FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS CIGARROS ELETRÔNICOS SOBRE OS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E RESPIRATÓRIO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Zilmara Maria dos Santos

Campina Grande

2023

Zilmara Maria dos Santos

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS CIGARROS ELETRÔNICOS SOBRE OS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E RESPIRATÓRIO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

Orientador(a): Prof. Dra. Jéssica Cabral de Andrade

Campina Grande

2023

FACULDADE REBOUÇAS DE CAMPINA GRANDE

ZILMARA MARIA DOS SANTOS

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS CIGARROS ELETRÔNICOS SOBRE OS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E RESPIRATÓRIO: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade Artigo Científico, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharéis em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 06 de dezembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Drª. Jéssica Cabral de Andrade

(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

Profª. Drª. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

(Examinadora Externa – UEPB)

Welma Thaise Silva Vilar

Profª. Drª. Welma Thaise Silva Vilar

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Expresso minha profunda gratidão a todas as partes envolvidas que tornaram possível a conclusão deste Trabalho de Conclusão de Curso. Suas contribuições e apoio desempenharam um papel inestimável em minha jornada acadêmica.

Primeiramente, desejo expressar meu agradecimento a Deus por sua constante orientação e força, permitindo superar desafios, mostrando minha capacidade, mesmo quando minha própria confiança falhou algumas vezes.

À minha orientadora, a Prof. Dra. Jéssica Cabral de Andrade, expresso minha sincera gratidão por sua orientação valiosa ao longo deste projeto. Sua paciência, perícia e apoio contínuo foram elementos essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Sem sua orientação, este projeto não teria atingido o nível de excelência alcançado.

Também desejo expressar meu reconhecimento aos meus professores, em especial a Prof. Dra. Dayanne Casimiro (que merece um agradecimento especial pela orientação, ensinamentos, e confiança depositada em mim) e ao Prof. Me. Pablo Rayff da Silva, por seu comprometimento e paixão ao transmitir conhecimento e inspiração durante meus estudos. Suas aulas e orientações foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e, especialmente, pessoal.

Agradeço também aos meus amigos e colegas de classe, em particular Ana Miquelle Caio, Jamenson, Danielle, Lucas, Vitória, cuja presença ao meu lado durante essa jornada acadêmica enriqueceu minha experiência. Suas discussões, insights e apoio mútuo tornaram os desafios acadêmicos mais gerenciáveis e, às vezes, até mesmo prazerosos. Embora a despedida seja inevitável, tenho a certeza de que nossos caminhos se cruzarão novamente como colegas de profissão.

Por último, mas não menos importante, quero expressar minha profunda gratidão a minha mãe, Natália, Raissa, Antônio, Yago, Marcela, Patrícia, Vanessa e Verônica. Vocês constituem minha rede de apoio, uma extensão da minha família, e minha vida foi enriquecida por tê-los ao meu lado. Suas palavras de incentivo, amor e apoio constantes foram a âncora que me manteve focada e determinada ao longo desta jornada acadêmica.

Aos meus colegas de trabalho desde o Hospital Regional Deputado Manoel Gonçalves Abrantes, Hospital Universitário Alcides Carneiro e aos do Hospital de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes. Muito obrigada. De coração.

Este trabalho simboliza o resultado de esforço, dedicação e colaboração. A todos vocês, o meu sincero agradecimento.

ZILMARA MARIA DOS SANTOS

ARTIGO

TÍTULO: Avaliação dos efeitos dos cigarros eletrônicos sobre os sistemas cardiovascular e respiratório

Zilmara Maria dos Santos
Prof. Dra. Jéssica Cabral de Andrade

RESUMO

Os cigarros eletrônicos, também conhecidos como e-cigs, são dispositivos que vaporizam líquidos contendo nicotina e outros compostos. Embora sejam frequentemente promovidos como alternativas mais seguras ao tabaco, ainda não se compreende completamente o alcance de seus efeitos sobre a saúde. Estudos prévios sugerem que a inalação de vapores de cigarros eletrônicos pode afetar negativamente o sistema cardiovascular, aumentando a pressão arterial, a frequência cardíaca e causando disfunção endotelial. Além disso, as substâncias químicas presentes nos líquidos deste dispositivo, podem ter efeitos adversos também sobre o sistema respiratório, levando à inflamação das vias aéreas e danos aos pulmões. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi investigar o impacto dos cigarros eletrônicos sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, bem como os possíveis mecanismos fisiopatológicos. Para isso, foi feita uma revisão de literatura, a qual incluiu artigos nacionais e internacionais entre 2018 e 2023, utilizando seguintes descritores: Electronic Nicotine Delivery Systems/ Sistemas eletrônicos de distribuição de nicotina, vaping/vaporização, nicotine/nicotina, Tobacco Use Cessation Devices/dispositivos para cessação do uso de tabaco, Tobacco Use Disorder/ transtorno por uso de tabaco e o operador booleano “AND”. Foram incluídos 12 artigos que mostraram os efeitos *in vitro*, ou/e *in vivo*, assim como estudos experimentais clínicos. Dessa forma, observou-se nos estudos que os cigarros eletrônicos, apesar de serem frequentemente comercializados como alternativas mais seguras aos cigarros convencionais, não estão isentos de riscos à saúde, os mesmos têm sido associados a uma série de efeitos deletérios nos sistemas cardiovascular e respiratório e os efeitos a longo prazo ainda estão sendo estudados. Portanto, é importante considerar esses riscos ao avaliar o uso de e-cigs como alternativa na cessação do tabagismo.

Palavras-chave: Nicotina, Dispositivos Eletrônicos, Tabagismo, Tabaco, Vaporização, E-líquido.

ABSTRACT

Electronic cigarettes, also known as e-cigs, are devices that vaporize liquids containing nicotine and other compounds. Although they are often promoted as safer alternatives to tobacco, the extent of their health effects is still not fully understood. Previous studies suggest that inhaling e-cigarette vapors can negatively affect the cardiovascular system, increasing blood pressure and heart rate and causing endothelial dysfunction. Furthermore, the chemical substances present in the liquids of this device can also have adverse effects on the respiratory system, leading to inflammation of the airways and damage to the lungs. Given the above, the objective of this work was to investigate the impact of electronic cigarettes on the cardiovascular and respiratory systems, as well as possible pathophysiological mechanisms. For this, a literature review was carried out, which included national and international articles between 2018 and 2023, using the following descriptors: Electronic Nicotine Delivery Systems/ Electronic nicotine distribution systems, vaping/vaporization, nicotine/nicotine, Tobacco Use Cessation Devices /tobacco use cessation devices, Tobacco Use Disorder/tobacco use disorder and the Boolean operator “AND”. 12 articles were included that showed the effects in vitro, or/and in vivo, as well as clinical experimental studies. Thus, it was observed in studies that electronic cigarettes, despite being frequently marketed as safer alternatives to conventional cigarettes, are not free from health risks, they have been associated with a series of deleterious effects on the cardiovascular and respiratory systems. and the long-term effects are still being studied. Therefore, it is important to consider these risks when evaluating the use of e-cigs as an alternative to smoking cessation.

Keywords: Nicotine, Electronic Devices, Smoking, Tobacco, Vaporization, E-liquid.

1. INTRODUÇÃO

O tabaco, uma planta originária das regiões andinas bolivianas, historicamente cultivado por povos indígenas por motivos religiosos e medicinais. Sua introdução no Brasil ocorreu por meio das migrações indígenas e, com a chegada de Cristóvão Colombo à América em 1492, os europeus tiveram o primeiro contato com essa planta. No século XVII, o tabaco tornou-se um dos principais produtos de exportação portuguesa, impulsionado ainda mais após a Proclamação da Independência do Brasil em 1822. Em 1903, um marco importante foi a introdução da máquina pioneira para a fabricação de cigarros enrolados em papel, trazida ao Brasil pelo português Albino Souza Cruz (Hajek *et al*., 2019).

Esta planta, pertencente à família *Solanaceae*, é classificada como uma erva bienal ou perene e contém aproximadamente de 1 a 3% de nicotina em sua composição, o que justifica seu amplo uso recreativo (Hirsch; Landau, 2020). Atualmente, o cultivo desta planta está distribuído por 128 nações, abrangendo uma área de aproximadamente 4 milhões de hectares, com uma produtividade média em torno de 1,5 toneladas por hectare (Groxko, 2020).

Frente ao crescente consumo do tabaco, o tabagismo é definido como uma condição marcada pela dependência à nicotina adquirida por meio da inalação da fumaça resultante da combustão do tabaco presente nos cigarros. Essa condição é reconhecida como uma doença crônica, sendo comumente iniciada durante a adolescência (Silva, 2012).

Em 2003 foram introduzidos dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina como uma opção para diminuir os riscos e danos associados aos cigarros convencionais (CC) e como uma alternativa terapêutica para o abandono do tabagismo e superação da dependência dessa substância, uma vez que possibilitam a redução gradual de sua concentração até sua completa eliminação (Barradas *et al*., 2021).

Esses dispositivos, conhecidos como Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina (ENDS), devido às suas semelhanças com os Cigarros Convencionais (CC), tanto em relação ao método de administração de nicotina ao organismo quanto à sua

morfologia, abrigam substâncias de preocupação para o sistema respiratório e o corpo como um todo, incluindo nicotina e compostos carcinogênicos, como os carbonilos e nitrosaminas específicos do tabaco, que são encontrados na maioria dos aerossóis produzidos pela queima do tabaco (Moheimani *et al*., 2017; Hajek *et al*., 2020).

Diante desse cenário, este trabalho tem como objetivo contextualizar o impacto dos cigarros eletrônicos nos sistemas cardiovascular e respiratório. O aumento do uso de cigarros eletrônicos como uma alternativa ao tabaco tradicional levanta preocupações significativas sobre os potenciais riscos à saúde associados a essa prática. O estudo busca fornecer uma visão abrangente desses efeitos, usando evidências de estudos anteriores e análises para melhor compreender como os cigarros eletrônicos podem afetar negativamente esses sistemas vitais do corpo humano. A compreensão completa dos efeitos dos cigarros eletrônicos é crucial para orientar políticas de saúde pública, informar os consumidores sobre os riscos envolvidos e auxiliar nas decisões individuais relacionadas ao uso desses dispositivos. É essencial abordar essa questão em evolução à medida que novas informações e pesquisas surgem para proteger a saúde da população.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Tabagismo

A década de 70 foi um período caracterizado por avanços tecnológicos significativos, durante o qual o tabagismo foi estimulado através de propagandas na televisão e filmes no cinema, levando as pessoas a associarem o ato de fumar como algo atraente e elegante dentro da classe média. Como resultado, ao longo dos anos, houve um considerável agravamento dos problemas de saúde pública relacionados ao consumo de tabaco (Silva; Pachú, 2021).

O tabagismo é reconhecido como uma condição crônica causada pela dependência à nicotina, estando presente na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) da Organização Mundial de Saúde (OMS) (BRASIL, 2014). Globalmente, o consumo de tabaco é responsável por

mais de 8 milhões de mortes anuais, sendo que 7 milhões resultam diretamente do consumo ativo e aproximadamente 1,2 milhão estão associadas ao tabagismo passivo (OPAS, 2022.

Consequentemente, o ato de fumar é amplamente reconhecido como a principal causa evitável singular de morbidade e mortalidade prematura em nível global (Drope *et al*., 2018). De acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde [CID-10], o tabagismo está categorizado no grupo de transtornos mentais e de comportamento (Brasil, 2020). Além disso, há um impacto negativo sobre o sistema imunológico, com mulheres fumantes enfrentando desafios adicionais para conceber, enquanto seus filhos enfrentam maior risco de natimortalidade ou nascimento prematuro. Adicionalmente, os homens podem sofrer redução da fertilidade (Center for Disease Control and Prevention, 2020).

De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (2011), cerca de 90% dos diagnósticos de câncer de pulmão estão relacionados ao uso de produtos derivados do tabaco. Recentemente, estimativas globais apontam que anualmente os gastos com atendimento médico relacionados às doenças causadas pelo tabagismo correspondem a 5,7% das despesas totais com saúde, enquanto o custo total, que engloba despesas diretas e indiretas, atinge 1,8% do Produto Interno Bruto (PIB) do mundo (Goodchild; Nargis; D'espaignet, 2018).

A incidência do tabagismo tem sido uma preocupação, sendo aproximadamente 20,1% entre jovens de 15 a 24 anos do sexo masculino e 4,95% entre as jovens do sexo feminino. Além disso, estima-se que cerca de 82,6% dos indivíduos que fumam começaram a desenvolver o vício nessa faixa etária. A criação de novos produtos pela indústria do tabaco, especialmente os cigarros eletrônicos (CEs) ou dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs), tem exercido uma influência cada vez maior sobre os jovens, levando-os a se tornarem tabagistas (Pereira; Neto; Solé, 2021).

O ato de fumar acarreta consequências significativas no organismo do indivíduo, acarretando danos substanciais à sua saúde. O cigarro desencadeia uma série de modificações no corpo, como a inativação e morte prematura de células do sistema imunológico, perturbando a geração de anticorpos, diminuindo os níveis de

Imunoglobulina G e Imunoglobulina A, resultando na incapacidade de multiplicação de células do tipo T e B. Isso também culmina na redução da eficácia dos neutrófilos, os quais têm suas habilidades quimiotáticas, fagocíticas e de aderência comprometidas (Oliveira, *et al*., 2018).

O uso do tabaco também pode resultar em mudanças significativas no sistema cardiovascular, provocando modificações na estrutura e operação das artérias e veias, além de ocasionar transformações nos pulmões, que conduzem à deterioração dos sacos alveolares pulmonares. Isso resulta na impossibilidade de efetuar a troca apropriada de gases, ocasionando a carência de oxigênio e elevando os níveis de dióxido de carbono (CO2) no fluxo sanguíneo (Oliveira, *et al*., 2018).

O Tabagismo é um fator de risco amplamente difundido e significativo para doenças do coração e dos vasos sanguíneos, as quais representam a principal causa de óbitos prematuros em nível global. (Kondo *et al*., 1980-1985). A saturação de oxigênio no sangue é uma característica fundamental que espelha o desempenho do sistema respiratório e do sistema circulatório, além de ser um parâmetro fisiológico crucial para a detecção precoce de problemas cardiovasculares (Chen *et al*., 2021).

Na tentativa de alertar a população sobre os possíveis efeitos negativos, o governo em conjunto com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Ministério da Saúde realizam campanhas visando fiscalizar, restringir a disponibilidade e controlar a promoção e comercialização do tabaco. Tais iniciativas têm como objetivo conscientizar a população sobre os riscos, e são introduzidas até mesmo nas próprias embalagens por meio de mensagens e imagens, com a finalidade de reduzir o consumo de tabaco no país (Torres, 2021).

2.2 Tabaco

O ato de consumir tabaco por meio da inalação de seus produtos tem sido uma prática ubíqua desde tempos ancestrais, remontando aos primórdios da história da humanidade. Uma disseminação em larga escala do consumo de tabaco teve início no fim do século XIX. No século XX, esse hábito foi influenciado pela indústria da

publicidade, o cinema, os conflitos bélicos de grande escala e a ampliação da circulação de mercadorias e pessoas (Bernardes-Souza *et al*., 2018).

O tabaco é constituído por celulose, hemicelulose, pectina, lignina, amido, proteínas e peptídeos, ácidos nucleicos, e também por diversas moléculas de baixa massa molecular, como hidrocarbonetos, terpenos, álcoois, fenóis, ácidos, aldeídos, cetonas, quinonas e outras substâncias similares. Sua capacidade de liberar componentes durante o ato de fumar tem o potencial de resultar em aproximadamente 5.000 compostos prejudiciais, incluindo monóxido de carbono (CO), benzopireno, nitrosaminas específicas do tabaco, formaldeído, fenóis e metais, conforme apontado por Zhou *et al*., em 2017.

O termo “cigarro” faz referência ao cigarro fabricado com tabaco, embora seja empregado para descrever outros produtos similares, como o cigarro a base de Cannabis sativa (maconha). O cigarro convencional é composto por folhas de tabaco finamente cortadas, enroladas em um papel que permite o fumo (Soares, 2018; Inca, 2020).

Os progressos tecnológicos trouxeram consigo meios de otimizar e atender às exigências da humanidade de maneira mais eficaz. Entre essas inovações, destacam-se dispositivos que contêm substâncias capazes de proporcionar prazer, relaxamento e bem-estar em geral. Tais efeitos são encontrados no tabaco devido à presença de nicotina, presente em produtos como cigarros, narguilés e cigarros eletrônicos (e-cig). Enquanto nos primeiros utiliza-se o tabaco em sua forma mais “natural”, nos e-cigs a nicotina é extraída previamente da planta (De Almeida *et al*., 2017).

2.3 Nicotina

A nicotina representa o componente majoritário presente no tabaco; um alcalóide líquido, com textura oleosa e ausência de coloração (ainda que tenda a escurecer ao entrar em contato com a luz e o ar). A quantidade de nicotina contida em um cigarro equivale cerca de 10 a 14 mg, apresentando um nível considerável de toxicidade; quantidades entre 40 a 60 mg são fatais para um indivíduo adulto do sexo

masculino, no entanto, quantidades reduzidas como 1 a 4 mg são capazes de induzir efeitos tóxicos em pessoas sensíveis a esse alcalóide (Duarte; Oliveira; Silva, 2021).

A nicotina é destilada através da combustão do tabaco e inalada juntamente com as partículas de alcatrão suspensas: aproximadamente 20 a 25% do total de nicotina disponível (somente 1 a 1,5 mg de nicotina são absorvidos pelo corpo através da inalação, enquanto o restante passa por processos de pirólise ou é disperso na corrente de ar secundária). Após isso, cerca de 90% da quantidade inalada sofre uma rápida transformação metabólica no fígado, originando seus compostos derivados. Aproximadamente 80% da nicotina é metabolizada em cotinina pela ação da enzima hepática CYP2A6; dos 20% restantes, 10% são convertidos em outros produtos metabólicos, enquanto os restantes 10% permanecem sem alteração. A nicotina e seus derivados são eliminados pelos rins por meio de filtração glomerular e secreção tubular, com graus variáveis de reabsorção que dependem do pH urinário (em ambientes ácidos, a nicotina se encontra ionizada, reduzindo o nível de reabsorção) (Duarte; Oliveira; Silva, 2021).

Segundo Miranda *et al.*, 2018, essa substância figura como um dos principais componentes presentes nos produtos do tabaco, estando associada a diversas alterações celulares, incluindo a inibição da proliferação de macrófagos e fibroblastos, vasoconstrição na derme e influências na microcirculação, culminando na potencial insuficiência vascular, com um aumento na probabilidade de desenvolvimento de necrose nos tecidos.

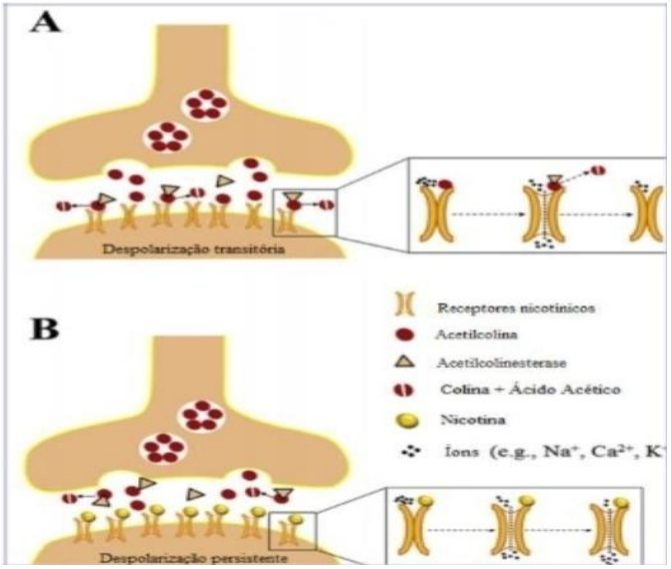
A nicotina presente no tabaco é classificada como uma substância psicoativa, agindo no Sistema Nervoso Central (SNC), exercendo duas ações distintas no sistema de recompensa. Por via indireta, ela se conecta aos receptores nicotínicos acetilcolinérgicos (nAChRs), desencadeando a liberação de outro neurotransmissor com efeito excitatório, conhecido como glutamato. Esse neurotransmissor é responsável por desencadear a liberação de dopamina no sistema de recompensa.

Outro modo de ação acontece ao reprimir o funcionamento do sistema ácido gama-aminobutírico (GABA), um significativo inibidor dos demais sistemas cerebrais, incluindo o sistema de recompensa. Assim, a nicotina desencadeia tolerância funcional, que compreende adaptações neurais no cérebro (neuroadaptação) para

contrabalançar as mudanças induzidas pela presença dessa substância (Martins *et al*., 2016).

A capacidade da nicotina para induzir dependência está intimamente ligada à ativação da liberação de dopamina nas regiões mesolímbica, corpo estriado e córtex pré-frontal do sistema nervoso central (SNC). A nicotina é absorvida pelos receptores nicotínicos encontrados nos neurônios dopaminérgicos localizados na área tegmental ventral (ATV), desencadeando a liberação de dopamina no núcleo accumbens. Além disso, a nicotina facilita a estimulação do sistema glutamatérgico e inibe a atividade dos neurônios que liberam o Ácido gama-aminobutírico (GABA), resultando em um aumento adicional na liberação de dopamina. A Figura 1, segmentada em A e B, ilustra esquematicamente o processo de ação da nicotina.

Figura 1. Mecanismo de ação da nicotina sobre os receptores nicotínicos da acetilcolina.



Fonte: Alkam e Nabeshima (2019).

No entanto, os receptores nicotínicos representam os principais alvos das propriedades que reforçam o efeito da nicotina; quando em estado de repouso, os receptores nicotínicos presentes nos neurônios dopaminérgicos da ATV permanecem inativos. O ato de fumar um cigarro resulta na abertura dos canais desses receptores, desencadeando assim a estimulação e a subsequente liberação de dopamina, como mostrado na Figura 1-A. O estado de estimulação crônica, representado na Figura 1-

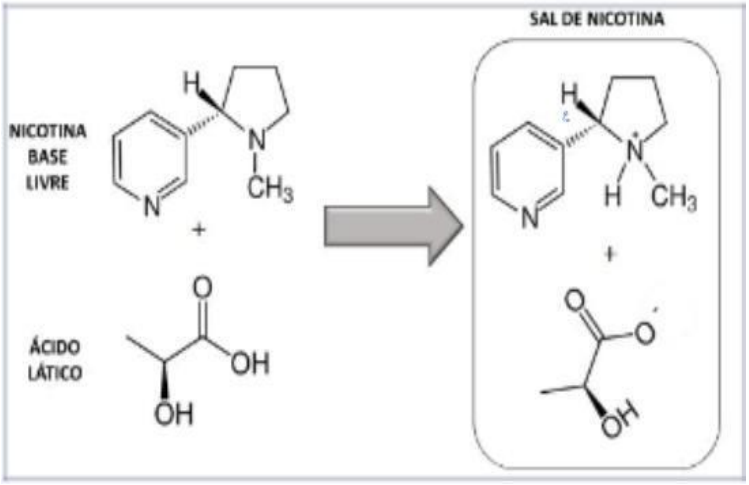
B, leva à dessensibilização dos receptores, o que provoca uma resposta de supercompensação, um mecanismo regulador em que as células aumentam a quantidade de receptores nicotínicos. Isso contribui para a dependência, uma vez que um maior número de receptores que retorna ao estado de repouso intensifica a ânsia e a necessidade de fumar (Duarte; Oliveira; Silva, 2021).

Essa substância também produz efeitos fisiológicos que envolvem a liberação de catecolaminas, o acréscimo na pressão arterial e na agregação plaquetária, além de estimular a multiplicação de células endoteliais, promovendo o desenvolvimento de aterosclerose, o que representa um possível fator de risco para doenças cardiovasculares relacionadas ao uso do tabaco (Cardinale *et al*., 2012).

A exposição prolongada à nicotina resulta na redução da sensibilidade dos nAChRs (receptores nicotínicos de acetilcolina) e no desenvolvimento de tolerância imediata. É importante levar em conta essa tolerância ao ultrapassar os efeitos imediatos da nicotina para prever suas consequências a longo prazo. Por exemplo, a mesma substância causa um aumento imediato da angiogênese, enquanto a exposição crônica prejudica esse processo de formação de vasos sanguíneos, acredita-se que isso seja mediado pela redução da sensibilidade dos nAChRs presentes nos vasos sanguíneos (Benowitz; Fraiman, 2017).

A nicotina pode ocorrer na forma de "*free base*", ou seja, de forma isolada, ou como "*Niksalt*", que é obtido por meio da reação entre nicotina pura e um ácido, como ácido lático ou benzóico. O processo é exemplificado na Figura 2, na qual a nicotina é adicionada a uma solução contendo ácido benzóico, resultando na liberação de um próton, ou íon de hidrogênio, pelo ácido benzóico. Esse próton se liga ao grupo nitrogênio da nicotina, formando a nicotina monoprotonada. Por fim, a união do ácido benzóico desprotonado com a nicotina monoprotonada resulta no sal de nicotina (Cabrera, 2021).

Figura 2. Reação para a obtenção de sal de nicotina.



Fonte: Cabrera (2021).

Ao ser utilizado em um dispositivo de aquecimento regulado, o *Niksalt* teoricamente possibilita uma absorção mais efetiva de nicotina a cada inalação, quando comparado com a nicotina "*free base*" (Cao *et al*., 2020).

Os cigarros eletrônicos são projetados com diferentes níveis de pH, possivelmente com o objetivo de intensificar sua sensação sensorial. Os produtos tradicionais de cigarro eletrônico utilizam e-líquidos contendo nicotina livre, enquanto uma nova geração de cigarros eletrônicos, conhecidos como mods de cápsula, como o JUUL, empregam sais de nicotina. O pH do e-líquido é determinado pela concentração da nicotina livre e pela concentração do sal de nicotina. Quando o e-líquido contém nicotina livre, o pH é elevado, mas quando contém sal de nicotina, o pH pode ser mais baixo, normalmente variando entre 5 e 7 (Espinoza-Derout *et al*., 2019).

2.4 Cigarros eletrônicos

Os cigarros convencionais (CC) têm uma participação de 92% no mercado mundial de produtos derivados do tabaco. No entanto, devido à conscientização crescente da população sobre os efeitos nocivos à saúde associados ao uso dos cigarros comuns, a indústria do tabaco está buscando diversificar seus produtos. Cada

vez mais, as empresas estão interessadas em investir em Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), também conhecidos como cigarros eletrônicos, como uma alternativa para reduzir os danos ou ajudar as pessoas a parar de fumar (MARTINS *et al*., 2016). Como resultado, o cigarro eletrônico (CE) passou a ser considerado uma opção/alternativa para suprir a nicotina sem a necessidade de combustão do tabaco (Knorst *et al*., 2014).

No ano de 1963, Herbert A. Gilbert criou um protótipo que trouxe uma revolução ao mercado. Em 1965, essa inovação recebeu uma patente com o nome de cigarro eletrônico (CE), sendo livre de fumaça e desprovido de tabaco. Esse dispositivo tinha a capacidade de desempenhar duas funções: oferecer uma maneira "segura" de fumar, em situações de doenças respiratórias, poderia ser utilizado sob supervisão médica para a administração de medicamentos diretamente aos pulmões (Gilbert, 1965).

No entanto, esse produto nunca chegou a ser lançado no mercado devido à falta de tecnologia adequada para a fabricação naquela época. Em 2003, um farmacêutico chinês chamado Hon Lik criou e introduziu um novo modelo do cigarro eletrônico (CE), e desde então, tem sido disponibilizado para venda globalmente, principalmente por meio da internet (Knorst *et al*., 2014).

Os dispositivos eletrônicos de nicotina surgiram como uma alternativa para reduzir os perigos e prejuízos associados aos cigarros tradicionais, além de servirem como uma opção para abandonar o tabagismo e superar a dependência da nicotina (Barradas *et al*., 2021). A prática de vaporização agora constitui uma indústria que atrai diversos perfis de fumantes, incluindo ex-fumantes, fumantes atuais e jovens que nunca experimentaram o tabaco, tendo esses produtos introduzidos no mercado sem passar por avaliações extensivas de segurança a longo prazo ou testes pré-clínicos de toxicidade (Gotts *et al*., 2019).

O recente aparelho eletrônico mais conhecido como "vape" tem despertado o interesse da comunidade devido à sua semelhança potencial com o cigarro convencional (CC). No entanto, ele se distingue por uma abordagem mais elegante, incorporando aromas agradáveis que são atraentes para o olfato das pessoas

próximas. Essa característica tem o poder de atrair novos usuários, que, por sua vez, podem se tornar suscetíveis à dependência (Hilton *et al*., 2020).

Esse dispositivo é disponibilizado em diversas configurações, embora todos compartilhem a mesma finalidade: cada um possui um reservatório, um componente de aquecimento, uma bateria e uma extremidade para inalação. Os outros elementos necessários para o seu funcionamento englobam os agentes aromatizantes e produtos químicos dissolventes, tais como glicerina vegetal, além de variados níveis de nicotina.

Contudo, os componentes ativos e os solventes que constituem o aparelho produzem misturas que exibem propriedades cancerígenas e substâncias tóxicas para o organismo (Barufaldi *et al*., 2020). Adicionalmente, evidências indicam que, em comparação com o cigarro convencional, o potencial de toxicidade é menor nos cigarros eletrônicos, porém não se pode descartar a possibilidade de efeitos prejudiciais (Silva; Moreira, 2019).

Apesar da dispensa do tabaco, é importante notar que o líquido ou o aerossol do cigarro eletrônico, podem conter nicotina (em diversas concentrações), propilenoglicol, aromatizantes, glicerina vegetal, compostos voláteis (como benzeno, acroleína, formaldeído, acetaldeído e propanal), compostos semivoláteis (como benzil-butil-ftalato) e até mesmo tetrahidrocanabinol (THC). Assim, mesmo com a ausência de tabaco, os utilizadores não estão isentos dos efeitos tóxicos associados ao e-cigarro (Yan *et al*., 2021).

No Brasil, a partir de 2009, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tomou a medida de proibir, através da Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa: RDC nº 46, datada de 28 de agosto de 2009, a venda, importação e promoção de qualquer tipo de aparelho eletrônico voltado para o ato de fumar. Contudo, apesar dessa determinação, de acordo com informações da Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2019, durante o ano da pesquisa, houve um registro de 0,6% da população que fazia uso de algum dispositivo eletrônico com a finalidade de fumar. Esses produtos são comercializados de maneira ilegal através da internet, no mercado informal ou ainda podem ser adquiridos no exterior para uso pessoal (INCA, 2021).

2.4.1 Efeitos deletérios resultantes da utilização do cigarro eletrônico (CE)

Imediatamente, após a introdução do dispositivo de vaporização de líquidos, também conhecido como cigarro eletrônico (CE), no mercado, testemunhou-se um aumento notável no número de usuários, particularmente entre jovens e adolescentes. Em 2014, nos Estados Unidos, a prevalência do uso de CE superou a do tabaco convencional, e até 2019, aproximadamente 10 milhões de adultos americanos e 3 milhões de adolescentes se tornaram usuários ativos de CE (Chand *et al*., 2020). Esse crescimento expressivo foi parcialmente impulsionado pelas vantagens inerentes aos cigarros eletrônicos, como a eliminação de odores desagradáveis, a ausência de emissão de fumaça e resíduos, e a inexistência de halitose, características associadas à percepção geral de que os CE são menos prejudiciais e menos propensos a gerar dependência em comparação com os cigarros tradicionais (Hilton *et al*., 2020).

Apesar da consideração do cigarro eletrônico como uma abordagem terapêutica, os estudos científicos não alcançaram um consenso sobre sua recomendação no processo de cessação do tabagismo. Após a introdução dos CE no mercado, o consumo de nicotina entre os adolescentes atingiu patamares nunca antes observados desde o auge da popularidade do tabaco nos meados da década de 1970 (CDC, 2019). Além disso, na literatura, podem ser encontrados diversos efeitos prejudiciais do uso dos CE em várias áreas da saúde, incluindo o sistema digestivo, cardiovascular e respiratório (Pinto *et al*., 2020).

Atualmente, já estão registradas diversas doenças relacionadas ao uso do cigarro eletrônico, seja com ou sem nicotina, tais como modificações no sistema cardiovascular, danos aos pulmões, intoxicações agudas devido ao excesso de nicotina, prejuízos à saúde bucal, como atraso na cicatrização e agravamento de lesões na mucosa oral, e problemas gastrointestinais como vômitos, diarreias, desequilíbrio na flora intestinal, maior susceptibilidade a infecções e ativação de processos inflamatórios (Ralho *et al*., 2019).

Além dos efeitos prejudiciais da nicotina sobre a composição microbiana da boca, a utilização dos cigarros eletrônicos sem nicotina também apresenta perigos à

saúde bucal. As bactérias benéficas presentes na cavidade oral, quando expostas a concentrações elevadas de substâncias aromatizantes presentes no líquido eletrônico (e-líquido), têm seu crescimento inibido de maneira semelhante ao que ocorre em condições normalmente associadas ao uso de antibióticos (Kumar *et al*., 2019).

Em contrapartida, a exposição a quantidades reduzidas de aromatizantes nos cigarros eletrônicos pode estimular a rápida multiplicação da microbiota benéfica e perturbar o equilíbrio saudável dessa comunidade microbiana. Consequentemente, independentemente da concentração dos aromatizantes utilizados, as mudanças induzidas por esses aditivos contribuem para uma disbiose, tornando as células que revestem as superfícies da boca mais suscetíveis a infecções e desencadeando o surgimento de condições orais como gengivite e doenças periodontais (Fischman *et al.*, 2020).

Ainda que haja uma escassez de informações disponíveis, investigações recentes sugerem que a utilização de cigarros eletrônicos está ligada ao aumento do perigo de doenças cardiovasculares, por meio do estresse oxidativo, prejuízos ao material genético, endurecimento das artérias e modificações nas plaquetas. Em experimentos com animais, os efeitos prejudiciais da nicotina presentes nesses dispositivos estão associados à estimulação contínua do sistema simpático, que ocasiona mudanças na circulação sanguínea, em arritmias e na formação de tecido fibroso no músculo cardíaco (Darville; Hahn, 2019).

Anomalias no funcionamento do endotélio frequentemente antecedem os distúrbios cardiovasculares, e múltiplos mecanismos de agressão às células endoteliais são desencadeados pela exposição aos diferentes constituintes dos líquidos utilizados nos cigarros eletrônicos. A acroleína, o formaldeído e o acetaldeído são os principais agentes solventes identificados no vapor gerado por cigarros eletrônicos, resultantes da decomposição do propilenoglicol e da glicerina, e análises indicam que essas substâncias conduzem à morte programada das células endoteliais, ao estresse oxidativo e à resposta inflamatória (Lee *et al*., 2019).

Quanto aos efeitos nos pulmões, vinculados à utilização dos cigarros eletrônicos, uma pesquisa conduzida em 2019 pelos Centros Americanos de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) identificou uma disseminação repentina de uma

condição caracterizada por perturbações pulmonares agudas associadas ao uso dos cigarros eletrônicos, subsequente ao que foi denominada Lesão Pulmonar Associada ao Uso de Cigarros Eletrônicos ou Vaping (EVALI). Essa enfermidade foi responsável por 60 óbitos apenas nos Estados Unidos ao longo do ano de 2019 (Bozier *et al*., 2020).

Certos complementos incorporados ao líquido dos cigarros eletrônicos também possuem efeitos prejudiciais sobre o sistema respiratório, com destaque para o acetato de vitamina E e o diacetil (DA; Butano-2,3-diona). O acetato de vitamina E é um composto viscoso e oleoso empregado como agente espessante em produtos de vaporização contendo tetrahidrocanabinol (THC), e tem a capacidade de influenciar a funcionalidade do surfactante e a estabilidade da tensão superficial nos alvéolos pulmonares. Adicionalmente, isômeros da vitamina E podem exercer efeitos regulatórios na proteína quinase Cα (PKCα) em células endoteliais do trato respiratório ao controlar a atração de leucócitos, um estágio crucial no desencadeamento de hipersensibilidade nas vias aéreas e inflamação nos pulmões (Bello, 2020).

No que diz respeito ao DA; Butano-2,3-diona, sua ingestão não apresenta riscos, porém, quando inalado, o DA é capaz de provocar danos no epitélio, temporariamente diminuindo a resistência elétrica por meio do epitélio (D'almeida *et al*., 2020).

3. METODOLOGIA

O presente estudo consistiu em uma revisão de literatura com o objetivo de proporcionar uma visão abrangente dos impactos prejudiciais nos sistemas cardiovascular e respiratório decorrentes do uso de cigarros eletrônicos. Inicialmente, foram definidos descritores em inglês e português relacionados ao tema, como: "Electronic Nicotine Delivery Systems/ Sistemas eletrônicos de distribuição de nicotina, vaping/vaporização, nicotine/nicotina, Tobacco Use Cessation Devices/dispositivos para cessação do uso de tabaco" os quais foram combinados através do operador booleano "AND" para conduzir uma pesquisa nas bases de dados

online, tais como PubMed e Sciencedirect, abrangendo publicações tanto internacionais e nacionais no período de Fevereiro a Setembro de 2023. A seleção dos artigos aderiu a critérios de exclusão que contemplaram artigos de opinião e aqueles escritos em espanhol. Após a análise dos títulos e resumos, 30 artigos foram pré-selecionados. Subsequentemente, mediante a aplicação dos critérios de inclusão, Foram incluídos 12 artigos que mostraram os efeitos in vitro, ou/e in vivo, assim como estudos experimentais clínicos, todos eles relacionados ao tema proposto. Esta revisão de literatura oferece uma compreensão detalhada e bem fundamentada dos efeitos adversos dos cigarros eletrônicos sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, resultando de uma cuidadosa seleção de estudos pertinentes.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão em questão foi elaborada com base na minuciosa seleção e análise de 12 artigos científicos sobre os efeitos nocivos do cigarro eletrônico no sistema cardiovascular e respiratório. Esses artigos foram identificados em renomadas bases de dados científicos PubMed e do ScienceDirect. Ele encontra-se organizado em: autor/ano, título, objetivos do estudo e resultados encontrados. (Tabela 1).

TABELA 1. Descrição dos artigos selecionados para discussão.

Autores e ano	**Título**	**Objetivos do estudo**	**Resultados encontrados**
Espinoza-Derout *et al*., 2019.	Chronic intermittent electronic cigarette exposure induces cardiac dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice	Este estudo está focado principalmente para determinar os efeitos cardíacos e ateroscleróticos causados pela exposição crônica dos cigarros eletrônicos com e em nicotina.	Os resultados demonstraram efeitos adversos dos cigarros electrónicos na função cardíaca em ratos, onde os mesmos, levam a efeitos prejudiciais no coração que devem servir de aviso para os utilizadores de cigarros electrónicos e

			agências que os regulam.
Chaumont *et al*., 2019.	Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials	O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos agudos de vaporização de cigarros eletrônicos de alta potência com ou sem nicotina em biomarcadores de inflamação pulmonar, tensões de gás transcutâneos e testes de função pulmonar em fumadores de tabaco jovens e saudáveis.	Os resultados revelaram quea concentração da proteína de células do clube do soro-16 aumentaram e tensão de oxigênio transcutânea diminuiu durante 60 minutos após a vaporização sem nicotina. Comparando com a vaporização simulada, a vaporização sem nicotina resultou em uma diminuição da tensão arterial de oxigênio durante 5 minutos em jovens fumantes de tabaco.
Antoniewicz *et al*., 2019.	Acute Efects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways	O presente estudo objetivou examinar os efeitos agudos da inalação de aerossol de cigarro eletrônico, com e sem nicotina, na função vascular e pulmonar em voluntários saudáveis.	Como resultado, houve um aumento significativo na frequência cardíaca e na rigidez arterial. Além disso, o aerossol de cigarro eletrônico contendo nicotina causou um aumento súbito na resistência ao fluxo, conforme medida por oscilometria de impulso, indicando obstrução das vias

			aéreas condutoras. Ambos os aerossóis também resultaram em um aumento na pressão arterial.
Joshua; Gonzalez; William, 2020.	Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheralsympathetic activity in young nonsmokers	O objetivo deste estudo foi investigar como a inalação aguda do cigarro eletrônico JUUL afeta a pressão arterial e o fluxo neural simpático em não fumantes jovens e saudáveis.	Os resultados mostraram que o consumo agudo de cigarro eletrônico aumentou a pressão arterial média, levando a uma inibição da ANSM(atividade nervosa simpática muscular) mediada pelo barorreflexo.
Mobarrez *et al*., 2020.	Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet derived extracellular vesicles in healthy volunteers	O objetivo foi investigar se os cigarros eletrônicos com e sem nicotina causam diferentes respostas vasculares, por meio de amostras de sangue de jovens voluntários saudáveis que realizaram breves inalações ativas de cigarros eletrônicos.	Quatro horas após a exposição à inalação ativa de vapor de cigarro eletrônico com nicotina, houve um aumento significativo nos níveis de EVs derivados de plaquetas e células endoteliais. Após inalar vapor de cigarro eletrônico com nicotina, os níveis de EVs de plaquetas com marcadores de ativação (P-selectina) e inflamação (ligante CD40) aumentaram

			significativamente. Além disso, a inalação de vapor de cigarro eletrônico sem nicotina também levou a um aumento nos níveis de EVs de plaquetas expressando o ligante CD40.
Yang *et al*., 2022.	Combined biological effects and lung proteomics analysis in mice reveal different toxic impacts of electronic cigarette aerosol and combustible cigarette smoke on the respiratory system	Este estudo teve como objetivo analisar os efeitos e potenciais mecanismos de aerossol e fumo de cigarro eletrônico no sistema respiratório de ratos sob o protocolo de exposição experimental.	Os resultados sugerem que o aerossol do cigarro eletrônico é potencialmente menos danoso para o sistema respiratório do que a fumaça do cigarro quando administrados na mesma dose neste modelo animal. Isso fornece evidências adicionais em favor da relativa segurança dos cigarros eletrônicos.
Carll *et al*., 2022.	E-cigarettes and their lone constituents induce cardiac arrhythmia and conduction defects in mice	O objetivo deste estudo foi indicar/mostrar que os constituintes químicos dos cigarros eletrônicos podem aumentar o risco cardíaco induzindo alterações pró-arritmicas e afetando os reflexos	Neste estudo, os aerossóis dos cigarros eletrônicos foram associados à indução de arritmias agudas, comprometimento da repolarização ventricular e alterações na frequência

		autônomos.	cardíaca, condução supraventricular e variabilidade da frequência cardíaca, sugerindo um desequilíbrio autonômico. Esses resultados destacam os riscos cardíacos dos cigarros eletrônicos em comparação com os cigarros tradicionais, enquanto identificam os componentes e mecanismos subjacentes a esses efeitos.
Kuntic *et al*., 2023.	The role of acrolein for E-cigarette vapour condensate Mediated activation of NADPH oxidase in cultured endothelial cells and macrophages	Avaliar os efeitos do vapor do cigarro eletrônico dependente de acroleína.	A exposição ao vapor do cigarro eletrônico causa estresse oxidativo, inflamação,apoptose, disfunção endotelial e hipertensão pela ativação da NADPH oxidase em um modelo de camundongo.
Belkin *et al*., 2023.	Impact of Heated Tobacco Products, E-Cigarettes, and Cigarettes on Inflammation and Endothelial Dysfunction	Investigar os efeitos do consumo agudo de cigarros combustíveis, cigarros eletrônicos e tabaco aquecedores na inflamação e	Inflamação, disfunção endotelial e amostras de sangue (hemograma completo, ELISA, imunoensaio multiplex) foram

		rigidez vascular arterial em abordagens experimentais.	analisadas e a rigidez arterial foi medida. Além do cigarro, foi demonstrado um aumento na contagem de glóbulos brancos, mas também nascitocinas pró-inflamatórias para os vários sistemas de administração de nicotina. Estes correlacionaram-se com os parâmetros de rigidez vascular arterial como parâmetro clínico de disfunção endotelial.
Roxlau *et al*., 2023.	Nicotine promotes e-cigarette vapourinduced lung inflammation and structural alterations	O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do vapor de cigarro eletrônico (ECE) contendo nicotina e sem nicotina nas vias aéreas, parênquima pulmonar e vasculatura, tanto in vitro quanto in vivo, a fim de entender melhor os impactos da exposição a longo prazo ao vapor de cigarro eletrônico e o papel específico da nicotina nesses efeitos.	A exposição ao vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina (ECVE) provocou alterações na expressão gênica em células epiteliais e células musculares lisas arteriais pulmonares(PASMCs) in vitro, resultando em uma redução na proliferação dessas células. Além disso, a inalação aguda do vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina (ECV) aumentou a Permeabilidade endotelial

			pulmonar em pulmões isolados, indicando um efeito prejudicial na barreira endotelial. Em um cenário de exposição a longo prazo em camundongos, o ECV causou um significativo aumento no número de células inflamatórias e linfócitos, tanto no líquido broncoalveolar
			quanto no tecido pulmonar. Além disso, o ECV induziu alterações substanciais na estrutura e função pulmonar.
Xu *et al*., 2023.	The toxic efects of electronic cigarette aerosol and cigarette smoke on cardiovascular,gas trointestinal and renal systems in mice	Este estudo teve como objetivo avaliar a influência do aerossol CE e da fumaça do cigarro (FC) nas funções cardiovasculares, gastrointestinais e renais em camundongos após exposição prolongada.	Após 10 semanas de exposição, a frequência cardíaca aumentou tanto para os grupos CE quanto para CS, e o efeito do CS na saturação de oxigênio no sangue foi significativamente maior do que no grupo CE.
Lyytinen *et al*., 2023.	Electronic Cigarette Vaping with Nicotine Causes Increased Thrombogenicity and Impaired Microvascular Function in Healthy Volunteers: A	O objetivo do presente estudo foi investigar melhor o impacto do aerossol CE na saúde vascular, aplicando métodos bem definidos para avaliar a função	Em comparação com o aerossol cigarro (CE) livre de nicotina, a exposição ao aerossol CE com nicotina aumentou significativamente a formação de

	Randomised Clinical Trial	vascular e a hemostasia.	trombos plaquetários e a formação de trombos ricos em fibrina. Não foram observados efeitos convincentes da vaporização da CE sem nicotina, indicando a nicotina como o

Fonte: Autoria, 2023.

Em um estudo elaborado por Espinoza-Derout *et al*., (2019), ratos foram expostos ao aerossol de cigarro eletrônico com 2,4% de nicotina intermitentemente por 12 semanas. Ao final do período de tratamento, os níveis de cotinina no plasma estavam dentro da faixa de concentrações plasmáticas encontradas em fumantes pesados, indicando sua relevância e possivelmente para os usuários de cigarros eletrônicos. (Benowitz *et al*., 1997; Hukkanen *et al*., 2005).

O uso de cigarros eletrônicos provoca um aumento nos níveis de IL-1, IL-6, TNF-,estresse oxidativo (Husari *et al*., 2016), ROS e ativação do sistema nervoso simpático, resultando em inflamação vascular (Benowitz *et al*., 2017), levando muitas vezes a um comprometimento da função cardíaca no início da doença cardíaca. Ratos ApoE−/− expostos a cigarro eletrônico (2,4%) experimentaram uma notável redução na função contrátil do coração (função sistólica), mas não houve alterações nos parâmetros relacionados à fase de relaxamento do coração (parâmetros diastólicos). O tamanho do coração e a relação coração/corpo não apresentaram mudanças significativas. Não foi observado o desenvolvimento de disfunção sistólica completa em ratos expostos ao cigarro eletrônico. Portanto, os dados sugerem que a nicotina é a principal causa da disfunção sistólica neste modelo. Em resumo, essas descobertas indicam a existência de uma fase inicial de disfunção cardíaca antes que ocorram fibrose e insuficiência cardíaca.

Os camundongos ApoE−/− foram sacrificados imediatamente após a primeira detecção de disfunção sistólica, a fim de investigar os mecanismos subjacentes ao início da disfunção cardíaca induzida pelo cigarro eletrônico (2,4%), excluindo os

efeitos da remodelação cardíaca crônica. A análise de RNA-seq foi conduzida para identificar diferentes causas da disfunção cardíaca com base na expressão genética. Os resultados indicaram desregulações em grupos genéticos associados à sinalização de extravasação inflamatória e leucócitos. Sugerindo que o ambiente pró-inflamatório desempenha um papel significativo nessas alterações cardíacas, possivelmente devido à liberação de ácidos graxos livres (FFA) induzida pela nicotina (Chong *et al*., 2017).

Os AGL são um dos principais elementos na acumulação de lipídios ectopices, lipotoxicidade, disfunção mitocondrial e cardiomiopatia. Em camundongos submetidos ao tratamento com cigarros eletrônicos, foi evidenciado um aumento na acumulação de lipídios no interior das células cardíacas e anomalias relacionadas à mitofagia por meio de análises ultraestruturais. Especula-se que esses ácidos graxos livres (AGL), possam ampliar a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (ROS), e esse aumento, é devido à disfunção mitocondrial induzida pelos AGL sendo considerado um dos principais mecanismos subjacentes à síndrome metabólica (Schönfeld *et al*., 2008; Daniele *et al*., 2014).

Foi observado também que os CE induzem estresse oxidativo tanto em modelos in vitro quanto in vivo (Lerner *et al*., 2015; Wang *et al*., 2017). Neste estudo, foi observado um fenótipo cardíaco pró-inflamatório em ratos expostos ao cigarro eletrônico (2,4%), caracterizado pelo aumento dos níveis de MDA (malondialdeído) e mtDNA (DNA mitocondrial mutado). O MDA é utilizado como indicador do aumento na produção de ROS (espécies reativas de oxigênio) e tem sido aplicado como um marcador de peroxidação lipídica e estresse oxidativo em diversos modelos de doenças cardiovasculares (Ho *et al*., 2013).

Este estudo também demonstrou que o uso de cigarros eletrônicos (2,4%) resultou na formação de placas na raiz da aorta em ratos ApoE−/−. Embora a liberação de AGL induzida pela nicotina dos adipócitos desempenhe um papel na comunicação entre o tecido adiposo e as paredes vasculares, outros fatores também podem estar envolvidos (Aakoumiakis *et al*., 2017; Ghosh *et al*., 2017). A nicotina também acelera a aterosclerose por meio da ativação direta de receptores nicotínicos nas células endoteliais, células musculares lisas e mastócitos (Lee *et al*., 2011; Wang *et al*., 2017),

porém, são necessários mais experimentos para determinar com precisão a contribuição desses mecanismos para o fenótipo aterosclerótico observado em camundongos expostos a cigarros eletrônicos com nicotina.

Em voluntários saudáveis, a inalação de 10 puffs de cigarros eletrônicos leva ao aumento das células progenitoras endoteliais e das microvesículas circulantes, que são marcadores de disfunção endotelial (Antoniewicz *et al*., 2016). O estudo atual demonstrou que os cigarros eletrônicos (2,4%) agravam a formação de placas ateroscleróticas na raiz das artérias em ratos ApoE−/−. Outros experimentos estão planeados para confirmar se a nicotina presente nos cigarros eletrônicos é responsável por esse fenótipo pró-aterosclerótico. Os resultados obtidos fornecem evidências do potencial efeito pró-aterosclerótico dos cigarros eletrônicos de nicotina. No entanto, são necessários mais estudos para esclarecer completamente os mecanismos subjacentes a esse fenótipo aterosclerótico em ratos expostos a cigarros eletrônicos (2,4%).

Em um estudo realizado por Mobarrez *et al.,* (2020), observou-se que uma breve exposição à inalação do vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina provocou um aumento significativo nas vesículas extracelulares (EVs) provenientes de plaquetas e células endoteliais. Esses incrementos nos níveis de vesículas extracelulares (EVs) originárias de células endoteliais e plaquetas estão correlacionados a condições vasculares, como síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral, conforme relatado por Michelsen *et al*., em 2009 e Lee *et al*., em 2012.

Adicionalmente, foi identificado um aumento substancial na expressão do ligante CD40 nas EVs de origem plaquetária após a inalação do cigarro eletrônico isento de nicotina. Previamente, demonstrou-se que uma exposição breve à fumaça do cigarro convencional resultou em níveis elevados de células progenitoras endoteliais (EPCs), que são células-tronco mobilizadas para a circulação em resposta a lesões vasculares (Mobarrez *et al*., 2014). Com o objetivo de investigar se a exposição a cigarros eletrônicos induziria uma resposta semelhante, um estudo foi conduzido com voluntários saudáveis, nos quais eles inalaram vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina por um período extremamente curto, limitado a apenas 10 inalações.

A exposição à vaporização resultou em um aumento nas EPCs no sangue, com uma magnitude semelhante à observada após o cigarro convencional. Houve um leve aumento na expressão de EVs (vesículas extracelulares) derivadas de EPCs que expressam CD62E, enquanto outros tipos de EVs permaneceram inalterados (Antoniewicz *et al*., 2016). Sugerindo que o vapor do cigarro eletrônico pode não ter o mesmo potencial tóxico que a fumaça do cigarro convencional.

No entanto, é importante notar que não se pode descartar a possibilidade de que o nível de exposição escolhido tenha sido muito baixo, especialmente quando foi considerado que os usuários regulares de cigarros eletrônicos geralmente têm cerca de 150 a 250 tragadas por dia (Dawkins *et al*., 2013; Kosmider *et al*., 2018). Além disso, a falta de um grupo de controle livre de nicotina nos impediu de determinar se o efeito observado foi devido ao teor de nicotina ou a outras substâncias presentes no líquido base.

Recentemente, Kerr *et al*., (2019), mostraram que o uso breve de cigarros eletrônicos contendo nicotina resultou em um aumento nos níveis de vesículas extracelulares derivadas de células endoteliais (VE) e vesículas extracelulares derivadas de plaquetas (EVs). Entretanto, este estudo não esclareceu se o aumento nos níveis de vesículas extracelulares (VEs) foi devido à presença de nicotina, já que não incluiu um grupo de controle livre de nicotina. Em concordância com os achados, um estudo pequeno envolvendo 10 voluntários expostos a apenas 10 baforadas de vapor de cigarro eletrônico demonstrou um aumento nos níveis de VEs derivadas de células endoteliais após a inalação de cigarro eletrônico com nicotina, mas não sem nicotina (Staudt *et al*., 2018), sendo confirmado neste estudo essa observação e além, demonstrando que tanto o endotélio quanto as plaquetas são ativados após a inalação de nicotina.

Segundo uma pesquisa conduzida por Antoniewicz *et al*., em 2019, representando o primeiro estudo desse tipo a investigar os impactos imediatos nos sistemas cardiovascular e respiratório de indivíduos humanos após a inalação de aerossol de cigarro eletrônico (ECA), tanto com quanto sem a presença de nicotina, os resultados indicam que a exposição ao ECA contendo nicotina resulta em um instante aumento da rigidez arterial, tanto em termos de velocidade da onda de pulso

(VOP) quanto do índice de aumento amplificado a 75% (Aix75). Esse aumento retorna aos níveis basais dentro de 30 minutos após a exposição. A elevada rigidez arterial constitui um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, incluindo infartos e acidentes vasculares cerebrais.

O aumento da rigidez arterial representa um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, incluindo infartos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (Mitchell *et al*., 2010). Recentemente, dois estudos adicionais constataram que a exposição breve ao ECA com nicotina resultou em um aumento imediato da rigidez arterial, embora a duração dessa alteração não tenha sido avaliada nesses estudos (Chaumont *et al*., 2018; Kerr *et al*., 2019). Existe um debate em curso sobre o papel da nicotina na fisiopatologia da aterosclerose sobre se e como ela pode acelerar a doença vascular. A nicotina pode afetar adversamente o sistema cardiovascular por meio de várias vias. Ela demonstrou induzir efeitos simpatomiméticos pronunciados, reduzir o fluxo sanguíneo coronário, prejudicar a função endotelial, aumentar a inflamação e a arteriogênese, além de causar resistência à insulina (Lee *et al*., 2011).

No estudo atual, a oscilometria de impulso revelou obstrução das vias aéreas imediatamente após a exposição ao ECA com nicotina. Isso está em concordância com uma pesquisa anterior realizada por (Vardavas *et al*., 2011) que, também mostrou um aumento na obstrução das vias aéreas após breve exposição ao ECA. Neste estudo foi demonstrado um efeito semelhante nas vias aéreas condutoras, porém, isso ocorreu apenas após a inalação de ECA que contém nicotina. Esses resultados estão alinhados com descobertas que indicam que a nicotina inalada isoladamente exibe características de obstrução das vias aéreas, e isso é dependente da quantidade de nicotina inalada (Hansson *et al*., 1994).

É amplamente reconhecido que parar de fumar resulta em uma notável melhora da função pulmonar e na redução da hiperreatividade das vias aéreas. Este efeito foi comprovado por um estudo de Chaudhuri *et al*., 2006, que compararam pacientes asmáticos que pararam de fumar com aqueles que continuaram a fumar cigarros convencionais. No entanto, novos dados indicam que a adição de nicotina nos cigarros eletrônicos também causa obstrução das vias aéreas, levam à conclusão de

que os mesmos podem não ser uma escolha adequada para auxiliar na cessação do tabagismo, especialmente para pessoas com hiperreatividade brônquica (Cho *et al*., 2016).

De acordo com um estudo divulgado por Yang *et al*., (2022), foram investigados os efeitos e os potenciais mecanismos do aerossol do cigarro eletrônico e da fumaça do cigarro no sistema respiratório de camundongos, seguindo um protocolo experimental de exposição, onde os resultados revelaram que a fumaça do cigarro causou alterações mais significativas na patologia das vias aéreas, na função pulmonar, na inflamação e na histopatologia pulmonar, em comparação com o aerossol do cigarro eletrônico, mesmo quando administrados com a mesma dose de nicotina e pelo mesmo período de exposição.

Além disso, a análise do proteoma destacou diferenças significativas nos mecanismos de ação entre cigarros convencionais e cigarros eletrônicos na promoção do desenvolvimento de doenças respiratórias. Isso sugere que os dois produtos afetam o sistema respiratório de maneiras distintas.

Cigarros eletrônicos, que não produzem combustão, são tipicamente considerados como sendo mais seguros do que cigarros tradicionais (Ramamurthi *et al*., 2016). A transição para cigarros eletrônicos pode auxiliar na cessação do tabagismo, melhorando a saúde dos fumantes e diminuindo os riscos associados ao uso de cigarros tradicionais (Beaglehole *et al*., 2019). No entanto, é importante ressaltar que o uso de cigarros eletrônicos é um processo de longo prazo e ainda são necessárias pesquisas para avaliar sua segurança em exposições prolongadas a doses potencialmente tóxicas.

Os resultados in vitro indicaram preliminarmente que a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico pode aumentar os níveis de inflamação. No entanto, é necessário um estudo mais abrangente para entender melhor a capacidade pró-inflamatória dos cigarros eletrônicos em um contexto in vivo (Lerner *et al*., 2015; Scott *et al*., 2018; Dusautoir *et al*., 2021).

Em um recente estudo efetuado por Carll *et al*., (2022), foram comparados os efeitos cardíacos agudos dos aerossóis gerados por solventes de cigarros eletrônicos sem nicotina com os provocados pela exposição ao fumo de cigarro, acroleína e

aerossóis gerados por cigarros eletrônicos com sabor. Os resultados mostraram que os aerossóis dos cigarros eletrônicos induziram arritmias, comprometeram a repolarização ventricular e afetaram diversos processos sujeitos a modulação autonômica, como a frequência cardíaca, condução supraventricular e variabilidade da frequência cardíaca, indicando um desequilíbrio autonômico. Além disso, em ratos machos e fêmeas, a exposição a aerossóis de cigarros eletrônicos contendo nicotina ou propilenoglicol sem nicotina aumentou a frequência de taquiarritmias ventriculares (VPBs- Batimentos Prematuros Ventriculares).

Este estudo revelou que os cigarros eletrônicos provocam arritmias cardíacas e desequilíbrio autonômico, aumentando o risco de doenças cardiovasculares (DCV). Os resultados mostraram que a presença de mentol nos aerossóis de cigarros eletrônicos causou o maior aumento das arritmias ventriculares prematuras (VPBs) e alterações na condução atrial e atrioventricular (AV). Por outro lado, os aerossóis contendo apenas glicerina vegetal (VG), induziram bradicardia mais profunda, bradiarritmias (SVBs de alta qualidade) e mudanças na repolarização cardíaca. Esses achados sugerem que o uso de cigarros eletrônicos pode aumentar o risco de DCV devido ao desequilíbrio autonômico e arritmias cardíacas, sendo que a magnitude e o perfil dessas respostas podem depender dos componentes químicos presentes nos líquidos eletrônicos, como nicotina, solventes e sabores.

Os resultados indicam também que as alterações eletrofisiológicas causadas pelos cigarros eletrônicos podem ser parcialmente atribuídas a um desequilíbrio autonômico, o que resulta em mudanças pró-arrítmicas mediadas pelo receptor muscarínico, incluindo aceleração da condução atrioventricular (AV), prolongamento da repolarização ventricular e redução da variabilidade da frequência cardíaca (HRV). É importante destacar que observou-se que as alterações na bradicardia, bradiarritmias e HRV foram mais pronunciadas em ratos machos do que em fêmeas, sugerindo que os machos podem ser mais sensíveis aos efeitos imediatos dos solventes presentes nos CE. Além disso, ratos machos também demonstraram maior susceptibilidade à bradicardia, depressão cardíaca e mortalidade após exposições agudas a altos níveis de acroleína (Conklin *et al*., 2016).

Os dados do ECG revelaram que os líquidos eletrônicos com sabor de mentol têm um efeito cardiotóxico distinto. Entre todos os aerossóis de e-cig testados, somente aqueles contendo mentol aceleraram a condução atrial (P) apesar do prolongamento da condução atrioventricular (PR).

Por outro lado, o fumo de cigarro e os líquidos de combustível com sabor de tabaco não apresentaram um aumento nas taquiarritmias nem nas velocidades de condução supraventricular alteradas de forma paradoxal. Suspeita-se que a alta toxicidade do mentol possa ser atribuída aos seus efeitos farmacológicos ou à sua propensão para gerar níveis mais elevados de aldeídos. Estudos anteriores realizados em laboratório demonstraram que os CE com sabor de mentol produzem acroleína e formaldeído em níveis superiores aos CE com sabor de tabaco. Além disso, esses CE com mentol induziram a formação de metabólitos da acroleína em ratos expostos, atingindo níveis que ultrapassam os observados em ratos expostos ao fumo do cigarro (Ogunwale *et al*., 2017; Conklin *et al*.,2018).

Também foi observado que os CE com sabor de mentol produzem níveis de benzeno e tolueno de 2 a 4 vezes superiores em comparação com outros sabores (Zhao *et al*.,2018). Esses estudos indicam que a exposição aos aerossóis de CE pode aumentar o risco de arritmias cardíacas, fornecendo insights sobre as implicações para a saúde do uso do CE.

Os resultados de estudos recentes sugerem que os CE podem aumentar o risco cardiovascular, induzir disfunção vascular e promover um aumento na hipertensão e na atividade do sistema nervoso simpático. (Fetterman *et al*., 2018; Caporale *et al*.,2019; Rao 2020; Gonzalez *et al*.,2021).

No estudo realizado por Kuntic *et al*., (2023), novas abordagens foram fornecidas para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao estresse oxidativo induzido pelo cigarro eletrônico, bem como a importância da acroleína, utilizando modelos in vitro. Previamente, havia sido demonstrado que a exposição de curto prazo ao dispositivo de vaporização de líquidos resulta em disfunção vascular e estresse oxidativo em um modelo murino (Kuntic *et al*., 2020).

Neste mesmo estudo, expuseram células endoteliais e macrófagos, que desempenham um papel fundamental na regulação da saúde vascular, ao

condensado do vapor do cigarro eletrônico e ao seu componente metabólico mais tóxico, a acroleína. Demonstraram que tanto o condensado do vapor do cigarro eletrônico quanto a exposição à acroleína causam citotoxicidade, dependente da concentração e do tempo, mediada, pelo menos em parte, pelo estresse oxidativo. Identificaram também a NADPH oxidase como a principal fonte de espécies reativas de oxigênio (ERRO), uma vez que a subunidade Rac1 é translocada para a membrana, formando um NADPH ativo complexo oxidase. A formação de espécies reativas de oxigênio (ERRO) em resposta à acroleína foi predominantemente intracelular nas células endoteliais, mas principalmente extracelular nos macrófagos. Isso ocorreu devido à capacidade dos macrófagos de gerar a maior parte das ERRO no ambiente extracelular por meio da NADPH oxidase, enquanto nas células endoteliais, as fontes de ERRO estavam principalmente localizadas no interior das células.

Estudos anteriores já haviam demonstrado que os cigarros eletrônicos provocam estresse oxidativo em modelos tanto in vitro quanto in vivo. Um desses estudos utilizou células HUVEC (endoteliais da veia umbilical humana) e revelou que o extrato de aerossol de cigarro eletrônico induziu a formação de espécies reativas de oxigênio (ERRO), que foi detectada por meio de um ensaio de fluorescência comercial (Anderson *et al*., 2016). Outro estudo, realizado em macrófagos alveolares, confirmou a presença de ERRO após a exposição ao extrato de aerossol de cigarro eletrônico, empregando um ensaio semelhante (Scott *et al*., 2018).

Um estudo conduzido por Lerner *et al*., (2015), revelou que o vapor produzido pelo cigarro eletrônico contém níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (ERO), o que poderia contribuir para o estresse oxidativo nas células. Outro estudo revelou que a exposição ao vapor do cigarro eletrônico em camundongos selvagens resultou em depleção de glutationa no tecido pulmonar, indicando um desequilíbrio redox. Além disso, o malondialdeído (MDA), um marcador de estresse oxidativo, aumentou tanto no fluido de lavagem broncoalveolar quanto no tecido pulmonar de camundongos expostos ao vapor do cigarro eletrônico, independentemente da presença de nicotina e sabores, durante um período de 3 dias a 4 semanas (Glynos *et al*., 2018). Estudos recentes identificaram disfunção endotelial e estresse oxidativo

vascular agravados, bem como desacoplamento de eNOS e prejuízo na sinalização de óxido nítrico, quando o vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina foi administrado a animais (El-Mahdy *et al*., 2022).

A toxicidade dos cigarros eletrônicos é geralmente atribuída à nicotina e/ou aos aromatizantes, uma vez que os componentes básicos do líquido do cigarro eletrônico, propilenoglicol e glicerina, são considerados não tóxicos (FDA, 2022). Entretanto, alguns estudos identificaram efeitos independentes da nicotina e do sabor, que foram principalmente atribuídos aos aldeídos gerados durante o aquecimento do líquido do cigarro eletrônico, com destaque para a acroleína. (Schweitzer *et al*., 2015). Escobar *et al*. (2020), mostraram que a defesa antioxidante mediada por Nrf2, prevista pelo NAD(P), estava envolvida nesses efeitos independentes.

A expressão de mRNA de H-quinona-desidrogenase 1 (NQO1) e hemeoxigenase-1 (HO-1) aumenta mesmo em células tratadas com vapor de cigarro eletrônico que não contém nicotina e é desprovido de sabor. (ESCOBAR *et al*., 2020). O mesmo efeito foi detectado para a acroleína no presente estudo, empregando um ensaio de células repórteres de luciferase. Além disso, os níveis globais de espécies reativas de oxigênio (ERRO) também aumentaram nas células epiteliais brônquicas humanas quando expostas ao vapor de cigarro eletrônico que não continha nicotina nem sabor (Chefer *et al*., 2015).

Em um estudo anterior, foi observado que os efeitos adversos eram mais pronunciados ao expor camundongos do tipo selvagem ao vapor de cigarro eletrônico que não continha nicotina nem sabor (Kuntic *et al*., 2020), estudos nos quais o propilenoglicol e a glicerina foram testados separadamente como base líquida para cigarros eletrônicos indicando que a glicerina tinha efeitos mais acentuados no estresse oxidativo e nos marcadores de inflamação (Chefer *et al*., 2015; Escobar *et al*., 2020). Dado que a acroleína é um subproduto da degradação da glicerina, sugere-se que a acroleína desempenhe um papel fundamental nos efeitos adversos observados.

Sua toxicidade é conhecida por resultar da reação com resíduos nucleofílicos em proteínas e DNA, (Sanches *et al*., 2005), bem como pela depleção de glutationa (Kehrer *et al*., 2000). A acroleína reage com resíduos de aminoácidos que possuem

grupos tiol ou amino em suas cadeias laterais, como cisteína, histidina e lisina, através de adições de Michael ou formação de bases de Schiff (Cai *et al*., 2009). Esses efeitos tóxicos gerais se refletem na diminuição da viabilidade celular observada nas células endoteliais e nos macrófagos tratados com acroleína, sendo consistentes com a toxicidade celular observada no presente estudo em ambas as culturas celulares.

Estudos prévios revelaram que a exposição de células endoteliais à acroleína induz a formação de superóxido dependente da NADPH oxidase (Jaimes *et al*., 2004). De forma intrigante, a acroleína também demonstrou inibir a atividade da NADPH oxidase em diversos estudos (Witz *et al*., 1987; Nguyen *et al*., 2001). Em um desses estudos, que evidenciou a inibição da explosão oxidativa NADPH oxidase pela acroleína, foi identificada a formação direta de adutos proteína-acroleína com a p47phox (Nguyen *et al*., 2001).

Uma investigação adicional conduzida por Belkin *et al*., (2023), destaca-se como uma das primeiras análises a promover uma comparação direta entre três categorias de dispositivos: cigarros convencionais com filtro, cigarros eletrônicos contendo líquidos nicotinizados e produtos de tabaco aquecido.

Além disso, incluiu um grupo de controle composto por cigarros eletrônicos contendo líquidos desprovidos de nicotina. O estudo abordou a avaliação de processos inflamatórios, disfunção endotelial e alterações na rigidez arterial associadas a esses dispositivos. Os resultados evidenciaram não apenas um aumento na resposta imunológica celular para todos os dispositivos de administração de nicotina e os cigarros tradicionais, mas também um aumento nos marcadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias, os quais demonstraram correlações com os dados clínicos relacionados à rigidez arterial

Esses achados estão em conformidade com a pesquisa de Lee (2019) que sua publicação, foram utilizadas células endoteliais diferenciadas de células-tronco pluripotentes induzidas para criar um modelo mecanicista que demonstrou como o dano causado pelo vapor do cigarro eletrônico ocorre por meio de processos como apoptose, estresse oxidativo e inflamação, resultando em disfunção endotelial e, consequentemente, contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

No estudo de Roxlau ET *et al*., (2023), foram fornecidos evidências de que o vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina (ECV) pode causar danos pulmonares agudos e crônicos. Embora tanto o ECV quanto o vapor de cigarro eletrônico sem nicotina (NF ECV) tenham afetado os padrões funcionais e de expressão gênica em células pulmonares in vitro e nas vias aéreas, bem como parâmetros parenquimatosos, somente o ECV aumentou significativamente a permeabilidade endotelial em experimentos ex vivo e desencadeou inflamação, além de causar alterações leves na estrutura e função pulmonar in vivo. Essas mudanças foram semelhantes as alterações induzidas pelo cigarro convencional (CC) após exposição prolongada. No entanto, em contraste com a exposição ao CC, não foram observadas alterações nas vias vasculares pulmonares.

Nos experimentos in vitro, tanto o extrato de vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina (ECVE) quanto o extrato de vapor de cigarro eletrônico sem nicotina (NF ECVE) reduziram a atividade metabólica em tipos celulares específicos apenas em concentrações elevadas, sem, no entanto, serem capazes de induzir efeitos citotóxicos ou desencadear apoptose. Além disso, a nicotina intensificou os efeitos inibitórios do vapor de cigarro eletrônico na atividade metabólica e na proliferação celular, pelo menos nas células musculares lisas arteriais pulmonares (PASMCs). É importante destacar que, devido à falta de uma padronização geral na geração de vapor de cigarro eletrônico, a capacidade de comparar os resultados com outros estudos publicados é limitada.

Nesse contexto, alguns estudos não registraram efeitos (independentemente da presença de nicotina ou aromatizantes) nos extratos de cigarro eletrônico quando aplicados em células CHO-K1 / A549. (MISRA *et al*., 2014). No entanto, em contraste, outro estudo observou uma redução na viabilidade celular dependente da dose e do sabor após exposição ao vapor de cigarro eletrônico em células CALU3 (Rowell *et al*., 2017).

A nicotina pode diretamente afetar a função das células endoteliais vasculares, células musculares lisas arteriais pulmonares (PASMCs), células epiteliais das vias aéreas e células do sistema imunológico que expressam receptores nicotínicos de

acetilcolina, o que resulta no aumento da permeabilidade capilar (Diabasana *et al*., 2020).

No estudo conduzido por Xu *et al*., (2023), foi constatado que a exposição ao fumo de cigarro provoca uma considerável deterioração na saturação de oxigênio no sangue de ratos. Evidenciaram-se diferenças significativas entre o grupo exposto ao CC (CE). Por um lado, o cigarro convencional gera monóxido de carbono durante o processo de combustão, o qual interfere na afinidade entre o oxigênio e a hemoglobina, impactando, assim, o transporte eficaz de oxigênio. Além disso, este exerce também um notável efeito na função pulmonar, reduzindo substancialmente a capacidade de ventilação e, como resultado, compromete a saturação de oxigênio no sangue (Benowitz *et al*., 2017).

Em contraste, um estudo que investigou os efeitos do uso de cigarro eletrônico em fumantes não identificou alterações na função pulmonar ou nos reflexos, e tampouco observou aumentos significativos na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica ou frequência cardíaca (Szoytysek-Boydys *et al*., 2014). Entretanto, pesquisas anteriores, como o estudo realizado por Olfert *et al*., em 2018, indicaram que a exposição prolongada ao vapor de cigarro eletrônico, mesmo em níveis moderados, poderia consideravelmente aumentar a rigidez arterial. Isso suscita a necessidade de uma investigação mais abrangente sobre o efeito potencial a longo prazo do uso de cigarros eletrônicos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Ainda sobre este estudo, observou-se que, entre as proteínas expressas de maneira diferencial, a tendência de expressão nos grupos CE foi mais semelhante à do grupo controle em comparação com o grupo CC. O grupo CC, por outro lado, apresentou uma gama mais ampla de alterações com efeitos biológicos mais evidentes. As proteínas diferencialmente expressas foram predominantemente distribuídas no citoplasma e em outras localizações nos grupos CE e CC. Essas proteínas influenciaram seus efeitos biológicos ao afetar o mecanismo de transdução de sinal e funções biológicas, como modificação pós-traducional, conversão de proteínas e função de coenzima.

Além disso, identificaram a proteína diferencial comum Crip2, cuja expressão foi regulada positivamente, nos grupos CE e CC. Crip2 é um membro da família de proteínas com domínio LIM, que faz parte da família de proteínas ricas em cisteína intestinais e pode conter de um a três domínios LIM. A expressão de Crip2 foi bloqueada no desenvolvimento de células endoteliais cardíacas e corações adultos, e essa proteína foi reconhecida como um marcador cardiovascular, desempenhando um papel importante na regulação da angiogênese (Cheung *et al*., 2011). Portanto, é possível que Crip2 esteja envolvido na mediação dos efeitos da exposição ao EC e CS no coração e no sistema cardiovascular, ativando vias de sinalização relevantes em camundongos expostos a esses compostos. Entretanto, o mecanismo exato pelo qual isso ocorre requer investigações adicionais.

Adicionalmente, tanto a exposição ao vapor de cigarro eletrônico quanto ao cigarro convencional resultou em danos ao sistema gastrointestinal dos camundongos, com o cigarro convencional mostrando danos mais graves à cavidade oral. Tais resultados estão alinhados com pesquisas anteriores que indicam que o cigarro e seus componentes químicos podem agravar a formação de úlceras (Shin, *et al*., 2002). O fumo também afeta os mecanismos de proteção da mucosa gástrica, aumenta o risco de infecção por Helicobacter pylori e pode permitir a regressão de conteúdo duodenal nocivo ao estômago, prejudicando o sistema gastrointestinal (Li *et al*., 2014).

Comparativamente, o uso de cigarro eletrônico foi associado a alterações patológicas menos graves do que o uso de cigarros convencionais (CS), concordando com pesquisas anteriores que indicam que os CEs não são totalmente seguros (Carson *et al*., 2018; Rohde *et al*., 2018). Os CEs são oferecidos em uma variedade de sabores, mas a maioria das pesquisas se concentra na nicotina, negligenciando os sabores como uma variável de preocupação. Os componentes dos aerossóis de CE podem variar consideravelmente, e há incertezas sobre os riscos associados à inalação desses ingredientes, mesmo que sejam seguros por via oral. Portanto, é necessário investigar os potenciais riscos cardiovasculares e gastrointestinais associados a CEs com sabores diferentes.

Alguns estudos sugerem que certos agentes de sabor em CEs podem ser citotóxico (Iskandar *et al*., 2016), mas outros não encontraram um impacto significativo na citotoxicidade e genotoxicidade (Misra *et al*., 2014). Os testes preliminares não identificaram diferenças significativas entre dois CEs com sabores diferentes, possivelmente devido às composições químicas dos sabores usados nos e-líquidos, requerendo investigações adicionais para esclarecimento. Dadas as limitações do estudo em termos de duração, é essencial uma análise mais aprofundada da potencial toxicidade e dos efeitos a longo prazo dos CEs e CC no sistema cardiovascular e gastrointestinal.

O estudo conduzido por Lyytinen *et al*., 2023, investigou os impactos da inalação breve de CE, com ou sem nicotina, na função plaquetária, coagulação e função microvascular em indivíduos saudáveis. Os resultados indicaram que a exposição ao aerossol do CE contendo nicotina resultou em um aumento na tendência à coagulação, evidenciado pelo aumento na formação de trombos plaquetários e trombos ricos em fibrina no sangue. A exposição ao aerossol do CE, tanto com nicotina quanto sem, também alterou a perfusão da pele, causando redução na temperatura (antebraço e dedos). Além disso, a inalação do aerossol do CE com nicotina teve efeitos imediatos na macro e microvascularização, incluindo aumento da frequência cardíaca, elevação da pressão arterial sistólica e redução da vasodilatação independente do endotélio, mediada pelo SNP (Nitroprussiato de sódio: pró-fármaco que libera óxido nítrico (NO), um potente composto vasodilatador que se difunde nas células musculares lisas vasculares, em substância ativa solúvel).

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que a avaliação dos efeitos dos cigarros eletrônicos (CE) nos sistemas cardiovascular e respiratório apresentou riscos substanciais à saúde. No sistema cardiovascular, o uso de CE está associado ao aumento da pressão arterial, taquicardia e disfunção endotelial, elevando os riscos de aterosclerose e hipertensão. No sistema respiratório, observou-se inflamação das vias aéreas e danos pulmonares, resultando em sintomas e comprometimento da função pulmonar. Essas conclusões enfatizam a necessidade de conscientização pública sobre os riscos deste dispositivo, bem como a implementação de regulamentações rigorosas para proteger a saúde, especialmente entre os jovens. A promoção de estratégias eficazes de cessação do tabagismo também deve ser priorizada. Em resumo, a proteção da saúde pública deve ser o foco central das políticas relacionadas aos CE.

REFERÊNCIAS

AKOUMIANAKIS I, ANTONIADES C. **A interação entre o tecido adiposo e o sistema cardiovascular: a gordura é sempre má?** Cardiovasc res 113: 999 x 1008, 2017. Doi: 10.1093/cvr/cvx111.

ALEXANDER, C. *et al*. **Chronic inhalation of e-cigarette vapor containing nicotine disrupts airway barrier function and induces systemic inflammation and multiorgan fibrosis in mice.** American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, [s. l.]. 2018. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00270.2017. Acesso em: 6 jun. 2023.

ALKAM T, NABESHIMA T. **Molecular mechanisms for nicotine intoxication.** Neurochem Int. 125:117-126. 2019. Doi: 10.1016/j.neuint.2019.02. 006.

ANDERSON C, MAJESTE A, HANUS J, WANG S. **A exposição ao aerossol do cigarro eletrônico induz espécies reativas de oxigênio, danos ao DNA e morte celular em células endoteliais vasculares.** Toxicol Sci 154:332–340. 2016.

ANTONIEWICZ L, BOSSON JÁ, KUHL J, ABDEL-HALIM SM, KIESSLING A, MOBARREZ F, LUNDBÄCK M. **Os cigarros electrónicos aumentam as células progenitoras endoteliais no sangue de voluntários saudáveis.** Aterosclerose 255: 179-185, 2016. Doi: 10.1016/j. aterosclerose.2016.09.064.

ANTONIEWICZ, Ł., BRYNEDAL, A., HEDMAN, L., LUNDBÄCK, M., BOSSON, J. A. **Acute effects of electronic cigarette inhalation on the vasculature and the conducting airways.** Publicação Online Não Fornecida. © O Autor (Os Autores) 2019.

BARRADAS, A. S. M.; SOARES, T. O.; MARINHO, A. B.; SANTOS. R. G. S.; SILVA, L. I. A. **Os riscos do uso do cigarro eletrônico entre jovens.** Global Clinical Research Journal. 2021.

BARUFALDI, L. A., *et al*. **Risco de iniciação ao tabagismo com o uso de cigarros eletrônicos: revisão sistemática e meta-análise.** Cien Saude Colet. 2020. Disponível em: http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/risco-de-iniciacao-ao-tabagismo-com-o-uso-de-cigarros-eletronicos-revisaosistematica-e-metaanalise/17801?id=17801&id=17801.

BEAGLEHOLE R, BATES C, YOUDAN B, BONITA R. **Nicotina sem fumaça: combatendo A epidemia do tabaco com redução de danos.** Lancet 394(10200):718–720. 2019. Doi: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31884-7

BELKIN, S., BENTHIEN, J., AXT, P. N., MOHR, T., MORTENSEN, K., WECKMANN, M., DRÖMANN, D., & FRANZEN, K. F. **Impact of Heated Tobacco Products, E-Cigarettes, and Cigarettes on Inflammation and Endothelial Dysfunction.** International Journal of Molecular Sciences, 24(11), 9432. 2023. https://doi.org/10.3390/**ijms24119432**

BELLO, S. **Daño pulmonar asociado al uso de cigarrillos electrónicos-vapeadores. Revista chilena de enfermedades respiratorias**, 36(2), 115-121, 2020.

BENOWITZ NL, FRAIMAN JB. **Efeitos cardiovasculares dos cigarros electrónicos.** Cardiol nat ver 14 : 447-456, 2017. Doi: 10.1038/nrcardio.2017.36.

BENOWITZ NL, GOURLAY SG. **Toxicidade cardiovascular da nicotina: implicações para a terapia de substituição da nicotina.** J am coll cardiol 29: 1422 1431, 1997. Doi: 10.1016/S0735-1097.

BENOWITZ, N. L.; FRAIMAN, J. B. **Cardiovascular effects of electronic cigarettes. Nature Reviews Cardiology.** Nature Publishing Group, 2017. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.36.

BENOWITZ, NL, *et al*. **Efeitos da nicotina na formação de eicosanóides e na função hemostática: comparação entre nicotina transdérmica e tabagismo.** Jornal do Colégio Americano de Cardiologia, 22(4), 1159–1167. 1993.

BERNARDES-SOUZA, B., *et al*. **Facial-Aging Mobile Apps for Smoking Prevention in Secondary Schools in Brazil: Appearance-Focused Interventional Study.** JMIR public health and surveillance, 4(3), e10234. 2018. https://.org/10.2196/10234

BOZIER, J. *et al*. **How harmless are E-cigarettes? Effects in the pulmonary system**. Current opinion in pulmonary medicine, v. 26, n. 1, p. 97-102, 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **A Anvisa e o Controle dos Produtos Derivados do Tabaco.** 2014.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n° 10, de 16 de abril de 2020.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 abr. 2020. Seção 1, p. 214.

BULLEN C, HOWE C, LAUGESEN M, MCROBBIE H, PARAG V, WILLIMAN J, WALKER N. **Cigarros eletrônicos para parar de fumar: um ensaio clínico randomizado.** Lancet 382: 1629–1637, 2013. Doi:10.1016/S0140-6736(13)61842-5.

CABRERA, M. B. R. **Controle de qualidade em e-liquid utilizados para cigarros eletrônicos.** Foz do Iguaçu: Instituto Latino-Americano de Tecnologia, Infraestrutura e Território (ILATIT), 2021.

CAI J, BHATNAGAR A, PIERCE WM Jr. **Modificação de proteínas por acroleína: Formação e estabilidade de adutos de cisteína.** Chem Res Toxicol 22:708–716. 2009. https://doi.org/10.1021/tx800465m.

CAO, D. J.; ALDY, K.; HSU, S.; MCGETRICK, M.; VERBECK, G.; DE SILVA, I.; FENG, S.; HODGMAN, M. **Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury.** Journal of Medical Toxicology, v. 16, p. 295–310, 2020. DOI: 10.1007/s13181-020-00772-w.

CAPORALE A, *et al*. **Efeitos agudos da inalação eletrônica de aerossol de cigarro na função vascular detectada na RM quantitativa.** Radiologia. 293: 97 x 106. 2019. Doi:10.1148/radiol.2019190562.

CARDINALE, A.; NASTRUCCI, C.; CESARIO, A.; RUSSO, P. **Nicotine: Specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis.** Critical Reviews in Toxicology, 2012. DOI: 10.3109/10408444.2011.623150.

CARLL, A. P., ARAB, C., SALATINI, R., MILES, M. D., NYSTORIAK, M. A., FULGHUM, K. L., RIGGS, D. W., SHIRK, G. A., THEIS, W. S., TALEBI, N., BHATNAGAR, A., & CONKLIN, D. J. **E-cigarettes and their lone constituents induce cardiac arrhythmia and conduction defects in mice**. 2022.

CARSON, JL *et al*. **Variação temporal da estrutura/função no epitélio nasal humano diferenciado em cultura associada à exposição única aguda à Fumaça do tabaco ou ao vapor do cigarro eletrônico.** Inspirar. Toxicol. 29, 137–144 2017. https://doi.org/10.1080/08958378.2017.13189 85.

CAVALEIRO DA, HOLGATE ST. **O epitélio das vias aéreas: propriedades estruturais e Funcionais na saúde e na doença.** Respirologia 8: 432–446, 2003. Doi:10. 1046/j.1440-1843.2003.00493.x

Center for Disease Control and Prevention (CDC). **Health Effects of Cigarette Smoking.** [s.d.]. https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/effects_cig_smoking/#references. Acesso Abr 2023.

CHAND, H. *et al.* **Pulmonary toxicity and the pathophysiology of electronic cigarettes, or vaping products, use associated lung injury.** Frontiers in pharmacology, v. 10, p. 1619, 2020.

CHAUDHURI, R., LIVINGSTON, E., MCMAHON, AD, LAFERTY, J., FRASER, I., Spears, M., *et al*. **Efeitos da cessação do tabagismo na função Pulmonar e na inflamação das vias aéreas em fumantes com asma.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 174(2),127–133. 2006. https://doi.org/10.1164/rccm.20051

CHAUMONT, M., de BECKER, B., ZAHER, W., CULIE, A., DEPREZ, G., MELOT, C., *et al*. **Efeitos diferenciais do cigarro eletrônico na função Endotelial**

microvascular, rigidez arterial e estresse oxidativo: um Ensaio cruzado randomizado. Relatórios Científicos, 8(1), 10378. 2018. https://Doi.org/10.1038/s41598-018-28723-0.

CHAUMONT, M., VAN DE BORNe, P.. **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. 2018. https://doi.org/10.1152/ajplung.00492.

CHEN, S. *et al*. **Sensores vestíveis flexíveis para monitoramento da saúde cardiovascular.** Av. Saúde. Matéria. 10, 2100116. 2021. https://doi.org/10.1002/adhm.202100116.

CHEUNG, AK *et al*. **A proteína intestinal 2 rica em cisteína (CRIP2) atua como um repressor da transcrição de citocinas proangiogênicas mediada por NFkappaB para suprimir a tumorigênese e a angiogênese.** Processo. Nacional. Acad. Ciência. EUA 108, 8390–8395. 2011. https://doi.org/10.1073/ Pnas.1101747108.

CHO, JH e PAIK, SY. **Associação entre uso de cigarro eletrônico E asma entre estudantes do ensino médio na Coreia do Sul.** PLoS UM, 11(3), e0151022. 2016. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151022.

CHONG CR, CLARKE K, LEVELT E. **Reforma metabólica em cardiomiopatia diabética.** Cardiovasc res 113 : 422-430, 2017. Doi: 10.1093/cvr/cvx018.

CONKLIN DJ, *et al*. **Aldeídos electrónicos gerados por cigarros: a contribuição dos componentes e-líquidos para a sua formação e o uso de metabolitos de aldeído urinário como biomarcadores de exposição.** Aerossol sci. Technol. 2018;52: 1219-1232. doi:10.1080/02786826.2018.1500013.

CONKLIN DJ, HABERZETTL P, JAGATHEESAN G, KONG M, HOYLE GW. **Papel do TRPA1 na toxicidade cardiopulmonar aguda da acroleína inalada.** Toxicol. Appl. Farmacol. 2017;324:61 x 72. Doi:10.1016/j.taap.2016.08.028.

CULLEN KA, AMBROSE BK, GENTZKE AS, APELBERG BJ, JAMAL A, KING BA. **Notas de Campo: Uso de cigarros eletrônicos e qualquer produto de tabaco entre estudantes do ensino fundamental e médio – Estados Unidos, 2011–2018.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 67: 1276–1277, 2018. Doi:10.15585/mmwr.mm6745a5.

DANIELE G, ELDOR R, MEROVCI A, CLARKE GD, XIONG J, TRIPATHY D, TARANOVA A, ABDUL-GHANI M, DEFRONZO RA. **A redução crónica do ácido gordo livre de plasma melhora a função mitocondrial e a sensibilidade à insulina em indivíduos obesos e diabéticos tipo 2**.. Diabetes 63 : 2812-2820, 2014. Doi: 10.2337/db13-1130.

DARVILLE, A.; HAHN, E. J. **E-cigarettes and atherosclerotic cardiovascular disease: what clinicians and researchers need to know?** Current atherosclerosis reports, v. 21, n. 5, p. 1-8, 2019.

DAWKINS, L., J. TURNER, A. ROBERTS, *et al*., **Perfis e preferências de 'Vaping': uma pesquisa online de usuários de cigarros eletrônicos**, Addiction 108, 1115–1125. 2013.

DE ALMEIDA L.M.; DA SILVA, R.P.; DOS SANTOS, A. T. C.; DE ANDRADE, J. D,; SUAREZ, M. C. **Névoas, vapores e outras volatilidades ilusórias dos cigarros eletrônicos.** Cadernos de saude publica CSP. p.33, sup 3, 2017.

DIABASANA Z, PEROTIN JM, BELGACEMI R, *et al*. **Atlas de subunidades do receptor nicotínico no pulmão humano adulto.** Inter J Mol Ciência. 2020; 21: 7446.

DROPE, J. *et al*. **The Tobacco Atlas.** Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies, 2018. Disponível em:<https://tobaccoatlas.org/topic/deaths/>. Acesso em: Maio 2022.

DUSAUTOIR R, ZARCONE G, VERRIELE M, *et al*.. **Comparação da composição química De aerossóis de produtos de tabaco aquecidos, cigarros eletrônicos e**

cigarros De tabaco e seus impactos tóxicos nas células beas-2b epiteliais brônquicas Humanas. J Hazard Mater 401:123417. 2021. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123417

EL-MAHDY MA, EWEES MG, EID MS, MAHGOUP EM, KHALEEL AS, ZWEIER JL. **A Exposição ao cigarro eletrônico causa disfunção endotelial vascular devido à Ativação da NADPH oxidase e ao desacoplamento da eNOS.** Am J Physiol Heart Circ Physiol 322:H549–H567. 2022. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00460.2021.

ESCOBAR YH, NIPP G, CUI T, PETTERS SS, SURRATT JD, JASPERS I. **Toxicidade in Vitro e caracterização química de aerossol derivado de umectantes de cigarro Eletrônico usando um novo sistema de exposição desenvolvido.** Chem Res Toxicol 33:1677–1688. 2020. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00490.

ESPINOZA-DEROUT, J., HASAN, K. M., SHAO, X. M., JORDAN, M. C., SIMS, C., LEE, D. L., SINHA, S., SIMMONS, Z., MTUME, N., LIU, Y., ROOS, K. P., SINHA-HIKIM, A. P., & FRIEDMAN, T. C.. **Chronic intermittent electronic cigarette exposure induces cardiac dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice.** Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. 2019.

FDA. In: Food and Drug Administration DoHaHS (ed), **Embalagens de ingredientes alimentares seguros geralmente reconhecidos**. 2022. Disponível em: https://www.fda.gov/alimentos.

FISCHMAN, J. S.FETTERMAN *et al*. **Flavorless vs. Flavored Electronic Cigarette-Generated Aerosol and E-Liquid on the Growth of Common Oral Commensal Streptococci.** Frontiers in physiology, v. 11, p. 1513, 2020.

GHOSH A, GAO L, THAKUR A, SIU PM, LAI CW. **Papel dos ácidos graxos livres na disfunção endotelial.** J biomad sci 24 : 50, 2017. Doi: 10.1186/s12929-017-0357-5.

GILBERT, H. A. **Smokeless non-tobacco cigarette.** USA, 1965.

GLYNOS C, BIBLI SI, KATSAOUNOU P, PAVLIDOU A, MAGKOU C, KARAVANA V, TOPOUZIS S, KALOMENIDIS I, ZAKYNTHINOS S, PAPAP A. **Comparação dos Efeitos do vapor do cigarro eletrônico com a fumaça do cigarro na função Pulmonar e inflamação em ratos.** Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 315: L662 – L672. 2018. https://doi.org/10.1152/ajplung.00389.2017.

GONZALEZ JE, COOKE WH. **Efeitos agudos dos cigarros electrónicos na pressão arterial e actividade simpática periférica em jovens não fumadores.** Sou. J. physiol. Circo de coração. Fisiol. 2021;320: H248-H255. 2020. Doi:10.1152/ajpheart.00448.

GONZALEZ, J. E., & COOKE, W. H. **Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheral sympathetic activity in young nonsmokers.** American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2021. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00448.2020

GOODCHILD, M.; NARGIS, N.; D'ESPAIGNET, E. T. **Global economic cost of smokingattributable diseases.** Tobacco Control, v. 27, n. 1, p. 58–64, 2018. DOI:10.1136/tobaccocontrol-2016-053305.

GOTTS, J. E.; JORDT, S. E.; MCCONNELL, R.; TARRAN, R. **What are the respiratory effects of e-cigarettes?** The BMJ Publishing Group, 2019. DOI: 10.1136/bmjl5275.

GRASSI G, SERAVALLE G, CALHOUN DA, BOLLA GB, GIANNATTASIO C, MARABINI M, DEL BO A, MANCIA G. **Mecanismos responsáveis por ativação simpática pelo tabagismo em humanos.** Circulação 90: 248–253, 1994. Doi:10.1161/01.CIR.90.1.248.

GROXKO, M. **Prognóstico Cultura do FUMO – novembro de 2020**. **Departamento de Economia Rural, Divisão de Conjuntura Agropecuária.** Governo do Estado do Paraná, 2020. Disponível em;

https://www.agricultura.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-12/Prog%C3%B3stico%20Fumo%20-%202020_21.pdf Acesso em: Maio 2023.

HAASS, M. e KUBLER, W. **Nicotina e neurotransmissão simpática.** Drogas Cardiovasculares e Terapia, 10(6), 657–665. 1997.

HAJEK P, *et al*. **A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy.** New England Journal of Medicine, 2019;380(7):629-37

HANSSON, L., CHOUDRY, NB, KARLSSON, JÁ, & FULLER, RW. **Nicotina inalada em humanos: efeito nos sistemas respiratório e cardiovascular.** Jornal de Fisiologia Aplicada, 76(6), 2420–2427. 1994.

HILTON, R. *et al*. **E-cigarettes and vaping associated lung injury: a case series and brief review.** The American journal of the medical sciences, v. 359, n. 3, p. 137-139, 2020.

HO E, KARIMI GALOUGAHI K, LIU CC, BHINDI R, FIGTREE GA. **Marcadores biológicos do stress oxidativo: Aplicações à pesquisa e prática cardiovascular.** Redox biol 1 : 483 x 491, 2013. Doi: 10.1016/j.redox.2013.07.006.

HORTENSE, F.T.P.; CARMAGNANI, M.I.S. ;BRÊTAS, A.C.P.O. **O significado do tabagismo no contexto do câncer de laringe.** Revista Brasileira de Enfermagem, v.61,n.1,p.24-30,2008.

HUKKANEN J, JACOB P 3rd, Benowitz NL. **Metabolismo e cinética de disposição da nicotina.** Pharmacol ver 57: 79 x 115, 2005. Doi: 10.1124/pr.57.1.3.

HUNG, J., *et al*. **O tabagismo aumenta agudamente a formação de trombos plaquetários em pacientes com doença arterial coronariana que tomam aspirina.** Circulação, 92(9), 2432–2436. 1995.

HUSARI A, SHIHADEH A, TALIH S, HASHEM Y, El SABBAN M, ZAATARI G. ACUTE. **Exposure to electronic and combustible cigarette aerosols: effects in**

na animal model and in human alveolar cells. Nicotine Tob Res 18: 613–619, 2016. Doi: 10.1093/ntr/ntv169.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco.** 2020. http://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/convencao-quadro.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER. **Estudo do INCA alerta sobre risco de cigarros eletrônicos.** 2021. Disponível em https://www.inca.gov.br/imprensa/estudo-do-inca-alertasobre-risco-de-cigarros-eletronicos. Acesso em jun. 2023.

ISKANDAR, AR *et al*. **Uma estrutura para avaliação toxicológica de sistemas in vitro de e-líquidos.** Toxicol. Mecânico. Métodos 26, 389–413. 2016. https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1170251.

JAIMES EA, DEMASTER EG, TIAN RX, RAIJ L. **Compostos estáveis de fumaça de cigarro induzem a produção de ânion superóxido endotelial por meio da ativação da NADPH oxidase.** Arterioscler Thromb Vasc Biol 24:1031–1036. 2004. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000127083.88549.58.

JL, *et al*. **Flavores em produtos de tabaco induzem a disfunção das células endoteliais.** Arteriosclero. Tromb. Vasco. Biologia. 2018;38(1607) 1615. Doi:10.1161/ATVBAHA.118.311156.

KEHRER JP, BISWAL SS. **Os efeitos moleculares da acroleína**. Toxicol Ciências 57:6–15. 2000. https://doi.org/10.1093/toxsci/57.1.6.

KERR, DMI, BROOKSBANK, KJM, TAYLOR, RG, PINEL, K., RIOS, FJ, TOUYZ, RM, **Efeitos agudos dos cigarros eletrônicos e de tabaco na Função vascular e respiratória em voluntários saudáveis: um estudo Cruzado**. Jornal de Hipertensão 37(1), 154-166. 2019. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001890.

KERR, DMI, KJM BROOKSBANK, RG Taylor, *et al*., **Efeitos agudos de cigarros eletrônicos e de tabaco na Função vascular e respiratória em voluntários saudáveis: um estudo cruzado**. J. Hypertens. 37, 2019. 154–166.

KNORST, M. M. *et al*. **Cigarro eletrônico: o novo cigarro do século 21?** Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 40, p. 564-572, 2014.

KONDO, T., NAKANO, Y., ADACHI, S. & MUROHARA, T. **Efeitos do tabagismo nas doenças cardiovasculares.** Circ. J. 83, 1980–1985. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0323.

KOSMIDER L., A. JACKSON, N. LEIGH, *et al*., **Comportamento e topografia do sopro circadiano entre os usuários de cigarros eletrônicos**, Tob. Regulamento. Ciência. 4. 41–49. 2018.

KUMAR, P. S. *et al*. **Novel nicotine delivery systems**. Advances in dental research, v. 30, n. 1, p. 11-15, 2019.

KUNTIC M, *et al.* **A exposição de curto prazo ao vapor Do cigarro eletrônico causa estresse oxidativo vascular e disfunção: evidência De uma conexão estreita a danos cerebrais e um papel fundamental da NADPH oxidase fagocítica (NOX-2).** Eur Coração J 41:2472–2483. 2020. https://Doi.org/10.1093/eurheartj/ehz772

KUNTIC, I., *et al*. **The role of acrolein for E-cigarette vapour condensate-mediated activation of NADPH oxidase in cultured endothelial cells and macrophages.** 2023.

LANGONE, JJ, GJIKA, HB & VAN VUNAKIS, H. **Nicotina e seus metabólitos. Radioimunoensaios para nicotina e cotinina.** Biografia química 12, 5025–5030. 1973. https://doi.org/10.1021/bi00748a032.

LARSSON, PT, *et al*. **O bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos pela fentolamina inibe a ativação plaquetária causada pela adrenalina in vivo Sem**

afetar as medidas de segurança. Ciência Clínica (Londres, Inglaterra), 82(4), 369–376. 1992.

LARSSON, PT, WALLÉN, NH, & HJEMDAHL, P. **A ativação plaquetária humana causada pela norepinefrina in vivo é apenas parcialmente neutralizada pela aspirina.** Circulação, 89(5), 1951–1957. 1994.

LEE, J. e COOKE, JP**. O papel da nicotina na patogênese da Aterosclerose.** Aterosclerose, 215(2), 281–283. 2011. https:/doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.

LEE, W. H. *et al*. **Modeling cardiovascular risks of e-cigarettes with human-induced pluripotent stem cell–derived endothelial cells.** Journal of the American College of Cardiology, v. 73, n. 21, p. 2722-2737, 2019.

LERNER CA, SUNDAR IK, YAO H *et al.* **Vapores produzidos por cigarros eletrônicos E sucos eletrônicos com favores induzem toxicidade, estresse oxidativo e Resposta inflamatória em células epiteliais pulmonares e no pulmão de Camundongos.** PLoS Um 10(2):e0116732. 2015.

LI, LF *et al*. **Tabagismo e doenças gastrointestinais: a relação causal e mecanismos moleculares subjacentes (análise).** Internacional J. Mol. Med. 34, 372–380. 2014. https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1786.

LYYTINEN, G*. et al*. **Electronic Cigarette Vaping with Nicotine Causes Increased Thrombogenicity and Impaired Microvascular Function in Healthy Volunteers**: A Randomized Clinical Trial. 2023.

MALLIANI A, PAGANI M, LOMBARDI F, CERUTTI S. **Regulação neural cardiovascular Explorada no domínio da frequência**. Circulação 84: 482–492, 1991. Doi:10.1161/01.CIR.84.2.482.

MANIGRASSO M, BUONANNO G, FUOCO FC, STABILE L, AVINO P. **Doses de deposição de Aerossol na árvore respiratória humana de fumantes de cigarros eletrônicos.** Poluição Ambiental 196: 257–267, 2015. Doi:10.1016/j.envpol.2014. 10.013.

MARTINS, S. R.; ASSUMPÇÃO, J. C.; RAQUEL, M.; SILVA, F.; HENRIQUE, R.; MEIRELLES, S. **Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina.** Rio de Janeiro, 2016.

MICHELSEN, A.E., AT NOTO, E. BRODIN, *et al*., **Níveis elevados de micropartículas plaquetárias na aterosclerose Carotídea e durante o estado pós-prandial**, Thromb. Res. 123. 881–886. 2009.

MIDDLEKAUFF HR, PARK J, MOHEIMANI RS. **Efeitos adversos da exposição à fumaça de Cigarro e não-cigarro no sistema nervoso autônomo: mecanismos e implicações Para o risco cardiovascular.** J Am Coll Cardiol 64: 1740–1750, 2014. Doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1201.

MIRANDA, T.A.C. *et al*. **A Influência do Fumo na Reabilitação com Implantes Osseointegrados: Revisão de Literatura.** Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo. São Paulo – SP, abr/jun. 2018.

MISRA M, LEVERETTE RD, COOPER BT, *et al*. **Perfil comparativo de toxicidade in vitro de cigarros eletrônicos e de tabaco, tabaco sem fumaça e produtos de terapia de reposição de nicotina: e-líquidos, extratos e aerossóis coletados.** Int J Environ Res Saúde Pública; 11: 11325–11347. 2014.

MISRA, M., LEVERETTE, RD, COOPER, BT, BENNETT, MB & BROWN, SE **Perfil comparativo de toxicidade in vitro de cigarros eletrônicos e de tabaco, tabaco sem fumaça e produtos de terapia de reposição de nicotina: e-líquidos, extratos e aerossóis encontrados.** Internacional J. Meio Ambiente. Res. Saúde Pública 11, 11325–11347. 2014. https://doi.org/10.3390/ijerph111111325

MITCHELL, GF, HWANG, SJ, VASAN, RS, LARSON, MG, PENCINA, MJ, HAMBURGO, NM, *et al*. **Rigidez arterial e eventos cardiovasculares: O estudo cardíaco de Framingham.** Circulação, 121(4), 505–511. 2010. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIO NAHA.109.886655.

MOBARREZ, F., ANTONIEWICZ, L., HEDMAN, L., BOSSON, J. A., & LUNDBÄCK, M. **Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet-derived extracellular vesicles in healthy volunteers.** 2020.

MOBARREZ, F., L. ANTONIEWICZ, JÁ BOSSON, *et al*., **Os efeitos do tabagismo nos níveis de células progenitoras Endoteliais e micropartículas no sangue de voluntários saudáveis,** PloS One 9 e90314. 2014.

MOHEIMANI RS, BHETRARATANA M, PETERS KM, YANG BK, YIN F, GORNBEIN J, ARAUJO JÁ, MIDDLEKAUFF HR. **Efeitos simpaticomiméticos do uso agudo de cigarro Eletrônico: papel dos constituintes nicotínicos e não nicotínicos**. J Am Heart Assoc 6:e006579, 2017. Doi:10.1161/JAHA.117.006579.

MR STAUDT, J. SALIT, RJ KANER, *et al*., **Biologia pulmonar alterada de fumantes saudáveis que nunca Fumaram após inalação aguda de cigarros eletrônicos**, Respir. Res. 19 (2018) 78.

NGUYEN H, FINKELSTEIN E, REZNICK A, CROSS C, van der Vliet A. **A Fumaça do cigarro prejudica a ativação da explosão respiratória dos Neutrófilos por modificações de tiol induzidas por aldeído.** Toxicologia 160:207–217. 2001. https://doi.org/10.1016/S0300-483x(00)00450-9.

NIEDERMAIER ON, SMITH ML, BEIGHTOL LA, ZUKOWSKA-GROJEC Z, GOLDSTEIN DS, ECKBERG DL**. Influência do tabagismo na função autonômica humana.** Circulação 88: 562–571, 1993. Doi:10.1161/01.CIR.88.2.562.

OGA, S. CAMARGO, MM de A, BATISTUZZO JA de O. **Fundamentos de toxicologia.** Rio de Janeiro: Atheneu; 2021.

OGUNWALE MA, *et al.* **Aldehyde detecção em aerossóis de cigarro electrónico.** ACS Omega. 2017;2:1207–1214. Doi: 10.1021/acsomega.6b00489.

OLFERT, IM *et al*. **A exposição crônica a cigarros eletrônicos resulta em comprometimento da função cardiovascular em camundongos**. J. Appl. Fisiol.1985(124), 573–582. https://doi.org/10.1152/japplfisiol.00713.2017 (2018).

OLIVEIRA, A. D. *et al*. **Consequências do Fumo na Osseointegração de Implantes Dentários.** Journal of Research in Dentistry. v. 6, n. 3, p. 69-79, 2018.

OPAS. **Relatório sobre o Controle do Tabaco na Região das Américas 2022 – Resumo Executivo.** P. 15, 2022.

PAPA CA III, BURNETT RT, KREWSKI D, JERRETT M, SHI Y, STREET EE, MjT. **Mortalidade cardiovascular e exposição a partículas finas transportadas pelo ar e fumaça de cigarro: forma da relação exposição-resposta.** Circulação 120: 941–948, 2009. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109. 857888.

PHILLIPS B, *et al.* **Toxicidade dos principais componentes do cigarro eletrônico, propilenoglicol, glicerina E nicotina, em ratos Sprague-Dawley em um estudo de inalação de 90 dias da OCDE Complementado por pontos finais moleculares.** Food Chem Toxicol 109: 315–332, 2017. doi:10. 1016/j.fct.2017.09.001.

PINTO, B. C. M. *et al*. **Cigarros eletrônicos: efeitos adversos conhecidos e seu papel na cessação do tabagismo.** Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 12, n. 10, p. e 4376-e 4376, 2020.

PORCHET, HC, BENOWITZ, NL, SHEINER, LB & COPELAND, JR. **A tolerância aparente efeito ao agudo da nicotina resulta em parte da Cinética de distribuição.** J. Clin. Investigue. 80, 1466–1471. https://doi.org/10.1172/JCI113227 1987.

RALHO, A. *et al***. Effects of electronic cigarettes on oral cavity: a systematic review.** Journal of Evidence Based Dental Practice, v. 19, n. 4, p. 101318, 2019.

RAMAMURTHI D, GALL PA, AYOUB N, JACKLER RK. **Anúncio de marca líder de benefícios para parar de fumar para cigarros eletrônicos.** Am J Saúde Pública106(11):2057–2063. 2016. https://doi.org/10.2105/ajph. 2016.303437

RAO P, LIU J, SPRINGER ML. **JUUL e cigarros combustados prejudicam comparavelmente a função endotelial.** Tob. Regul. Ciente. 2020;6: 30 x 37. Doi:10.18001/TRS.6.1.4.

ROHDE, JA *et al*. **O papel do conhecimento e das implicações de risco no uso de cigarros eletrônicos por adolescentes: um estudo piloto.** Internacional J. Meio Ambiente. Res. Público Saúde 15, 830–831. https://doi.org/10.3390/ijerph15040830 (2018).

ROWELL TR, REEBER SL, LEE SL, *et al*. **Líquidos aromatizados para cigarros eletrônicos reduzem a proliferação e a viabilidade no Linha celular epitelial das vias aéreas CALU3.** Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2017; 313: L52–L66.

Roxlau, E. T., *et al.* **Nicotine promotes e-cigarette vapour-induced lung inflammation and structural alterations.** European Respiratory Journal, 61, 2200951. https://doi.org/10.1183/13993003.00951-2022

SANCHEZ AM, KOZEKOV ID, HARRIS TM, LLOYD RS. **Formação de Ligações cruzadas inter e intracadeias de DNA-DNA do tipo imina através De reações secundárias de adutos aldeídicos.** Chem Res Toxicol 18:1683–1690. https://doi.org/10.1021/tx0500528 2005.

SCHEFER S, DIEKEN H, KRISCHENOWSKI O, FORSTER C, BRANSCHEID D, AUFDERHEIDE M. **Avaliação do vapor líquido do cigarro eletrônico e fumaça de cigarro predominante após exposição direta de células Epiteliais brônquicas humanas primárias.** Int J Environ Res Saúde Pública 12:3915–3925. https://doi.org/10.3390/ijerph120403915 2015.

SCHÖNFELD p, WOJTCZAK l. **Ácidos gordos como moduladores da produção celular de espécies de oxigénio reactivas.** Biol med radic livre 45: 231 241, 2008. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.04.029.

SCHWEITZER KS, *et al*. **Efeitos pró-inflamatórios disruptivos endoteliais da exposição à nicotina e Ao vapor do cigarro eletrônico**. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 309: P L175 – L187. https://doi.org/10.1152/ajplung.00411.2014 (2015).

SCOTT A, Lugg ST, Aldridge K *et al*. **Efeitos pró-inflamatórios do condensado de Vapor de cigarro eletrônico em macrófagos alveolares humanos.** Tórax 73(12):1161–1169. 2018. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211663

SHAO XM, FRIEDMAN TC. **Pod-mod vs. conventional e-cigarettes: nicotine chemistry, pH, and health effects.** J Appl Physiol 1985. (2020) 128:1056–8. 10.1152/japplphysiol.00717. 2019.

SHIN, VY *et al*. **Extratos de fumaça de cigarro retardam a cicatrização de feridas no estômago: Envolvimento na síntese de poliaminas**. Exp. Biol. Med. 227, 114-124. https://doi.org/10.1177/153537020222700206 (2002).

SILVA, A. L. O. D., & MOREIRA, J. C. **A proibição dos cigarros eletrônicos no Brasil: sucesso ou fracasso?.** Ciência & Saúde Coletiva, 24, 3013-3024. 2019.

SILVA, A. P. da; Pachú, C. O.. **The use of electronic cigarettes in Brazil: an integrative review.** Research, Society and Development, [S. l.], 10(16), e216101623731. 10.33448/rsd-v10i16.23731. 2021. https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23731

SILVA, L.C.C. **Tabagismo:Doença que tem tratamento**. Porto Alegre:Artmed Editora, 2012.

SINDITABACO. **Sobre o setor.** Santa Cruz do Sul, 2021. Disponível em: http://www.sinditabaco.com.br/ Acesso em: maio. 2022.

SOARES, T. A. B. **Cigarro e outras formas de tabaco: investigação de conhecimento, atitudes e percepção de risco em estudantes de Medicina.** Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Brasil. 123f.(2018).

SZOŸTYSEK-BOŸDYS, I. *et al*. **Influência da fonte de nicotina inalada na dor arterial.** Przegl Lek 71, 572–575. https://doi.org/10.1080/08958378.2014.1318 2014.

THIRION-ROMERO, I.; PÉREZ-PADILLA, R.; ZABERT, G.o; BARRIENTOSGUTIERREZ, I. **Respiratory impact of electronic cigarettes and low-risk tobacco. Revista de Investigacion Clinica.** Instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran, , 2019. DOI: 10.24875/RIC.18002616.

TORRES, N. R. **O impacto do cigarro eletrônico na saúde bucal: Revisão de literatura.** Literature review.8–18. 2021.

VARDAVAS, CI, Anagnostopoulos, N., Kougias, M., Evangelo poulou, V., Connolly, GN, & Behrakis, PK. **Efeitos pulmonares de curto Prazo do uso de cigarro eletrônico: Impacto na resistência ao fluxo Respiratório, impedância e óxido nítrico exalado.** Peito, 141(6), 1400–1406. 2011. https://doi.org/10.1378/chest.11-2443.

WANG c, *et al*. **A nicotina acelera a aterosclerose em camundongos deficientes em E-deficientes, activando o receptor de acetilcolina nicotínica de 7 nos mastros.**. Arterioscler thromb vasc biol 37: 53 x 65, 2017. Doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307264.

WANG z, *et al*. **Fumar de cigarro e tecido adiposo: o papel emergente na progressão da aterosclerose**. Mediadores inflamm. 2017. Doi: 10.1155/2017/3102737.

WITTEKINDT OH. **Junções apertadas no epitélio pulmonar durante a inflamação Pulmonar.** Arco Pflugers 469: 135–147, 2017. Doi:10.1007/s00424-016-1917-3.

WITZ G, LAWRIE NJ, AMORUSO MA, GOLDSTEIN BD. **Inibição por aldeídos Reativos da produção de radical ânion superóxido a partir de leucócitos Polimorfonucleares estimulados e macrófagos alveolares pulmonares – Efeitos**

nos grupos sulfidrilas celulares e na atividade da Nadph oxidase. Biochem Pharmacol 36:721–726. 1987. https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90725-8

WITZ G. **Interações biológicas de aldeídos alfa e beta-insaturados.** Radic Livre Biol Med 7:333–349. https://doi.org/10. (1989).

XU, *et al*.. **The toxic effects of electronic cigarette aerosol and cigarette smoke on cardiovascular, gastrointestinal, and renal systems in mice.** Scientific Reports, 39201. 2023. https://doi.org/10.1038/s41598-023-39201-7

YAN, R., CHEN, X. L., XU, Y. M., & LAU, A. T. Y. **Epimutational effects of electronic cigarettes.** Environmental science and pollution research international, 28(14), 17044–17067. 2021. https://doi.org/10.1007/s11356-021-12985-9.

YANG, W., *et al*. **Combined biological effects and lung proteomics analysis in mice reveal different toxic impacts of electronic cigarette aerosol and combustible cigarette smoke on the respiratory system**. Título da Revista (italizado), [Volume] (se houver), [Número] (se houver), Página inicial – final (se houver). 2022.

ZHAO J, *et al*. **Avaliar as emissões electrónicas de cigarros: ligar as propriedades físico-químicas à marca do produto, aditivos com sabor e-líquido, voltagem operacional e padrões de inchaço do utilizador**. Inhal. Toxicol. 2018;30: 78 x 88. Doi:10.1080/08958378.2018.1450462.

ZHOU, S., HE, Q., WANG, X., NING, M., YANG, Y., XU, Y., ZHANG, Y., ZOU, P., TIAN, Z., CHEN, K., WANG, H., SHE, S. **An insight into the roles of exogenous potassium salts on the thermaldegradation of flue-cured tobacco.** Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, v. 123, p. 385–394, 2017.