorias têm potencial envolvimento com a aquisição do hábito de fumar, além do risco do desenvolvimento de câncer pulmonar e bucal (GLOBAL STATE OF TABACCO HARM REDUCTION, 2020). No Brasil, estratégias como a proibição da veiculação de marketing e implementação de caixas de cigarro com alertas de saúde tiveram um impacto positivo nas estatísticas relacionadas à prática do fumo, reduzindo a prevalência de fumantes consideravelmente (SANTOS, 2018).

Essa tendência, entretanto, abriu espaço para novos instrumentos e métodos de fumo incorporados pela indústria como alternativa ao cigarro tradicional, como os cigarros eletrônicos e os vaporizadores, ou, como são reconhecidos pela regulamentação brasileira, os “dispositivos eletrônicos para fumar” (DEFs) (SANTOS, 2018; ANVISA, 2021). Os DEFs emergiram no mercado com a proposta de auxílio aos indivíduos que desejam abandonar o hábito de fumar de maneira inofensiva, facilitada e barata (ANVISA, 2021). Por sua simplicidade e aceitação social, essa utilização tem crescido de maneira exponencial em diversos países desde a sua veiculação no mercado. Estudos apontam que é esperado que esse mercado possa se tornar ainda mais lucrativo e atingir a faixa de cerca de 40 bilhões de dólares de lucro anual em até dez anos (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2020).

Os dispositivos eletrônicos para fumar tem o funcionamento baseado em uma mecânica bastante básica. Trata-se de aparelhos compostos por um reservatório para retil, resistência de aquecimento responsável pela vaporização do líquido de abastecimento e bateria recarregável, permitindo que o usuário trague aerossóis que podem ou não conter nicotina (WALLEY et al., 2019). Com sua evolução e surgimento de novas gerações de “vaporizadores”, é cada vez mais comum o surgimento de novos modelos e opções de customização, além da maior disponibilidade de sabores que tem como finalidade o papel de atrair a atenção de novos usuários (FINARDI, 2021).

Existem controvérsias sobre a segurança destes dispositivos, visto que não existem informações suficientes acerca de seus efeitos no corpo humano. Apesar disso, diversos estudos relatam que a utilização desses aparelhos ainda é menos danosa que a utilização do cigarro tradicional e tem menor dano quando comparado ao narguilé, quando observados as concentrações muito mais baixas de toxinas presentes na fumaça (ERKU et al., 2020). Entretanto, quando observado como ferramentas para descontinuação do consumo de cigarros, poucos são os relatos encontrados e tampouco são revelados dados sobre sua eficácia.

Com a possibilidade da disseminação desses produtos no mercado brasileiro, surge a necessidade de maiores informações acerca dos possíveis danos dessas ferramentas, além de ser ideal uma delimitação dos impactos que podem ser gerados à saúde pública. É desejável que sejam mais bem especificados os toxicantes presentes na fumaça e líquidos de refil dos dispositivos eletrônicos para fumar, como também as alterações e danos que podem causar na saúde humana (GILLMAN et al., 2020).

Esse trabalho, portanto, objetiva integrar as informações acerca dos danos e alterações fisiológicas que os dispositivos eletrônicos para fumar podem infligir a saúde humana, reunindo dados acerca dos compostos presentes nos aditivos, essências e soluções associadas à prática do uso de vaporizadores. A proposta envolve a análise dos efeitos *in vivo* dos líquidos de refil e seus produtos, assim como seus aerossóis, para melhor determinar a segurança em espaços públicos e alterações que podem causar na qualidade do ar. Pretende-se promover a informação de outros profissionais e, se possível, mudanças na presente Legislação, de modo a melhorar a regulamentação associada a esse tema.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. O que são os dispositivos eletrônicos para fumar?**

Instrumentos de aparência moderna e atrativa, os dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs), emergiram no mercado como uma alternativa menos nociva ao cigarro tradicional. Inventados em 2003, os cigarros eletrônicos surgiram como ideia de um farmacêutico chinês chamado Hon Lik. Quando era mais novo, esse farmacêutico vivenciou a morte do pai devido a um câncer de pulmão, doença que se deu em decorrência da prática de tabagismo. Temendo acabar com o mesmo fim, o farmacêutico, que também era fumante, decidiu utilizar os conhecimentos que possuía e criou o primeiro protótipo de cigarro eletrônico, um dispositivo que servia para a vaporização de nicotina líquida. Desde então, diversos apetrechos como esse foram lançados no mercado, resultantes de diversas gerações de dispositivos eletrônicos para fumar (CAMPBELL, 2021; ROMERO et al., 2019).

Os cigarros eletrônicos possuem uma grande variedade de designs, alterando-se de acordo com a marca comercial, geração e a possibilidade de personalização realizada pelo próprio usuário. (TARRAN et al., 2021).

Entretanto, apesar da proposta de servirem como um meio menos nocivo de tirar indivíduos do tabagismo, diversas pesquisas indicam o aumento do uso de cigarros eletrônicos no público mais jovem. Um recente relatório da OMS estima que 13,4 milhões (3,6%) da população mundial, com idades entre 13 e 15 anos, usam produtos de tabaco sem fumaça

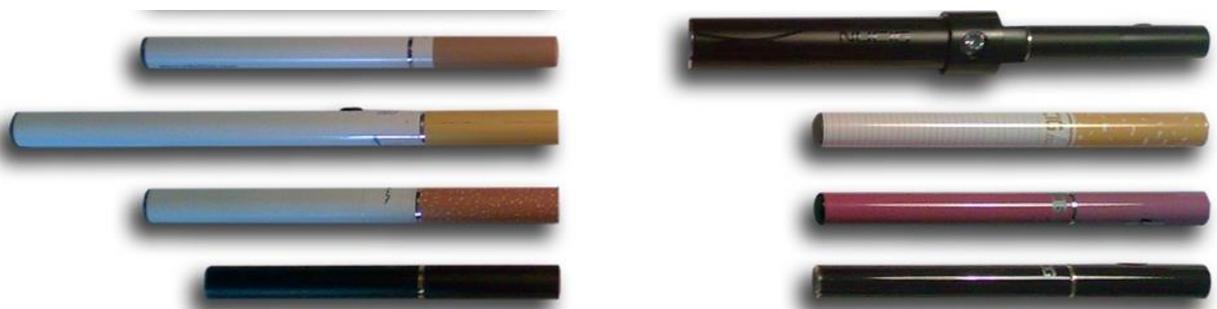
(URRUTIA-PEREIRA et al., 2018) e no Brasil estudos indicam a estimativa de 6,7% da população de 18 anos ou mais das capitais brasileiras já tenham feito uso de DEF na vida e que, atualmente, 2,32% de indivíduos façam uso diário ou ocasional (BERTONI, 2021). Quando observados esses dados, se coloca em questão a possibilidade de populações não fumantes acabarem se tornando dependentes de nicotina por conta do mercado convidativo (SANTOS, 2018). Outrossim, a preocupação também se concentra no fato de pouco se conhecer acerca dos efeitos desses mecanismos e seus aditivos no organismo humano. Os efeitos à curto e longo prazo ainda são desconhecidos e pouco elucidados, necessitando maior investigação (CHAN et al., 2021).

Diferente dos cigarros tradicionais, que necessitam da queima constante e de altas temperaturas para o uso, os dispositivos eletrônicos para fumar passam por fases cíclicas de aquecimento e resfriamento. Para o funcionamento dos DEFs, a resistência se ativa e sofre aquecimento até a ebulição do líquido, causando sua vaporização. Após a inalação pelo usuário, a resistência se desliga e o mecanismo é resfriado gradualmente por conta de seu contato com a própria solução de refil (FARSALINOS et al., 2013; BERTONI et al., 2021). Apesar de existirem diversos modelos no mercado, cujos nomes e aparências variam, a estrutura tem a composição em comum: bocal, atomizador, bateria e tanque para inserção de refil (WALLEY et al., 2019).

## ***2.2 As gerações de dispositivos eletrônicos para fumar***

### **2.2.1. Primeira geração: “Cigalike”**

Figura 1. Exemplo de aparência dos cigarros eletrônicos de primeira geração



Fonte: FARINACCIO, 2019.

Os cigarros eletrônicos da categoria cigalike, foram os primeiros a surgir no mercado. Trata-se de dispositivos que, como o nome já diz, possuem aparência semelhante ao cigarro tradicional. Seu corpo é composto por bateria recarregável de lítio, microprocessador, também

conhecido como nebulizador, responsável pela transferência de energia da bateria para a resistência de aquecimento e um cartucho que conta com compartimento para encaixe do refil de nicotina líquida, que é aquecida e sofre vaporização, sendo inalada pelo usuário. Grande parte dos comercializados eram descartáveis, sem possibilidade de alterações no líquido ou qualquer personalização (TARRAN et al., 2021; ROMERO et al., 2019; CHANG et al., 2019).

### 2.2.2 Segunda geração: Pen like vape

Figura 2. Esquema demonstrativo da constituição de um dispositivo para fumar de segunda geração.



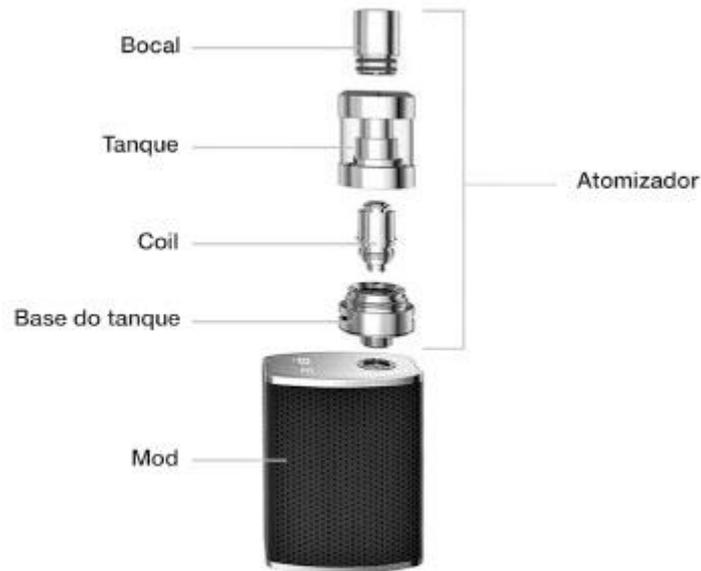
Fonte: SILVA; MOREIRA, 2018.

Uma versão mais avançada e tecnológica comparada à geração anterior, os dispositivos para fumo da segunda geração deixam de ser parecidos com cigarros e passam a possuir baterias com maior durabilidade, geralmente feitas de lítio, botões para uso controlado pelo manipulador e alguns dos dispositivos passam a possuir tanques de abastecimento acessíveis pelos usuários, com a possibilidade de reabastecimento do tanque com refil de sabores variados (SILVA; MOREIRA, 2018; TARRAN et al, 2021).

Dessa maneira, os líquidos de refil passam a ser vendidos separadamente, oferecendo uma gama convidativa de sabores. Por causa de sua aparência semelhante a canetas, receberam o nome de Pen Like Vape (SILVA; MOREIRA, 2018).

### 2.2.3 Terceira Geração: Mod system

Figura 3. Esquema exemplificando a constituição de um dispositivo eletrônico para fumar de terceira geração.



FONTE: Adaptado de FARINACCIO, 2019.

Na terceira geração de vaporizadores, surgiu o tipo de modelo conhecido como MOD vape. Os dispositivos passam a possuir chipsets para controle do usuário quanto a quesitos como bateria, modo de uso e até mesmo amperagem. O termo MOD deriva da palavra “modificação”, demonstrando o objetivo principal dessa espécie de apetrecho: a customização (FARINACCIO, RAFAEL, 2019).

Os dispositivos passam a ser montáveis, compostos por um corpo onde fica a bateria, uma área para controle da passagem de ar que pode ser desacoplada do corpo e o atomizador, onde encontra-se o bocal, o tanque de abastecimento e a resistência de aquecimento, também modificável e substituível (TARRAN et al, 2021).

#### 2.2.4 Quarta geração: Pod System

Figura 4. Imagem ilustrativa da quarta geração de cigarros eletrônicos



(FONTE: VAPORESSO, disponível em: <https://www.vaporessobrasil.com/collections/pod-system/products/vaporesso-xros-16w-pod-system>)

A geração mais recente de vaporizadores, o pod system é um mini vape ou vaporizador, que pode possuir cartuchos pré-carregados ou cartuchos que você pode encher com *juices* de *nic salt*. Este cartucho se encaixa em uma pequena bateria que alimenta o dispositivo. Alguns são automáticos, bastando você puxar o ar para utilizá-los, e outros você deve segurar botão para acionar. Esses apetrechos se destacam pelo formato compacto, tornando-se uma alternativa muito convidativa pela facilidade de transporte (TARRAN et al, 2021).

### **2.3 O líquido de refil e a sua composição**

O líquido de refil que é utilizado para a execução do consumo de cigarros eletrônicos tem o nome comercial de “*e-liquid*” ou “*juice*”. Ele é composto majoritariamente por propilenoglicol e glicerina vegetal, principais responsáveis pela produção de vapor, em proporção comercial tradicional de 80% glicerina vegetal e 20% propilenoglicol, embora haja variação entre marcas. Os juices podem contar ou não com a presença de nicotina em sua composição. Durante a utilização dos DEFs, portanto, o usuário inala o vapor produto do aquecimento da essência, propilenoglicol, glicerina vegetal e, se presente, da nicotina (SCHALLER et al., 2013).

Tanto o propilenoglicol quanto a glicerina vegetal podem ser nomeados os aditivos mais importantes da composição dos refis de dispositivos eletrônicos para fumar, pois estes são os protagonistas da produção de vapor desses objetos (SCHALLER et al., 2013). Levantamentos feitos na internet em um intervalo de entre 2012 e 2015 indicavam uma variedade de mais de 466 marcas diferentes e mais de sete mil sabores distintos de “e-juices”. Atualmente, é estimada uma quantidade ainda maior de oferta de sabores, pressupondo uma aquisição de pelo menos 242 novos sabores por mês nesse intervalo de pesquisa (FINARDI, 2021). Compostos estes que incluem em sua formulação ésteres, ácidos e aldeídos (IRUSA et al., 2020).

Figura 5 - Representação de diferentes e-líquidos e sua composição básica.



Fonte: VAPABLE. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=QJ--FU0T7xo>>

## **2.4 As fontes de toxicidade dos DEFs**

Os mecanismos de toxicidade relacionados aos dispositivos eletrônicos para fumar podem se dividir em duas classes: (1) associados ao “juice”, como é conhecido o líquido de abastecimento e (2) associados ao corpo do dispositivo (SANNER; GRIMSRUD, 2015).

### **2.4.1 Mecanismos de toxicidade associados ao líquido de abastecimento**

#### **2.4.1.1 A nicotina**

Ao analisar a composição dos refis dos cigarros eletrônicos, o primeiro ponto de preocupação é a presença de nicotina. Como um agonista colinérgico seletivo, ela pode ter papel no desenvolvimento de aterosclerose por causa de sua ação nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) presentes em tecido neuronal e não neuronal, diretamente relacionados ao potencial inflamatório e a formação de espécies reativas (FU et al., 2021). A presença desse composto psicoativo pode também estar associada ao desenvolvimento de dependência e sua existência nas formulações pode causar a falsa sensação de que o produto tem função medicinal com finalidade de tratar o vício em tabaco (JIMENEZ RUIZ et al., 2014). A quantidade real de nicotina no líquido de refil tampouco é conhecida, tendo sido identificadas críticas diferenças entre as doses descritas nos rótulos e o que realmente era entregue ao usuário (DONOVAN, 2020). Sabe-se que a nicotina não é considerada cancerígena, entretanto, no cérebro, sua ação nos neurotransmissores associados ao sistema de recompensa tem forte associação à indução de vício (INCA, 2016). Estudos conduzidos com população de jovens e adolescentes relatam que a nicotina pode ser tóxica para o sistema cognitivo, além de poder afetar o sistema de recompensa, humor e o mecanismo de mediação e controle de impulsos (SILVA et al., 2020).

Estudos compararam a quantidade de nicotina liberada pelos cigarros tradicionais e os cigarros eletrônicos, demonstrando que a equivalência entre estes pode ser considerada apenas se os usuários de cigarros eletrônicos fizessem uso de refis de 50mg/ml, levando ao entendimento de que dosagens menores que estas teriam uma faixa de segurança um pouco maior (INCA, 2016). Entretanto, há profissionais da saúde que questionam esse apontamento. É dito que, apesar da quantidade menor de nicotina presente nos aparelhos eletrônicos de fumo, a facilidade e aceitabilidade social deles abre mais brechas para que usuário possa consumi-los com maior frequência. O usuário, que costumeiramente teria que se retirar de um recinto para realizar a utilização de um cigarro tradicional, hoje pode o fazer dentro de ambientes fechados e não ter repreensão social por conta da ausência de odor e maior aceitabilidade. Esse hábito evoluiu para ser enxergado como uma atividade social, principalmente em festas e ambientes de descontração. Dessa maneira, o usuário que antes iria fazer uso de uma quantidade limitada de cigarros diários, pode acabar se expondo ainda mais à nicotina por causa de facilitadores como aceitação social, ausência de odor e facilidade de uso, além do componente convidativo encontrado nos sabores açucarados que integram os “*e-juices*” (MUZY, 2021).

#### **2.4.1.2 O propileno glicerol e a glicerina vegetal**

Em segundo lugar, outros componentes de importante influência na toxicidade do líquido de refil são o solvente e veículo das essências, compostos de propileno glicerol e a glicerina vegetal. Há informações passadas por produtores e comerciantes de “*juices*” que esses dois componentes são seguros para uso, entretanto, isso se baseia unicamente no fato desses produtos serem utilizados em produtos hospitalares e terem suposta aprovação do FDA para sua utilização. Porém, não há estudos robustos e nenhuma garantia de segurança para a utilização desses componentes por vias respiratórias, como acontece no caso do seu uso nos vaporizadores (FARSALINOS et al., 2013). Na literatura, existem estudos que demonstram que tanto o propileno glicerol quanto a glicerina vegetal podem gerar produtos tóxicos. Por exemplo, o aquecimento desses componentes faz com que eles entrem em contato com oxigênio e sofram oxidação, dessa maneira, formando acroleína e formaldeído, produtos com evidências de atividade carcinogênica para humanos e indícios de potencial inflamatório e oxidante (BERTONI et al., 2021; SPAHN, 2021).

Segundo a IARC (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer), o formaldeído se encaixa como um agente cancerígeno. Como fora supracitado, o aquecimento e oxidação dos adjuvantes das soluções de refil podem resultar na formação de formaldeído e sua carreação no vapor dos dispositivos eletrônicos para fumar. Estudos estimam que em alta voltagem, a

vaporização de 3 mililitros de solução refil podem gerar cerca de 14 miligramas de formaldeído, valor maior que o encontrado em cigarros tradicionais, que é de aproximadamente 3 miligramas (SEIFTER, 2015). Com base nisso, há a possibilidade de o uso de cigarros eletrônicos podem expor os usuários a um risco ainda maior de câncer do trato digestivo superior, uma vez que estariam expostos a concentrações maiores do composto cancerígeno (KOSMIDER et al., 2015).

#### **2.4.1.3 Utilização de óleo de haxixe e semelhantes**

Há também o uso dos cigarros eletrônicos voltados para fumar óleo de haxixe, um produto da cannabis derivado das resinas da maconha. Muitas vezes, o processamento desse óleo é realizado de maneira clandestina e com pouco cuidado sanitário em residências, estado os usuários alheios aos riscos dessas práticas (UNITED STATES FIRE ADMINISTRATION, 2017). Alguns estudos chegam a evidenciar e ligar a prática de fumo de óleo de haxixe ao desenvolvimento de lesões pulmonares de teor característicos. São inúmeros os casos de danos pulmonares com sintomas como alteração do revestimento do fluido pulmonar, redução na saturação e achados em exames de imagem com lesões bilaterais com aspecto de vidro fosco, resultando na nomeação de uma doença intimamente ligada à prática de *vaping*, a EVALI, “*e-cigarette or vaping product use-associated lung injury*”(SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2020).

#### **2.4 Exposição a metais oriundos da composição do próprio dispositivo eletrônico para fumar**

Quando colocamos em evidência o próprio corpo do dispositivo, é visto que sua composição pode possuir papel no caráter tóxico dos DEFs. Por possuir uma resistência de metal que entra diretamente em contato com o líquido de abastecimento, é presumida sua associação direta com a liberação de elementos como alumínio, cobre, cromo, prata, chumbo, manganês, níquel e estanho (SPAHN, 2021). Esses elementos, segundo a FDA, são seguros em certos níveis para o consumo humano por via oral, entretanto, pouco se sabe sobre sua influência à saúde quando se expõem os indivíduos pela via inalatória. Na literatura, alguns autores já indicam os metais, principalmente o níquel e o cobre, como importantes protagonistas na indução de estresse oxidativo e influenciadores no surgimento de resposta inflamatória (SPAHN, 2021), argumento esse que é questionado por outros autores, baseados no fato dos cigarros tradicionais apresentarem ainda mais compostos cancerígenos em comparação (SULTAN et al., 2018).

## **2.5 Toxicidade associada ao uso dos dispositivos eletrônicos para fumar**

Quando realizadas pesquisas mais aprofundadas acerca dos sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, é possível ver grande evidência de seu caráter negativo ao organismo. Inúmeros autores indicam que os DEFs podem induzir lesão e obstrução de vias aéreas, além da possibilidade de atuarem na redução do limiar e a sensibilidade do reflexo da tosse (CAVALCANTE, 2017). Ademais, o uso desses dispositivos pode alterar a homeostase pulmonar por meio da alteração da expressão de genes das vias áreas de pequenos calibres e indução da maior atuação de macrófagos alveolares, alterando a função pulmonar de maneira indireta (CARNEVALE et al., 2016).

A literatura existente, portanto, indica que os DEFs podem produzir toxicidade direta ao tecido pulmonar, além de realizar a redução da barreira alveolocapilar e a redução da capacidade de resposta imunológica pulmonar do usuário, de modo a aumentar a vulnerabilidade do indivíduo a infecções e redução da produção de muco no trato respiratório (WIECZOREK et al., 2020).

Os elementos encontrados demonstram o potencial efeito tóxico da utilização de DEFs no organismo, evidenciado em estudos de casos e análise de componentes do líquido de refil. Na literatura, há relatos que demonstram a associação do uso de *e-cigarettes* com o desenvolvimento de injúrias pulmonares severas e alterações no sistema cardiopulmonar. Existem evidências da existência de uma doença associada diretamente ao uso de vaporizadores, nomeada “EVALI”, da sigla em inglês para doença pulmonar associada ao uso de produtos de cigarro eletrônico ou vaping. É cristalina a necessidade de estudos mais aprofundados acerca do tema e uma maior delimitação sobre a segurança dos DEFs, comparando seus efeitos nocivos aos dos métodos tradicionais de fumo, como cigarro tradicional, kretek (cigarro de cravo) e narguillé (TEGIN et al., 2021; JIANG et al., 2020).

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a toxicidade dos dispositivos eletrônicos para fumar através de análise de estudos *in vivo*.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar e elucidar mecanismos pelos quais os dispositivos eletrônicos para fumar podem causar:

- I) Cardiotoxicidade;

- II) Danos pulmonares;
- III) Neurotoxicidade e alterações comportamentais;
- IV) Toxicidade sistêmica.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

Os dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) são instrumentos munidos de bateria e tem o propósito de ser utilizados para fumar ou “vaporar”, como denominam os usuários dessa espécie de apetrecho. Eles são equipados com um compartimento que é abastecido por refil, ou como é conhecido, “*juice*”, podendo conter nicotina ou não (CHAN et al., 2021).

Esses equipamentos têm recente surgimento no mercado e propõem inocuidade aos usuários. Entretanto, os DEFs têm mostrado um aumento exponencial de utilização, principalmente entre o público jovem. Um recente relatório da OMS estima que 13,4 milhões (3,6%) da população mundial, com idades entre 13 e 15 anos, usam produtos de tabaco sem fumaça (URRUTIA-PEREIRA et al., 2018) e no Brasil estudos indicam a estimativa de 6,7% da população de 18 anos ou mais das capitais brasileiras já tenham feito uso de DEF na vida e que, atualmente, 2,32% de indivíduos façam uso diário ou ocasional (BERTONI, 2021).

Entretanto, pouco se sabe sobre os impactos que esses utensílios podem causar à saúde humana. Há uma escassez das informações acerca da toxicologia atrelada a esses dispositivos e de seus aditivos, de modo que se torna necessário o levantamento e a revisão acerca de riscos e de benefícios do uso desses aparelhos, para que se possam ser implementadas melhores normas e regulamentos, além de permitir a difusão de conhecimento à população (TEGIN et al., 2020; JIANG et al., 2020).

#### **5. METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca dos impactos potenciais da utilização de dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs). Para a elaboração dessa revisão, as seguintes etapas serão seguidas: elaboração de uma questão norteadora; extração de artigos em bases de dados eletrônicos, seguindo critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos; leitura, avaliação, interpretação e apresentação de resultados.

A pergunta norteadora utilizada é “Como o uso de dispositivos eletrônicos para fumar pode afetar a saúde humana?”. Para responder essa pergunta foram executadas buscas nas bases de dados WebOfScience, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Scopus. Os critérios de inclusão escolhidos foram: ensaios clínicos, relatos de caso, revisões sistemáticas e

estudos publicados entre os anos de 2019 e 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol, que faziam referência ao uso de cigarros eletrônicos e os impactos à saúde humana. Foram excluídos estudos com viés social, não disponíveis em fontes eletrônicas, protocolos de estudo e pesquisas cujo tema principal consistia na análise comportamental de usuários de cigarro eletrônico.

Os descritores utilizados foram “Electronic Nicotine Delivery System” and “E-cigarette”, “cardiovascular system” and “pulmonary system”, pesquisados em conjunto. A pesquisa realizada resultou em 29 artigos, dos quais foram excluídos: 1 artigo foi excluído porque tinha foco especialmente na utilização de cannabis e seus derivados, sendo, dessa maneira, pouco coerente com o tema que se deseja discorrer.

Foram excluídos estudos de revisão, cartas, simpósios, editoriais e semelhantes. Estudos utilizando o modelo animal de zebrafish também foram excluídos pois a via de exposição não era coerente com o uso tradicional dos cigarros eletrônicos.

## **6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Painel sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)**, 2020.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **CIGARROS ELETRÔNICOS – O QUE JÁ SABEMOS ? O QUE PRECISAMOS CONHECER?** [s.l: s.n.].

BERTONI, N.; SZKLO, A. S. Dispositivos eletrônicos para fumar nas capitais brasileiras: prevalência, perfil de uso e implicações para a Política Nacional de Controle do Tabaco. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 7, p. 1-13, 4 jan. 2021.

CARNEVALE, Roberto *et al.* Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. **CHEST Journal**, [S. l.], p. 606-612, 1 set. 2016. DOI 10.1016. Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)48562-4/fulltext#relatedArticles](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)48562-4/fulltext#relatedArticles). Acesso em: 13 jul. 2021.

CHAN, G. C. K. *et al.* A systematic review of randomized controlled trials and network meta-analysis of e-cigarettes for smoking cessation. **Addictive Behaviors**, [S. l.], v. 119, p. 106-109,

4 mar. 2021. DOI 10.1016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106912>. Acesso em: 28 ago. 2021.

CAO, D. J. *et al.* Review of Health Consequences of Eletronic Cigarettes and the Outbreak of Eletronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. **Journal of Medical Toxicology**, [S. l.], v. 16, p. 295-310, 16 abr. 2020. DOI 10.1007. Disponível em: <https://link-springer-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007%2Fs13181-020-00772-w>. Acesso em: 30 ago. 2021.

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, 13 abr. 2014.

FU, Xiuxiu *et al.* Nicotine: Regulatory roles and mechanisms in atherosclerosis progression. **Elsevier**, [s. l.], v. 151, ed. 1, 28 maio 2021. DOI 10.1016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez54.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0278691521001873?via%3Dihub>. Acesso em: 29 ago 2021.

GILLMAN, Gene *et al.* Determining the impact of flavored e-liquids on aldehyde production during Vaping. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, Durham, v. 112, p. 1-5, 24 Jan. 2020.

GLOBAL STATE OF TOBACCO HARM REDUCTION. *Burning Issues: Global State of Tobacco Harm Reduction 2021*. [s.1: s.n].

IRUSA, K. F.; VENCE, B.; DONOVAN, T. Potential oral health effects of e-cigarettes and vaping : A review and case reports. *Journal of Esthetic Restoration Dental*, v. 32, p. 260–264, 2020.

JIANG, Huanhuan *et al.* Chemical and Toxicological Characterization of Vaping Emission Products from Commonly Used Vape Juice Diluents. **Chemical Research in Toxicology**, [S. l.], v. 33, p. 2157-2163, 3 Jul. 2020. DOI 10.1021. Disponível em: <https://pubs-acsc-org.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/pdf/10.1021/acs.chemrestox.0c00174>. Acesso em: 3 ago. 2021

JIMENEZ RUIZ, C. A. *et al.* El cigarrillo electrónico. Declaración oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre la eficacia, seguridad y regulación de los cigarrillos electrónicos. *Archivos de Bronconeumología*, v. 50, n. 8, p. 362–367, 2014.

KOSMIDER, L. et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: Effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine and Tobacco Research*, v. 16, n. 10, p. 1319–1326, 2014.

LACERDA, L. J. R. DE; MOURA, M. D. G. DE. ESTOMATITE NICOTÍNICA – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 17, n. 2, p. 1–6, 2019

Oliveira, Wemerson José Corrêa de et al. Electronic cigarette awareness and use among students at the Federal University of Mato Grosso, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online]. 2018, v. 44, n. 5 [Accessed 27 October 2021] , pp. 367-369. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000229>>. Epub 19 July 2018. ISSN 1806-3756. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000229>.

ROMERO, I. T.- et al. Respiratory Impact of Electronic Cigarettes and “ Low-Risk ” Tobacco. *Revista de Investigación Clínica*, v. 71, n. 1, p. 17–27, 2019

SEIFTER, J. L. Hidden Formaldehyde in E-Cigarette Aerosols. *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 4, p. 392–394, 2015.

SULTAN, A. S.; JESSRI, M.; FARAH, C. S. Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, p. 1–7, dez. 2018.

SANTOS, U. P. Cigarro eletrônico: Repaginação e renovação da indústria do tabagismo. **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, São Paulo, v. 44, n. 5, p. 345-346, 13 jun. 2018. DOI 10.1590. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562018000050003>. Acesso em: 19 ago. 2021.

SCHALLER, K. et al. Electronic Cigarettes – An Overview. Heidelberg: Red Series Tobacco Prevention and Tobacco Control Volume 19, 2013. v. 19

SANNER, T.; GRIMSRUD, T. K. Nicotine: Carcinogenicity and effects on response to cancer treatment - a review. *Frontiers in Oncology*, v. 5, n. Aug, p. 1–10, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Comunicado EVALI. Disponível em: <<https://sbpt.org.br/portal/t/evali/>>. Acesso em: 27 fev. 2021.

SPAHN, J. E. *et al.* Critical research gaps in electronic cigarette devices and nicotine aerosols. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 593, p. 144-153, 25 jan. 2021. DOI 10.1016. Disponível em: <https://www->

sciencedirect.ez54.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0378517320311297?via%3Dihub. Acesso em: 19 ago. 2021.

TEGIN, M. D. G. *et al.* E-Cigarette Toxicity?. **Southern Medical Association**, Birmingham, v. 111, n. 1, p. 35-38, 31 jan. 2018. DOI 10.14423. Disponível em: <https://sma.org/southern-medical-journal/article/e-cigarette-toxicity/>. Acesso em: 18 ago. 2021.

URRUTIA-PEREIRA, Marilyn *et al.* Cigarros eletrônicos: Esses ilustres desconhecidos. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 309-313, 30 maio 2018. DOI 10.5935. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/336928519\\_Cigarros\\_eletronicos\\_esses\\_ilustres\\_desconhecidos](https://www.researchgate.net/publication/336928519_Cigarros_eletronicos_esses_ilustres_desconhecidos). Acesso em: 17 ago. 2021.

VAPABLE. What is PG or VG?. Youtube, 20 de abr. 2019. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=QJ--FU0T7xo> >. Acesso em: 25 abr. 2021.

WALLEY, S. C. *et al.* A Public Health Crisis: Electronic Cigarettes, Vape, and JUUL. *Pediatrics*, v. 143, n. 6, p. e20182741, 23 jun. 2019.

WANG, T. W. *et al.* E-cigarette Use Among Middle and High School Students — United States. *Silver Spring Morbidity and Mortality Weekly Report E-cigarette*, 2020. Disponível em: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6937e1.htm?s\\_cid=mm6937e1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6937e1.htm?s_cid=mm6937e1_w)

WIECZOREK, R. *et al.* A comparative in vitro toxicity assessment of electronic vaping product e-liquids and aerosols with tobacco cigarette smoke. **Toxicology in Vitro**, [s. l.], v. 66, 1 ago. 2020.

PROCTOR , C. *et al.* Painel Sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF). **ANVISA** , Brasília, p. 1-22, 11 abr. 2018. Sede da ANVISA, Brasília - DF.

## 7. Artigo

# AS ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DECORRENTES DO USO DE DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR (DEFS): O QUE OS MODELOS ANIMAIS PODEM NOS ENSINAR?

Fernanda Ferreira<sup>a</sup>, Vivian Santos<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Universidade de Brasília - UnB (DF), Brasil*

<sup>b</sup> *Instituto de Criminalística, Polícia Civil do Distrito Federal, Brasília (DF), Brasil*

<sup>c</sup> *Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia UnB/FCE (DF), Brasil*

\*Endereço de e-mail para correspondência: [vazzfernandaferreira@gmail.com](mailto:vazzfernandaferreira@gmail.com) Tel.: +55-61-98108-3390.

---

## Resumo

Os dispositivos eletrônicos para fumar são apetrechos compostos por um reservatório para armazenamento de refil, resistência de aquecimento responsável pela vaporização do líquido de abastecimento e bateria recarregável, utilizado por usuários para ter acesso à nicotina e outros flavorizantes no formato de aerossóis. Pela grande

quantidade modelos e sabores, esses dispositivos têm se popularizado no mercado e chamado a atenção da mídia e da população. Pouco se sabe acerca de seus efeitos fisiológicos e ainda há escassez de estudos sobre o assunto. Dadas as controvérsias sobre a segurança destes dispositivos, neste trabalho foram analisados os efeitos fisiológicos da exposição a esses aparatos e seus componentes em estudos in vivo, suas consequências e a comparação em relação a toxicidade dos cigarros tradicionais. Pesquisas atuais mostram que a exposição ao cigarro eletrônico pode ter efeitos potencialmente nocivos em células, animais e humanos, enquanto a avaliação de segurança dos efeitos a longo prazo do uso do cigarro eletrônico ainda é desconhecida. Semelhantes, mas não idênticos aos cigarros convencionais, os mecanismos de toxicidade dos cigarros eletrônicos se manifestam principalmente no estresse oxidativo, respostas inflamatórias e danos ao DNA. Esta revisão irá resumir mecanismos de toxicidade e vias de sinalização de eletrônicos no que diz respeito à sistema respiratório e cardiovascular, o que poderia dar aos pesquisadores uma melhor compreensão e orientação sobre os efeitos de cigarros eletrônicos em nossa saúde.

*Palavras-Chave:* Cigarros eletrônicos; Toxicidade; cardiovascular; respiratório; DEFs.

---

## **Abstract**

Electronic cigarettes are devices composed of a reservoir for refill storage, heating coil responsible for vaporizing the e-liquid and rechargeable battery, used by users to access nicotine and other flavorings in the form of aerosols. Due to the substantial number of models and flavors, these devices have become popular in the market and have drawn the attention of the media and the population. Little is known about its physiological effects and there is still a lack of studies on the subject. Given the controversies about the safety of these devices, this work analyzed the physiological effects of exposure to these devices and their components in in vivo studies, their consequences and the comparison in relation to the toxicity of traditional cigarettes. Current research shows that e-cigarette exposure may have potentially harmful effects on cells, animals, and humans, while the safety evaluation of the long-term effects of e-cigarette use is still unknown. Similar but not identical to conventional cigarettes, the toxicity mechanisms of e-cigarettes are mainly manifested in oxidative stress, inflammatory responses, and DNA damage. This review will summarize the toxicity mechanisms and signal pathways of e-cigarettes concerning the respiratory system and cardiovascular system, which could give researchers a better understanding and direction on the effects of e-cigarettes on our health.

*Keywords:* Eletronic cigarette; Toxicology; E-cigarette; Cardiovascular; respiratory; ENDS.

---

## **1. INTRODUÇÃO**

Os dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) são instrumentos munidos de bateria e tem o propósito de ser utilizados para fumar ou “vaporar”, como denominam os usuários dessa espécie de apetrecho. Eles são equipados com um compartimento que é abastecido por refil,

ou como é conhecido, “juice”, podendo conter nicotina ou não (CHAN *et al.*, 2021).

Esses equipamentos têm recente surgimento no mercado e propõem inocuidade aos usuários. Todavia, os DEFs têm mostrado um aumento exponencial de utilização, principalmente

entre o público jovem. Um recente relatório da OMS estima que 13,4 milhões (3,6%) da população mundial, com idades entre 13 e 15 anos, usam produtos de tabaco sem fumaça (URRUTIA-PEREIRA *et al.*, 2018) e no Brasil estudos indicam a estimativa de 6,7% da população de 18 anos ou mais das capitais brasileiras já tenham feito uso de DEF na vida e que, atualmente, 2,32% de indivíduos façam uso diário ou ocasional (BERTONI, 2021).

Quando realizadas pesquisas mais aprofundadas acerca dos sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, é possível ver grande evidência de seu caráter negativo ao organismo. Inúmeros autores indicam que os DEFs podem induzir lesão e obstrução de vias aéreas, além da possibilidade de atuarem na redução do limiar e a sensibilidade do reflexo da tosse (CAVALCANTE, 2017). Ademais, o uso desses dispositivos pode alterar a homeostase pulmonar por meio da alteração da expressão de genes das vias áreas de pequenos calibres e indução da maior atuação de macrófagos alveolares, alterando a função pulmonar de maneira indireta (CARNEVALE *et al.*, 2016).

A literatura existente, portanto, indica que os DEFs podem produzir toxicidade direta ao tecido pulmonar, além de realizar a redução da barreira alveolocapilar e a redução da capacidade

de resposta imunológica pulmonar do usuário, de modo a aumentar a vulnerabilidade do indivíduo a infecções e redução da produção de muco no trato respiratório (WIECZOREK *et al.*, 2020).

Com esses dados em mente, é cristalina a necessidade de estudos mais aprofundados acerca do tema e uma maior delimitação sobre a segurança dos DEFs, comparando seus efeitos nocivos aos dos métodos tradicionais de fumo, como cigarro tradicional, kretek (cigarro de cravo) e narguillé (TEGIN *et al.*, 2021; JIANG *et al.*, 2020).

## 2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca dos impactos potenciais da utilização de dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs). Para a elaboração dessa revisão, as seguintes etapas serão seguidas: elaboração de uma questão norteadora; extração de artigos em bases de dados eletrônicos, seguindo critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos; leitura, avaliação, interpretação e apresentação de resultados.

A pergunta norteadora utilizada é “Como o uso de dispositivos eletrônicos para fumar pode afetar a saúde humana?”. Para responder essa pergunta

foram executadas buscas nas bases de dados WebOfScience, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Scopus. Os critérios de inclusão escolhidos foram: ensaios clínicos, relatos de caso, revisões sistemáticas e estudos publicados entre os anos de 2019 e 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol, que faziam referência ao uso de cigarros eletrônicos e os impactos à saúde humana.

Foram excluídos estudos com viés social, não disponíveis em fontes eletrônicas, protocolos de estudo e pesquisas cujo tema principal consistia na análise comportamental de usuários de cigarro eletrônico.

Os descritores utilizados foram “Electronic Nicotine Delivery System” and “E-cigarette”, “cardiovascular system” and “pulmonary system”, pesquisados em conjunto. A pesquisa realizada resultou em 23 artigos.

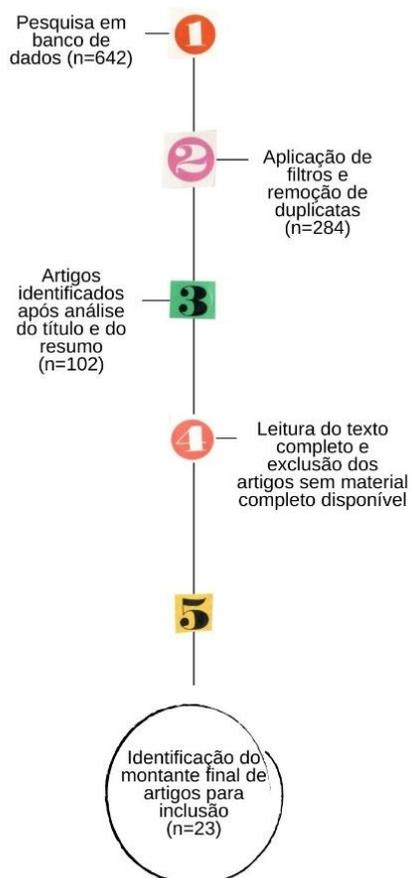
Foram excluídos: estudos de revisão, cartas, simpósios, editoriais e semelhantes. Estudos utilizando o modelo animal de zebrafish também foram excluídos pois a via de exposição não era coerente com o uso tradicional dos cigarros eletrônicos.

A pesquisa foi realizada em janeiro de 2022, utilizando as plataformas Web of Science e Scopus. Foram identificados 642 trabalhos nas bases de dados investigadas. Após a aplicação dos filtros descritos previamente, o montante de 284 artigos foi observado, dos quais 87 foram excluídos por serem repetidos. Dos títulos e resumos analisados, 102 foram selecionados para a leitura dos textos completos, dos quais 81 foram localizados e 23 foram incluídos na presente revisão por se encaixarem nos critérios de seleção.

Na seguinte figura é representado o fluxograma de seleção dos trabalhos.

Figura 1. Fluxograma de seleção de trabalhos

### 3. RESULTADOS



Fonte: Próprio autor

Objetivando auxiliar na busca de dados, foi desenvolvida a **Tabela 1**, onde foram expostas as informações dos artigos separados e utilizados para a presente revisão, contendo dados como autor, ano, animais utilizados e modelo de exposição utilizado no estudo.

Tabela 1. Informações dos artigos identificados (continua)

Autor	Ano	Animais Utilizados	Modelo de Exposição	Padrão de Exposição	Tempo	E-Líquido Utilizados
Cirillo et al.	2019	Rato Sprage-Dawley	Inalação Intranasal	3 horas por dia	28 dias	Flavorizado sem nicotina
Madison et al.	2019	Rato C57BL6	Exposição de corpo inteiro	6 horas por dia	4 meses	Sem flavorizante na concentração de 0 ou 33mg/ml de nicotina
Espinoza-Derout et al.	2019	Rato C57BL6	Exposição de corpo inteiro	6 horas por dia	12 semanas	Flavorizado com 0 e 24mg/ml de nicotina
Shi et al.	2019	Rato C57BL6	Exposição de corpo inteiro	3 horas por dia	14 dias	Sem flavorizante na concentração de 24mg/ml de nicotina
Alasmari et al.	2019	Rato C57BL6	Exposição de corpo inteiro	1 hora por dia	1 mês	Flavorizado sabor tabaco na concentração de 18mg/ml de nicotina
El-Mahdy et al.	2021	Camundongo C57BL/6J	Exposição de corpo inteiro	2 horas por dia	13 meses	Sem flavorizante na concentração de 0, 6 e 24 mg/ml de nicotina
Ramanathan et al.	2020	Camundongo C57BL/6J	Inalação Intranasal	2 horas por dia, 4 dias por semana	2 meses	Flavorizado na concentração de 0 e 15 mg/ml de nicotina
Chapman et al.	2019	Camundongo BALC/C	Inalação Intranasal	1 hora por dia	18 dias	Flavorizado e não flavorizado na concentração de 0 e 12mg/ml de nicotina
Prasedya et al.	2020	Camundongo BALC/C	Inalação Intranasal	2 horas por dia	14 dias	Flavorizado com concentração de 18 mg/ml de nicotina

Espinoza-Derout et al.	2019	Camundongo C57BL/6J	Inalação Intranasal	4 horas por dia	12 semanas	Flavorizado com 0 e 24mg/ml de nicotina
Wang et al.	2019	Camundongo C57BL/6J	Exposição de corpo inteiro	2 horas por dia	1 mês	Sem flavorizante na concentração de 0 e 25mg/ml de nicotina
Ma et al.	2020	Camundongo Apoe-/-	Exposição de corpo inteiro	3 horas por dia	3 e 6 meses	Flavorizado e não flavorizado na concentração de 0 e 4mg/ml de nicotina

Tabela 1. Informações dos artigos identificados (conclusão)

Matsumoto et al.	2020	Camundongo C57BL/6J	Inalação Intranasal	2 horas por dia	15 dias	Flavorizado com 5mg/ml de nicotina; Acetato de vitamina E aerolisada
Glynos et al.	2019	Camundongo C57BL/6J	Inalação Intranasal	4 horas por dia	4 semanas	Flavorizados e não flavorizados com 0 e 18mg/ml de nicotina
Larcombe et al.	2019	Camundongo BALB/C	Exposição de corpo inteiro	1 hora por dia; 2 horas por dia	8 semanas	Flavorizado na concentração de 0 e 12 mg/ml de nicotina
Wang et al.	2020	Rato Sprage-Dawley	Exposição de corpo inteiro	3 horas por dia	3 meses	Sem flavorizante na concentração de 25mg/ml de nicotina
Crotty Alexander et al.	2019	Ratos C57BL6	Exposição de corpo inteiro	1 hora por dia	6 meses	Sem flavorizante na concentração de 0 e 24mg/ml de nicotina
Olfert et al.	2019	Ratos C57BL6	Inalação Intranasal	1 hora por dia	8 meses	Flavorizado na concentração de 18 mg/ml de nicotina

Wong et al.	2021	Fêmeas de camundongo B6C3F1	Exposição de corpo inteiro	2 horas por dia	8 semanas	Sem flavorizante na concentração de 0, 12 e 24mg/mL de nicotina
Sun et al.	2021	Fêmeas de camundongo B6C3F1	Exposição de corpo inteiro	2 horas por dia	8 semanas	Sem flavorizante na concentração de 0, 12 e 24mg/mL de nicotina
Durmus et al.	2022	Camundongos A/J	Exposição de corpo inteiro	3 horas por dia	3 meses e meio	Flavorizados e não flavorizados com 0 ou 24mg/ml de nicotina
Sivaraman et al.	2022	Camundongos C57BL/6J	Inalação Intranasal	3 horas por dia	28 dias	Sem flavorizantes, com concentração de 0, 20mg/ml de nicotina
Wong et al.	2022	Camundongos A/J	Exposição de corpo inteiro	6 horas por dia	5 semanas	Flavorizados e não flavorizados nas concentrações de 3mg/ml, 9mg/ml e 18mg/ml de nicotina

Fonte: Própria autora

Dos 23 artigos, observou-se que todos foram publicados na língua inglesa. Em relação ao ano de publicação, a amostra apresentou uma prevalência maior no ano de 2019, sendo equivalente a nove artigos (39,13%), enquanto o ano de 2020 foi representado por cinco artigos (21,7%), o ano de 2021 foi representado por dois (8,7%) e o ano de 2022 foi representado por um (4,3%).

Não houve um predomínio de bases de pesquisa, uma vez que ambas exibiram resultados de pesquisa muito semelhantes, com uma variação mínima de três artigos diferentes entre si.

Dos vinte e três artigos selecionados, seis (26%) utilizaram ratos C57BL6, dois utilizaram ratos sprague-Dawley (8,7%), sete utilizaram camundongos C57B/6J(30,4%), três utilizaram camundongos BALB/C (13,04%), um utilizou camundongos Apoe -/- (4,4%), dois utilizaram camundongos A/J e utilizaram camundongos B6C3F1 .

Quatorze dos 23 artigos utilizaram o método de exposição de corpo inteiro, no qual o animal ficava fechado em contato com os aerossóis (60,9%) e outros nove utilização a exposição unicamente intranasal (39,1%).

Diversos grupos fizeram a medição de cotinina, um metabólito da nicotina, no

sangue e urina dos animais para realizar comparações com os níveis encontrados em humanos. Desses estudos, três determinaram níveis de cotinina que se faziam equiparáveis ao de fumo pesado, um era equivalente a uma sessão de fumo leve (Olfert *et al.*, 2018) e os outros demonstraram níveis semelhantes aos de um fumante ativo, sem mudanças exacerbadas entre si.

Parte dos estudos empregou grupos de controle utilizando e-líquidos não flavorizados e sem nicotina (n=14) para determinar a relação entre os flavorizantes e os efeitos deletérios do uso dos cigarros eletrônicos. Eles identificaram, portanto, uma relação clara entre determinados sabores de e-juices e seus efeitos tóxicos à saúde. Os principais danos foram observados nos líquidos com sabor mentolado ou derivados da canela, pela presença de cinnamaldeído (DURMUS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2021; GO *et al.*, 2020).

### 3.1 Efeitos sistêmicos

Diversos estudos avaliaram as alterações de peso corporal dos animais, observando incongruências consideráveis. Quatro dos estudos obtiveram resultados onde era notável a perda de peso dos animais, ainda mais acentuada na população exposta a nicotina. Dois estudos reportaram que os grupos expostos a

nicotina tiveram menos perda de peso que o grupo controle. Ambos os estudos utilizavam camundongos BALBc, utilizaram exposição de corpo inteiro e foram realizados no intervalo de tempo de 6 a 7 semanas. A única diferença essencial estava na população de animais, os quais eram machos no primeiro estudo e fêmeas no segundo, indicando uma relação dependente de sexo para os efeitos adversos. Chapman et al., ao estudar as mudanças de peso corporal dos animais, conseguiu observar uma relação entre o sabor utilizado e a variação de peso dos objetos do estudo.

Além das alterações no peso corporal, mudanças sistêmicas como variação na quantidade total de leucócitos e indicativos de resposta inflamatória, estresse oxidativo e fibrose também foram estudados por meio de biomarcadores. Cirillo *et al.* (2019) encontrou um aumento significativo na circulação de neutrófilos e eritrócitos em grupos expostos a cigarros eletrônicos onde as resistências utilizadas eram de sub-ohms mais baixos. Dados similares foram encontrados por Wang *et al.* (2020), que identificou um aumento das espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (8-hydroxy-deoxiguanosina) e nitrotirosina, sugerindo que a presença de radicais livres estava diretamente relacionada com a exposição a nicotina.

Os efeitos dos CEs no aumento da circulação de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas ainda é contraditória. Wong et al. (2021) reportou que os aerossóis produzidos pelos DEFs com e sem nicotina podem ter papel na redução de interleucinas como a IL-1, IL-2 e IL-6, mas não identificou alterações na TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$  e MCP-1. Em contraste, o estudo de 3 meses de exposição intranasal de Crotty Alexander et al. (2019) demonstrou um aumento na circulação de proteínas pró-inflamatórias em dois grupos diferentes de ratos. As análises proteômicas realizadas por este grupo evidenciaram um aumento nas proteínas LIF, EGF, LIX e aumento na angiopoietina-1, além de redução em CCN4, MMP3 e quinase-3-like. Esses estudos demonstram que essas proteínas podem ser interessantes parâmetros para avaliação de exposição aos DEFs.

Em um estudo separado, Ma *et al.* (2020) observou camundongos expostos aos aerossóis de cigarros eletrônicos demonstraram uma significativa eosinofilia no tecido respiratório. Alterações na laringe dos animais expostos foram identificadas, mesmo que essas tenham sido consideravelmente menores do que no grupo exposto aos cigarros eletrônicos. Os animais expostos aos vapores de cigarros eletrônicos demonstraram uma menor expressão de mediadores inflamatórios quando comparados ao grupo dos cigarros tradicionais, objeto que faz completo

oposição ao que fora achado por Wang *et al* (2020), cujos estudos demonstraram um aumento de mediadores pró inflamatórios como TNF $\alpha$ , IL-1a, IL-1b, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e semelhantes.

### 3.2 Efeitos no sistema respiratório

Esperadamente, a maior parte dos estudos se focaram nos efeitos dos cigarros eletrônicos no pulmão e vias respiratórias. Apesar da variação entre modelo de exposição, duração e dose de nicotina utilizados, os estudos reunidos foram suficientes para construir uma relação entre a exposição e o dano potencial ao trato respiratório. A consequência mais frequentemente reportada foi o aumento de macrófagos e infiltração de células imunes nos líquidos de lavagem bronquioalveolar (Glynos *et al*, 2019; Espinoza-Derout *et al.*, 2019; Chapman *et al*, 2019; Prasedya *et al*, 2020). Outros estudos que utilizaram tempos menores de exposição (Hang *et al*, 2019; Larcombe *et al*, 2019) ou utilizaram e-líquidos sem nicotina (Ramanathan *et al*, 2019) não encontraram aumento na infiltração de células imunes. Os dados reunidos também demonstraram um aumento nos marcadores de estresse oxidativo como malondialdeído (Glynos *et al*, 2019) e peróxidos (Wang *et al*, 2020), similar a estudos onde fora utilizada a

nicotina pura aerolisada (Muthumalage, 2021).

Os efeitos dos DEFs nos níveis de citocinas inflamatórias quantificadas nos líquidos de lavagem alveolar foram inconsistentes (Larcombe *et al*, 2019; Wang *et al.*, 2020; Espinoza-Derout *et al.*, 2019). Em vários dos estudos a produção das citocinas inflamatórias teve alterações. No estudo de Glynos *et al.* (2019) não houve mudanças identificadas, enquanto em estudos como os de Ma *et al.* (2021), Shu *et al.* (2019) e Chen *et al.* (2019) houve significantes aumentos na expressão das interleucinas IL-4, IL-6 e em TNF- $\alpha$ .

A maior parte dos estudos não encontrou nenhuma alteração histológica ou inflamação pulmonar após estudos de exposição de duração de pelo menos três meses (Lechasseur *et al*, 2019; Crotty Alexander *et al*, 2019; Madison *et al*, 2019). Três estudos de linhas diferentes de animais demonstraram um aumento na responsividade das vias respiratórias semelhante à asma (Glynos *et al*, 2019; Larcombe *et al*, 2019). Não obstante, El-Mahdy *et al.* (2019) identificou uma relação nicotina-dependente entre o aumento da hiperresponsividade das vias aéreas que incluíam sintomatologia como redução da área de superfície das vias respiratórias superiores, aumento da produção de mucinas, aumento da expressão de proteases como MMP9 e MMP12 e obstrução pulmonar nos ratos A/J.

Enquanto isso, no estudo de quatro semanas com camundongos C57BL6, Glynos *et al.* (2018) demonstrou que apenas os grupos expostos a fumaça de cigarro tradicional demonstraram significativa alteração na elasticidade pulmonar ou qualquer outra evidência de dano.

Dois estudos separados demonstraram um aumento no risco de desenvolvimento de câncer como consequência principal à exposição a radicais livres e espécies reativas de oxigênio geradas pelo uso de DEFs, gerando como reação dano ao DNA e redução da expressão de enzimas antioxidantes como catalase, superóxido dismutase e NADPH quinona redutase (Cirillo *et al.* 2019; Wong *et al.* 2020)

### 3.3 Efeitos cardiovasculares

Quando observados os efeitos cardiovasculares relacionados ao uso de cigarros eletrônicos, diversos estudos reportaram o grande relação nicotina-dependente de consequências ao sistema cardiovascular (Crotty Alexander *et al.* 2019; Olfert *et al.* 2019; Espinoza-Derout *et al.* 2019; Shi *et al.* 2019). Grande parte desses estudos foram conduzidos em camundongos C57BL6 e os achados incluem aumento a angiogênese cardíaca (Shi *et al.* 2019) ou marcadores como angiopoietina (Crotty Alexander *et al.*

2019), além de aumento da fibrose cardíaca e presença de marcadores pró-fibróticos como Col3a1 (Crotty Alexander *et al.* 2019; Shi *et al.*, 2019), sendo mais significantes em períodos maiores de exposição. Um dos estudos, veiculado por Olfert *et al.* (2019), reportou um aumento no ventrículo esquerdo do grupo exposto a cigarros eletrônicos quando comparados aos grupos de controle, podendo estar relacionado a diversas patologias cardiovasculares.

De modo geral, os efeitos cardiovasculares encontrados pelos grupos de pesquisa parecem estar relacionados principalmente à presença de nicotina nos cigarros eletrônicos e às emissões de nanopartículas de metais. A presença desses componentes leva a aumento de circulação de células imunes, aumento do dano tecidual, estresse oxidativo e dano ao DNA, causando consequências como aumento da agregação plaquetária, inflamação e fibrose, resultando numa redução da função cardíaca (Wong *et al.*, 2020; Crotty Alexander *et al.* 2019; Olfert *et al.*, 2019; Muthumalage *et al.*, 2021; Shi *et al.*, 2019).

### 3.4 Efeitos no sistema nervoso central e alterações comportamentais

Poucos dos estudos encontrados buscaram dados de efeitos dos cigarros

eletrônicos no sistema nervoso ou qualquer alteração comportamental envolvida ao uso.

Avelar *et al.* (2019), bem como Prasedya *et al.* (2020) demonstraram uma grande relação entre os cigarros eletrônicos e mecanismos mediados por nicotina que causavam aumento da expressão de  $6nAChR$  e aumento na função do cérebro associada as vias dopaminérgicas e vias de recompensa. Esse mesmo estudo também demonstrou alterações comportamentais nos animais, que se mostraram mais ansiosos e com alteração no padrão comportamental sexual. Análises transcriptômicas mostraram redução na expressão de genes relacionadas com memória, cognição e redução de neurotransmissores, além de aumento de genes associados com a hiperatividade, emoção e desordens alimentares.

### 3.5 Outros sítios alvo

Dois estudos conduzidos com ratos (El-Mahdy *et al.* 2019; Matsumoto *et al.*, 2020) demonstraram aumento do dano tecidual através da atividade da lactato desidrogenase, aumento de marcadores de estresse oxidativo e redução das enzimas antioxidantes. Adicionalmente, El-Mahdy *et al.* (2019) demonstrou uma redução no número de espermatozóides produzidos pelos animais e sua viabilidade, o que

indica que assim como os cigarros tradicionais, o uso de cigarros eletrônicos também pode ter relação com a redução da fertilidade masculina.

## 4. DISCUSSÃO

Um dos principais pontos que chamam atenção na reunião dos dados dos presentes estudos é a grande variação entre os resultados encontrados pelos grupos. Essa dificuldade na reprodutibilidade entre estudos pode estar relacionada especificamente à grande variedade de dispositivos eletrônicos para fumar e a possibilidade de alteração de potência, resistências e outros aspectos dos apetrechos. Como Vivarelli *et al.* (2019) citou em seu estudo, aspectos técnicos como bateria, temperatura, configurações do atomizador e composição do líquido de refil permitem que o consumidor personalize sua experiência de fumo, levando à um perfil toxicológico personalizado. Além disso, a grande variação de tempo dos estudos contribui para a alterabilidade entre resultados.

Apesar da grande variabilidade de resultados e conformação de estudos, é notável que boa parte dos artigos reunidos seguem protocolos semelhantes, onde são utilizados grupos expostos a cigarros eletrônicos sem nicotina em comparação àqueles com a presença de nicotina. Sendo possível notar que grande parte dos efeitos

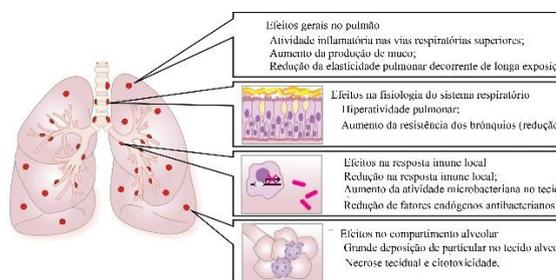
indesejáveis observados tem grande relação com a presença de nicotina.

#### 4.1 Evidências da toxicidade dos cigarros eletrônicos

Devido ao fato de os cigarros eletrônicos aquecerem líquidos de refil para gerar aerossóis, grande parte dos estudos se focaram na análise e determinação dos potenciais danos pulmonares que esses elementos podem causar.

Os dados reunidos demonstram, de modo geral, que os DEFs possuem um considerável potencial de dano aos tecidos pulmonares e vias aéreas superiores. Apesar da grande variação de estudos, quando observadas evidências de análises *in vitro*, *in vivo* e estudos de caso, os efeitos nocivos dos dispositivos eletrônicos para fumar se apresentaram de maneiras muito semelhantes, como disposto na **Figura 1**.

Figura 1. Efeitos dos dispositivos eletrônicos para fumar no sistema cardiorespiratório



Legenda: Efeitos dos cigarros eletrônicos no pulmão. (1) Efeitos gerais no pulmão: atividade inflamatória nas vias respiratórias superiores, aumento da produção de muco, redução da elasticidade pulmonar decorrente de longa

exposição; Efeitos na fisiologia do sistema respiratório – hiperatividade pulmonar; aumento da resistência dos brônquios (redução da elasticidade); Efeitos na resposta imune local – redução da resposta imune local; aumento da atividade bacteriana no tecido pulmonar, redução de fatores endógenos antibacterianos; Efeitos no compartimento alveolar – grande deposição de partículas no tecido alveolar, necrose tecidual e citotoxicidade.

Fonte: Adaptado de Chun et al. 2017

A literatura existente, portanto, indica que os DEFs podem produzir toxicidade direta ao tecido pulmonar, além de realizar a redução da barreira alveolocapilar e a redução da capacidade de resposta imunológica pulmonar do usuário, de modo a aumentar a vulnerabilidade do indivíduo a infecções e redução da produção de muco no trato respiratório (WIECZOREK et al., 2020).

Os dados reunidos por diversos autores levam ao entendimento de que os efeitos nocivos ao pulmão se concentram em uma trindade de fatores: (1) a nicotina e seus subprodutos, (2) a acroleína e o formaldeído, subprodutos da degradação do propileno glicerol e da glicerina vegetal e (3) a deposição de metais no tecido pulmonar, sendo os dois primeiros comprovadamente tóxicos e de potencial carcinogênico (CHAND *et al.*, 2020; MUTHUMALAGE *et al.*, 2020; CZEKALA *et al.*, 2019; PAGE *et al.*, 2021; CHAPMAN *et*

*al.*, 2019; WANG *et al.*, 2021; CHANG *et al.*, 2021; GO *et al.*, 2020).

#### 4.2 Cardiotoxicidade

Quando tratamos da potencial cardiotoxicidade induzida pelo fumo, o mecanismo majoritário, identificado tanto no uso de cigarros eletrônicos quanto no de cigarros tradicionais, se concentra no dano oxidativo, inflamação crônica, dano tecidual e alteração no perfil lipídico do usuário (PAGE *et al.*, 2021; NAVAS-ACIEN *et al.*, 2020; ESPINOZA-DEROUT *et al.*, 2019; SIMMS *et al.*, 2020).

Os dados acerca dos efeitos cardiotoxícos dos cigarros eletrônicos, entretanto, são bastante incongruentes e não mostram estrita reprodutibilidade na literatura. Uma parte dos autores demonstram cardiotoxicidade em estudos *in vitro* e *in vivo*, com identificação de danos como alterações estruturais na arquitetura cardíaca, aumento do peso do coração e aumento da resistência aórtica (PAGE *et al.*, 2021; NAVAS-ACIE *et al.*, 2020; ISKANDAR *et al.*, 2019; CHANG *et al.*, 2021; CIRILLO *et al.*, 2019; ESPINOZA-DEROUT *et al.*, 2019; El-Mahdy *et al.*, 2021). Enquanto isso, uma parcela dos autores parece não identificar os mesmos resultados (WANG *et al.*, 2019; FOWLES *et al.*, 2020; CZEKALA *et al.*, 2019; LAWYER *et al.*, 2020).

O mais evidente, entretanto, é a relação entre presença de nicotina e os efeitos cardiotoxícos advindos da exposição e este composto. Ao comparar a exposição aos grupos com utilização de nicotina *versus* aqueles que não a utilizavam, foi notável uma relação dose-dependente de sintomas como lesões ateroscleróticas na aorta, anormalidades estruturais na sistema cardiovascular e disfunção sistólica nos animais examinados (PRASEDYA *et al.*, 2020; ESPINOZA-DEROUT *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2020; El-Mahdy *et al.*, 2021; WONG *et al.*, 2022), como já disposto em diversos estudos relacionados, onde é descrito que a nicotina pode estar envolvida na patogênese de doenças hematológicas e cardiopulmonares, sendo descrita como agente causador de alterações como agregação plaquetária, diminuição e até interrupção de fluxo sanguíneo em microvesículas, estresse oxidativo e outras alterações sistêmicas consideráveis (Fahim *et al.*, 2014; Raja *et al.*, 2012; Goney *et al.*, 2017).

#### 4.3 Efeitos no sistema nervoso central

Ao se estudar mais a fundo os efeitos dos cigarros eletrônicos no sistema nervoso central e alterações comportamentais possíveis, é notável uma escassa quantidade de referências acerca do tema. Apesar da grande quantidade de estudos voltados ao perfil de usuários,

pouco se mostra acerca das alterações possíveis ao sistema nervoso central.

Os efeitos cerebrinos relacionados ao uso de DEFs parecem estar todos relacionados com a presença de nicotina. É o que observamos com o estudo de Avelar et al. (2019) que demonstrou uma grande relação entre os cigarros eletrônicos e mecanismos mediados por nicotina que mostravam alterações nas vias de recompensa e mudança na expressão de genes relacionadas com memória, cognição e redução de neurotransmissores, além de aumento de genes associados com a hiperatividade, emoção e desordens alimentares, achados que concordavam com os de Prasedya et al. (2020), cujos estudos exibiam relatos de alterações cognitivas relacionadas a memória advindas de infiltrações de células imunes mediadas por focos inflamatórios nos cérebros dos animais estudados. Essas evidências concordam com dados da literatura, como os achados de Villaça et al (2009) cujas divulgações acadêmicas afirmavam que a nicotina tem grande papel em alterações relacionadas a aspectos como densidade neuronal e glial, morte celular e dano tecidual ao sistema nervoso central (Villaça; Abreu et al 2009).

#### **4.4 Efeitos sistêmicos**

Entretanto, todos os efeitos negativos não se devem apenas à presença da nicotina, uma vez que parte dos estudos demonstraram uma relação de dano e determinados flavorizantes utilizados em e-líquidos, especialmente os que utilizavam mentol e cinnamaldeído em sua composição, em decorrência da degradação térmica desses componentes que produz subprodutos danosos à saúde, cujos efeitos envolvem a indução de resposta imune e aumento da produção de interleucinas pró-inflamatórias (Durmus et al, 2022; Sivaraman et al, 2021). Estudos como o de Durmur et al. (2022) e Wavreil et al. (2020) relacionam que a presença de aldeídos tem forte vínculo com a incidência de achados como redução de viabilidade celular e aumento da expressão de proteínas associadas a produção de colágeno tipo I no tecido pulmonar pós exposição. Nos dados reunidos por Wavreil et al. (2020), é possível observar que uma relação entre a exposição ao cinnamaldeído e uma maior produção de espécies reativas de oxigênio, bem como aumento do estresse oxidativo e consequente redução da viabilidade celular, principalmente de tecidos pulmonares.

Entretanto, apesar de serem evidências chamativas, ainda é necessário que mais estudos envolvendo a relação sabor-dano sejam veiculados, a fim de

melhor definir quais os compostos mais nocivos para a saúde humana.

Quando comparados os efeitos da exposição aos cigarros tradicionais, os DEFs demonstraram ser bem menos danosos mesmo em situações em que as doses de nicotina eram semelhantes. Este é um dado esperado, uma vez que grande parte dos efeitos danosos do cigarro tradicional advém de outros componentes que não são encontrados nos DEFs (Crotty Alexander et al, 2019; Farsalinos et al, 2018). Isso fica mais evidente em estudos como o de Leslie *et al.* (2017) e Dusautoir *et al.* (2021), que comparam os efeitos citotóxicos dos cigarros eletrônicos com os dos cigarros tradicionais e demonstram menores danos teciduais nas células epiteliais humanas, possível resultado de uma menor entrega de compostos tóxicos no vapor produzido pelos cigarros eletrônicos.

Por exemplo, o estudo de Wang *et al.* (2021), ao fazer comparação entre culturas de tecido pulmonar humano, encontrou evidências de toxicidade muito mais exacerbadas em grupos expostos ao cigarro tradicional quando comparados aos cigarros eletrônicos. Nas mesmas concentrações de nicotina, os cigarros convencionais demonstraram um efeito tóxico agudo significativo, enquanto os dispositivos eletrônicos para fumar, mostraram-se quase inócuos (WANG *et al.*,

2020). Apesar da toxicidade ser afetada por muitos fatores, diversos estudos demonstraram resultados semelhantes, os cigarros eletrônicos se mostraram muito menos tóxicos que os cigarros tradicionais em experimentos realizados *in vitro* (CAO *et al.*, 2021; Dusautoir *et al.*, 2021)

## 5. CONCLUSÃO

Devido a sua recente veiculação no mercado, ainda é um desafio determinar quais são os danos toxicológicos dos cigarros eletrônicos a longo prazo, bem como delimitar até que ponto eles podem ser semelhantes aos cigarros tradicionais nos parâmetros toxicológicos.

A pouca quantidade de estudos ainda é uma grande barreira para que se elucide de maneira mais exata e concisa os danos fisiológicos causados pelos dispositivos eletrônicos para fumar. O grande número de modelos de dispositivos eletrônicos também tem grande impacto na determinação de mecanismos de toxicidade bem elucidados, pois essa grande variação traz diferentes resultados e impossibilita que os danos sejam previsíveis e bem determinados, podendo haver variações significativas de um apetrecho para o outro.

O evidente em todos os estudos encontrados, porém, é que os danos são dose-dependentes, mesmo que não haja

nicotina na composição do e-líquido escolhido, bem como há uma relação entre dano e sabor utilizado, sendo os sabores mentolados e com canela mais danosos à saúde que os demais. Os cigarros eletrônicos também se mostraram muito menos danosos que os cigarros tradicionais, em decorrência da menor quantidade de toxicantes em sua composição.

É necessário, desta forma, que a regulamentação se concentre principalmente no controle de qualidade de produção, determinação de listas positivas e negativas de possíveis ingredientes nos líquidos de refil. Outrossim, é necessária uma maior quantidade de estudos veiculados em animais e estudos clínicos para melhor determinar níveis de segurança para o uso, uma faixa etária específica e assim auxiliar melhor os governos para garantir uma saúde com menos impactos do uso desses instrumentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] JIANG, Huanhuan et al. *Chemical and Toxicological Characterization of Vaping Emission Products from Commonly Used Vape Juice Diluents*. *Chemical Research in Toxicology*, [S. l.], **V. 33**, p. 2157-2163, 3 jul. 2020. DOI 10.1021. Disponível em: [https://pubs-acsc.org.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/pdf](https://pubs-acsc.org.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/pdf/10.1021/acs.chemrestox.0c00174)

f/10.1021/acs.chemrestox.0c00174. Acesso em: 6 de fev. 2022.

[2] CHEN, J. et al. *All up in smoke: vaping-associated lung injury*. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, **V. 10**: n. 6, p. 571–578, 29 out. 2020.

[3] CHAND, H. S. et al. *Pulmonary Toxicity and the Pathophysiology of Electronic Cigarette, or Vaping Product, Use Associated Lung Injury*. *Frontiers in Pharmacology*, **V. 10**: 14 jan. 2020.

[4] CROTTY ALEXANDER, L. E. et al. *E-Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury: Developing a Research Agenda*. *An NIH Workshop Report*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **V. 202**: n. 6, p. 795–802, 15 set. 2020.

[5] MUTHUMALAGE, T. et al. *Pulmonary Toxicity and Inflammatory Response of Vape Cartridges Containing Medium-Chain Triglycerides Oil and Vitamin E Acetate: Implications in the Pathogenesis of EVALI*. *Toxics*, **V. 8**:, n. 3, p. 46, 28 jun. 2020.

[6] LAMB, T; MUTHUMALAGE, T; RAHMAN, I. *Pod -based menthol and tobacco flavored e-cigarettes causa mitochondrial dysfunction in lung epithelial cells*. **V.333**, p. 303-311, 03 out. 2020. DOI 10.1016/j.toxlet.2020.08.003. Disponível em: <https://www->

webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br  
/wos/woscc/full-  
record/WOS:000579907000032

**[7]** CZEKALA, L; SIMMS,L; STEVENSON, M; TSCHERSKE, N; MAIONE, AG; WALELE, T. *Toxicological comparison of cigarette smoke and e-cigarette aerosol using a 3D in vitro human respiratory model*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. **V.103**, p. 314-324, 08 out. 2019. DOI 10.1016/j.yrtph.2019.01.036. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000476683100035>

**[8]** PAGE, MK; GONIEWICZ, ML. *New analytical Method for Quantifying Flavoring Chemicals of Potential Respiratory Health Risk Concerns in e-Cigarette Liquids*. *Frontiers in Chemistry*. **V.9**. DOI 10.3389/fchem.2021.763940. 24 nov. 2021. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000717699600001>

**[9]** CHAPMAN, DG; CASEY, DT; ATHER, JL; ALIYEVA, M; DAPHTARY, N; LAHUE, KG; VAN DERVELDEN, JL; JANSSEN-HEININGER, YMW; IRVIN, CG. *The Effect of Flavored E-cigarettes on Murine Allergic Airways Disease*. *Scientific Reports*. **V.9**. 20 set. 2019. DOI 10.1038/s41598-019-50223-y. Disponível: <https://www->

webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br  
/wos/woscc/full-  
record/WOS:000487002100066

**[10]** PRASEDYA, ES; AMBANA, Y; MARTYASARI, NWR; APRIZAL, Y; NURRIJAWATI; SUNARPI. *Short-term E-cigarette toxicity effects on brain cognitive memory functions and inflammatory responses in mice*. **Toxicological research**. 01 jul. 2020. DOI 10.1007/s43188-019-00031-3. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000522976500002>.

**[11]** FARSALINOS, K; LAGOUMINTZIS, G. *Toxicity classification of e-cigarette flavouring compounds based on European Union regulation: analysis of findings from a recent study*. *Harm Reduction Journal*. **V.16**. 25 jul. 2019. DOI 10.1186/s12954-019-0318-2. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000477598200001>

**[12]** KRUSEMANN, EJZ; PENNING, JLA; CREMERS, JWJM; BAKKER, F; BOESVELDT, S; TALHOUT, R. *GC-MS analysis of e-cigarette refill solutions: A comparison of flavoring composition between flavor categories*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **v.188**. 5 set. 2020. DOI

10.1016/j.jpba.2020.113364. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000556785200006>

**[13]** MORRIS, AM; LEONARD, SS; FOWLES, JR; BOOTS, TE; MNATSAKANOVA, A; ATTFIELD, KR.

*Effects of e-Cigarette Flavoring Chemicals on Human Macrophages and Bronchial Epithelial Cells.* International Journal of Environmental research and Public Health. **v.18**, edição 21. 26 nov. 2021. DOI 10.3390/ijerph182111107. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000720040000001>.

**[14]** WANG, J; ZHANG, T; JOHNSTON, CJ; KIM, SY; GAFFREY, MJ; CHALUPA, D; FENG, GQ; QIAN, WJ; MCGRAW, MD; ANSONG, C. *Protein thiol oxigation in the rat lung following e-cigarette exposure.* Redox Biology. **v.37**. 21 out. 2021. DOI 10.1016/j.redox.2020.101758. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000605006800002>.

**[15]** THORNE, D; LEVERETTE, R; BREHENY, D; LLOYD, M; MCENANEY, S; WHITWELL, J; CLEMENTS, J; BOMBICK, B; GACA, M. *Genotoxicity evaluantion of*

*tobacco and nicotine delivery products: Part One. Mouse lymphoma assay.* Food and Chemical Toxicology, **v.132**. 20 out. 2019. DOI 10.1016/j.fct.2019.110584. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000484647100004>

**[16]** NAVAS-ACIEN, A; MARTINEZ-MORATA, I; HILPERT, M; RULE, A; SHIMBO, D; LOLACONO, NJ. *Early Cardiovascular Risk in e-cigarette users: the Potential Role of Metals.* Current Environmental Health Reports. **v.7**, p. 353-361. DOI 10.1007/s40572-020-00297-y. 17 dez. 2020. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000594727200001>

**[17]** LEIGH, NJ; GONIEWICZ, ML. *Acutte Effect of Electronic Cigarette-Generated Aerosol from CBD-Containing Refill Solutions on Human Bronchial Ephilelial Cells.* Frontiers in physiology, **v.11**. 17 out. 2020. DOI 10.3389/fphys.2020.592321. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000584493000001>

**[18]** BARHDADI, S; MERTENS, B; VAN BOSSUYT, M; VAN DE MAELE, J; ANTHONISSEN, R; CANFYN, M; COURSELLE, P; ROGIERS, V;

- DECONINCK, E; VANHAECKE, T. *Identificantion of flavouring substances of genotoxic concern present in e-cigarette refills*. Food and Chemical Toxicology, **v.147**. 26 jan. 2021. DOI 10.1016/j.fct.2020.111864. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000604748100010>
- [19] ISKANDAR, AR; ZANETTI, F; MARESCOTTI, D; TITZ, B; SEWER, A; KONDYLIS, A; LEROY, P; BELCASTRO, V; TORRES, LO; ACALI, S. *Application of a multi-layer system toxicology framework for in vitro assessment of the biological effects of Classic Tobacco e-liquid and its corresponding aerosol using an e-cigarette device with MESH™ technology*. Archives of Toxicology, **v.93**, p. 3229-3247. 19 nov. 2019. DOI 10.1007/s00204-019-02565-9. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000501856800013>
- [20] CHAND, H.S; MUTHUMALAGE, T; MAZIAK, W; RAHMAN, I. *Pulmonary Toxicity and The Pathophysiology of Electronic Cigarette or Vaping product, Use Associated Lung Injury*. Frontiers in Pharmacology, **v.10**. 06 fev. 2020. DOI 10.3389/fphar.2019.01619. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000642364000022>
- [21] CHAUMONT, M; VAN DE BORNE, P; BERNARD, A; VAN MUYLEM, A; DEPREZ, G; ULLMO, J; STARCZEWSKA, E; BRIKI, R; DE HEMPTINNE, Q; ZAHER W. *Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials*. American Journal of Physiology-lung cellular and Molecular Physiology, **v.316**, p. L705-L719. 01 maio 2019. DOI 10.1152/ajplung.00492.2018. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000465073800003>
- [22] SUN, Y.W; CHEN, K.M; ATKINS, H; ALIAGA, C; GORDON, T; GUTTENPLAN, JB; EL-BAYOUMY. *Effects of e-Cigarette Aerosols with Varying levels of nicotine on biomarkers of oxidative stress and inflammation in Mice*. Chemical Research in Toxicology, **v.34**, p.1161-1168. 26 maio 2021. DOI 10.1021/acs.chemrestox.1c00033. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000642364000022>
- [23] ROWELL, T.R; KEATING, J.E; ZORN, B.T; GLISH, G.L; SHEARS, S.B; TARRAN, R. *Flavored e-liquids increase cytoplasmic*

*Ca<sup>2+</sup> levels in airway epithelia*. American Journal of Physiology-lung cellular and Molecular Physiology, **v.318**, p.L226-241. 09 fev. 2020. DOI 0.1152/ajplung.00123.2019. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000514845000002>

**[24]** CHANG, X,Q; ABEDINI, J; BELL, S; LEE, K.M. *Exploring in vitro in vivo extrapolation for exposure and health impacts of e-cigarette flavor mixtures*. Toxicology in vitro, **v.72**. 10 jan 2021. DOI 10.1016/j.tiv.2021.105090. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000624927500002>.

**[25]** GAGULY, K; NORDSTROM, A; THIMRAJ, TA; RAHMAN, M; RAMSTROM, M; SOMPA, SI; LIN, E.Z; O'BRIEN, F; KOELMEL, J; ERNSTGARD, L. *Addressing the challenges of e-cigarette safety profiling by assessment of pulmonary toxicological response in bronchial and alveolar mucosa models*. Scientific Reports, **v.10**. 22 dez. 2020. DOI 10.1038/s41598-020-77452-w. Disponível em <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000596283100019>.

**[26]** MA, T.C; WANG, X; LI, L.Q; SUN, B.B;

ZHU, Y.F; XIA, T. *Electronic cigarette aerosols induce oxidative stress-dependent cell death and NF-kappa B mediated acute lung inflammation in mice*. Archives of Toxicology, **v.95**, p.195-205. 20 nov. 2020. DOI 10.1007/s00204-020-02920-1. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000587273200001>.

**[27]** CIRILLO, S; VIVARELLI, F; TURRINI, E; FIMOGNARI, C; BURATTINI, S; FALCIERI, E; ROCCHI, M.B.L; CARDENIA, V; RODRIGUEZ-ESTRADA, M.T; PAOLINI, M. *The Customizable e-cigarette resistance influences toxicological outcomes: lung degeneration, inflammation and oxidative stress-induced in a Rat Model*. Toxicological Sciences, **v.172**, p.132-145. 12 nov. 2019. DOI 10.1093/toxsci/kfz176. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000493390600012>

**[28]** ESPINOZA-DEROUT, J; HASAN, K.M; SHAO, X.S.M; JORDAN, M.C; SIMS, C; LEE, D.L; SINHA, S; SIMMONS, Z; MTUME, N; LIU, Y.J. *Chronic intermittent electronic cigarette exposure induces cardiac dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, **v.317**, p.H445-H459. 30 out. 2019. DOI 10.1152/ajpheart.00738.2018.

Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000485669000020>

**[29]** GO, Y.Y; MUN, J.Y; CHAE, S.W; CHANG, J; SONG, J.J. *Comparison between in vitro toxicities of tobacco and menthol-flavored electronic cigarette liquids on human middle ear epithelial cells*. Scientific Reports, **v.10**. 08 fev. 2020. DOI 10.1038/s41598-020-59290-y. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000562888500020>

**[30]** SIVARAMAN, V; PARKER, D; ZHANG, R; JONES, M.M; ONYENWOKE, R.U. *Vaping exacerbates coronavirus-related Pulmonary Infection in Murine Model*. Frontiers in Physiology, **v.12**. 28 maio 2021. DOI 10.3389/fphys.2021.634839. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000653072400001>

**[31]** WANG, Q.X; KHAN, N.A; MUTHUMALAGE, T; LAWYER, G.R; MCDONOUGH, S.R; CHUANG, T.E; GONG, M; SUNDAR, I.K; REHAN, V.K; RAHMAN, I. *Dysregulated repair and inflammatory responses by e-cigarette-derived inhaled nicotine and humectant propylene glycol in a sex-dependent*

*manner in mouse lung*. Faseb Bioadvances, **v.1**, p.609-623. 01 out. 2019. DOI 10.1096/fba.2019-00048. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000753991400002>

**[32]** SIMMS, L; RUDD, K; PALMER, J; CZEKALA, L; YU, F; CHAPMAN, F; STICKEN, E.T; WIECZOREK, R; BODE, L.M; STEVENSON, M. *The use of human induced pluripotent stem cells to screen for developmental toxicity potential indicates reduced potential for non-combusted products, when compared to cigarettes*. Current Research in Toxicology, **v.1**, p.161-173. 10 jun. 2020. DOI 10.1016/j.crtox.2020.11.001. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000657763700019>

**[33]** FOWLES, J; BARREAU, T; WU, N. *Cancer and Non-Cancer Risk Concerns from Metals in Electronic Cigarette Liquids and Aerosols*. International Journal of Environmental Research and Public Health, **v.17**. 02 de março, 2020. DOI 10.3390/ijerph17062146. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000529342300336>.

- [34] GHOSH, B; REYES-CABALLERO, H; AKGUN-OLMEZ, S.G; NISHIDA, K; CHANDRALA, L; SMIRNOVA, L; BISWAL, S; SIDHAYE, V.K. *Effect of sub-chronic exposure to cigarette smoke, electronic cigarette and waterpipe on human lung epithelial barrier function*. BMC Pulmonary Medicine, **v.20**. 12 out. 2020. DOI 10.1186/s12890-020-01255-y. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000564114800005>
- [35] CZEKALA, L; SIMMS, L; STEVENSON, M; TRELLES-STICKEN, E; WALKER, P; WALELE, T. *High Content Screening in NHBE cells show significantly reduced biological activity of flavoured e-liquid, when compared to cigarette smoke condensate*. Toxicology in vitro, **v.58**, p.86-96. 09 jun. 2019. DOI 10.1016/j.tiv.2019.03.018.
- [36] SERPA, G.L; RENTON, N.D; LEE, N; CRANE, M.J; JAMIESON, A.M. *Electronic Nicotine Delivery System Aerosol-Induced Cell Death and Dysfunction in Macrophages and Lung Epithelial Cells*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, **v.63**, p.306-316. 22 set. 2020.
- [37] BLITZER, Z.T; GOEL, R; REILLY, S.M; BHANGU, G; TRUSHIN, N; FOULDS, J; MUSCAT, J; RICHIE, J.P. *Emissions of Free Radicals, Carbonyls and Nicotine from the NIDA Standardized Research Electronic Cigarette and Comparison to Similar Commercial Devices*. Chemical Research in Toxicology, **v.32**, p.130-138. 05 jan. 2019. DOI 10.1021/acs.chemrestox.8b00235. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000456632300012>
- [38] WANG, L.L; WANG, Y; CHEN, J.W; YANG, X.M; JIANG, X.T; LIU, P.Q; LI, M. *Comparison of biological and transcriptomic effects of conventional cigarette and electronic cigarette smoke exposure at toxicological dose in BEAS-2B cells*. Ecotoxicology and Environmental Safety, **v.222**. 01 set. 2021.
- [39] CIRILLO, S; URENA, J.F; LAMBERT, J.D; VIVARELLI, F; CANISTRO,D; PAOLINI, M; CARDENIA, V; RODRIGUEZ-ESTRADA, M.T; RICHIE, J.P; ELIAS, R.J. *Impact of electronic cigarette heating coil resistance on the production of reactive carbonyls, reactive oxygen species and induction of cytotoxicity in human lung cancer cells in vitro*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, **v.109**. 27 fev. 2020. DOI 10.1016/j.yrtph.2019.104500. Disponível em: <https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000513232500014>

- [40] WANG, Q.X; SUNDAR, I.K; LI, D.M; LUCAS, J.H; MUTHUMALAGE, T; MCDOUGH, S.R; RAHMAN, I. *E-cigarette-induced pulmonary inflammation and dysregulated repair are mediated by nAChR alpha 7 receptor: role of nAChR alpha 7 SARS-CoV-2 Covid-19 ACE2 receptor regulation*. *Respiratory research*, **v.21**. 08 jul. 2020. DOI 10.1186/s12931-020-01396-y.
- [41] PARK, H.R; O'SULLIVAN, M; VALLARINO, J; SHUMYATCHER, M; HIMES, B.E; PARK, J.A; CHRISTIANI, D.C; ALLEN, J; LU, Q. *Transcriptomic response of primary human airway epithelial cells to flavoring chemicals in electronic cigarettes*. *Scientific Reports*, **v.9**. 13 fev. 2019. DOI 10.1038/s41598-018-37913-9
- [42] EI-MAHDY, M.A; MAHGOUP, E.M; EWEEES, M.G; EID, M.S; ABDELGHANY, T.M; ZWEIER, J.L. *Long-term electronic cigarette exposure induces cardiovascular dysfunction similar to tobacco cigarettes: role of nicotine and exposure duration*. *American Journal of Physiology-heart and Circulatory Physiology*, **v.320**, p.H2112-H2129. 20 maio, 2021. DOI 10.1152/ajpheart.00997.2020
- [43] LAWYER, G.R; JACKSON, M; PRINZ, M; LAMB, T; WANG, Q; MUTHUMALAGE, T; RAHMAN, I. *Classification of flavors in cigarillos and little cigars and their variable cellular and acellular oxidative and cytotoxic responses*. *PLOS ONE*, **v.14**. 02 jun. 2020. DOI 10.1371/journal.pone.0226066
- [44] TEGIN, G; MEKALA, H.M; SARAI, S.K; LIPPMANN, S. *E-cigarette toxicity?* *Southern Medical Journal*, **v.111**, p.35-38. 18 jan, 2018. DOI 10.14423/SMJ.0000000000000749.
- [45] VIVARELLI, F; GRANATA, S; RULLO, L; MUSSONI, M; CADELETTI, S; ROMUALDI, P; FIMOIGNARI, C; CRUZ-CHAMORRO, I; CARRILLO-VICO, A; PAOLINI, M. *On the toxicity of e-cigarettes consumption: Focus on pathological cellular mechanisms*. *Pharmacological Research*, **v.182**. 22 agosto 2022. DOI 10.1016/j.phrs.2022.106315
- [46] CIRILLI, I; MARCHEGGIANI, F; SILVESTRI, S; ORLANDO, P; DLUDLA, P.V; ANGELONI, C; TIANO, L. *Contribution of flavouring to e-cigarette toxicity*. *FEBS OPEN BIO*, **v.11**, p-493. 04 jul. 2021. DOI [S.I]. Disponível em: [https://www-webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000668898602235](https://www.webofscience.ez54.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/full-record/WOS:000668898602235)
- [47] WANG, G.H; LIU, W.J; SONG, W.M. *Toxicity assessment of electronic cigarettes*. *Inhalation toxicology*, **v.31**, p.259-273. 11 set. 2019. DOI 10.1080/08958378.2019.1671558
- [48] GAGULY, K; NORDSTROM, A; THIMRAJ, T.A; RAHMAN, M; RAMSTROM,

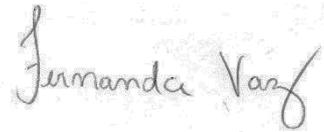
M; SOMPA, S.I; LIN, E.Z; O'BRIEN, F; KOELMEL, J; ERNSTGARD, L. *Addressing the challenges of e-cigarette safety profiling by assessment of pulmonary toxicological response in bronchial and alveolar mucosa models*. SCIENTIFIC REPORTS, **v.10**. 22 dez. 2020. DOI 10.1038/s41598-020-77452-w.

**[49]** WAVREIL, F.D.M; HEGGLAND, S.J. *Cinnamon-flavored electronic cigarette liquids and aerosols induce oxidative stress in human osteoblast-like MG-63 cells*. Toxicology Reports, **v.7**, p.23-29. 13 jan. 2021. DOI 10.1016/j.toxrep.2019.11.019

**[50]** RAHALI, D; JRAD-LAMINE, A; DALLAGI, Y; BDIRI, Y; BA, N; EL MAY, M; EL FAZAA, S; EL GOLLI, N. *Semen Parameter Alteration, Histological changes, and Role of Oxidative Stress in Adult Rat Epididymis on Exposure to Electronic Cigarette Refill Liquid*. Chinese Journal of Physiology, v.61, p.75-84. 30 de maio, 2018. DOI 10.4077/CJP.2018.BAG521

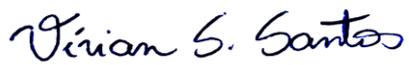
**[51]** WONG, E.T; LUETTICH, K; CAMMACK, L; CHUA, C.S; SCIUSCIO, D; MERG, C; CORCIULO, M; PIAULT, R; ASHUTOSH, L; SMITH, C. *Assessment of inhalation toxicity of cigarette smoke and aerosol from flavor mixtures: 5-week study in A/J mice*. **Journal of Applied Toxicology**. 17 de junho de 2022. DOI 10.1002/jat.4338

Brasília - DF, 05 de março de 2022.

Handwritten signature of Jasminda Vaz in black ink.

---

Assinatura do estudante

Handwritten signature of Viriam S. Santos in blue ink.

---

Assinatura do professor orientador/carimbo