



## Relação entre o cigarro eletrônico e as lesões potencialmente malignas na cavidade bucal: Uma revisão bibliográfica integrativa

### *The relationship between electronic cigarettes and potentially malignant lesions in the oral cavity: An integrative literature review*

Alan Rolim Pedrosa<sup>1</sup>, Mirele Rayany Lira Monteiro<sup>2</sup> & Cláudia Batista Vieira de Lima<sup>3</sup>

**Resumo:** As lesões potencialmente malignas podem ser definidas como áreas cujo tecido é morfológicamente alterado e em que o câncer, nesse local, é mais provável de acontecer. Essas lesões podem ser desencadeadas por fatores ambientais e comportamentais e, nesse sentido, este estudo busca uma relação entre os cigarros eletrônicos e as lesões potencialmente malignas bucais. O objetivo deste trabalho é apresentar uma possível relação entre o cigarro eletrônico e as lesões potencialmente malignas bucais. A busca por artigos científicos para compor a amostra da pesquisa ocorreu nos meses de junho e julho de 2023, a partir das bases de dados *MedLine* e a *Web of Science*, com recurso de busca avançada, utilizando os seguintes descritores: “Oral neoplasma”; “Oral câncer” e “*Electronic cigarette*”. Foi constatado que todos os artigos analisados neste estudo apresentaram alguma relação entre o cigarro eletrônico e as lesões potencialmente malignas na cavidade oral. Apesar das evidências ainda estarem em investigação, e de haver lacunas significativas na pesquisa, os estudos analisados nesta revisão indicam que o cigarro eletrônico pode representar um risco para o desenvolvimento de lesões potencialmente malignas na cavidade bucal. Contudo, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para entender completamente a relação entre o uso de cigarros eletrônicos e lesões potencialmente malignas na cavidade bucal.

**Palavras-chave:** *Neoplasia oral; Câncer oral; Cigarro eletrônico.*

**Abstract:** Potentially malignant lesions can be defined as areas whose tissue is morphologically altered and where cancer, in that location, is more likely to occur. These lesions can be triggered by environmental and behavioral factors and, in this sense, this study seeks a relationship between electronic cigarettes and potentially malignant oral lesions. The objective of this work is to present a possible relationship between electronic cigarettes and potentially malignant oral lesions. The search for scientific articles to compose the research sample took place in June and July 2023, using the *MedLine* and *Web of Science* databases, with an advanced search feature, using the following descriptors: “Oral neoplasm”; “Oral cancer” and “*Electronic cigarette*”. It was found that all articles analyzed in this study showed some relationship between electronic cigarettes and potentially malignant lesions in the oral cavity. It is possible to identify relationships between electronic cigarettes and potentially malignant lesions in the oral cavity. However, studies are still scarce. In this sense, there is an indisputable need for more studies that seek to delve deeper into this topic, as it is extremely relevant to health. Although the evidence is still developing and there are significant gaps in research, the studies analyzed in this review indicate that electronic cigarettes may pose a risk for the development of potentially malignant lesions in the oral cavity. Importantly, more research is needed to fully understand the relationship between e-cigarette use and potentially malignant lesions in the oral cavity.

\* Autor para correspondência

Recebido para publicação em 04/04/2024; aprovado em 25/10/2023.

<sup>1</sup> Discente do Curso de Odontologia do Centro Universitário Santa Maria. alanpedrosa885@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4969-329X>;

<sup>2</sup> Discente do Curso de Odontologia do Centro Universitário Santa Maria. monteiromirr21@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5969-2220>;

<sup>3</sup> Mestre em Ortodontia, Docente do Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Santa Maria. 000801@fsmead.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-7836>.

**Keywords:** *Oral neoplasm; Oral câncer; Electronic cigarette.*

## **INTRODUÇÃO**

O câncer bucal é considerado a sexta neoplasia maligna mais comum em humanos, sendo catalogados novos casos anualmente em todo o mundo. Existe uma grande variedade no que compreende os cânceres de cabeça e pescoço, e a maior parte desses acontece na cavidade oral (lábios, língua, gengiva, palato duro, mucosa jugal e assoalho bucal), faringe e seios paranasais (FLACH, 2019).

Os fatores etiológicos das lesões, potencialmente malignas, são bem parecidos com os fatores etiológicos do próprio câncer bucal, como a exposição crônica à radiação ultravioleta, alcoolismo, tabagismo, deficiência nutricional, herança genética e infecção por papiloma vírus humano (HPV). Assim, o desenvolvimento do câncer bucal está altamente ligado a fatores ambientais (KLAWINSKI, 2021).

As lesões potencialmente malignas podem ser definidas como áreas cujo tecido é morfológicamente alterado, e em que o câncer, nesse local, é mais provável de acontecer, se comparado a outras áreas onde o tecido se encontra normal. Essas lesões apresentam prevalências distintas na população e, muitas vezes, estão relacionadas com fatores ambientais e comportamentais. Entre as lesões potencialmente malignas, pode-se destacar a leucoplasia, a eritroplasia, a queilite actínica e o líquen plano como as mais comuns no que tange a seu índice de acometimento. A leucoplasia oral é uma lesão majoritariamente branca, e que pode ter aparência lisa, rugosa ou verrucosa. A eritroplasia, no entanto, refere-se à lesão de mácula ou placa, cuja coloração é vermelha. A queilite actínica é mais comum em lábio inferior, e se manifesta por ressecamento, erosões e perda do limite do lábio. E o líquen plano, por fim, possui uma etiopatogenia desconhecida (MAIA, 2016).

Nos últimos dez anos, os cigarros eletrônicos ficaram cada vez mais populares, e, em alguns casos, estão sendo indicados como meio alternativo para pessoas que não podem fazer o uso de cigarros convencionais. O uso de cigarros eletrônicos entre adultos do Reino Unido, em 2012, atingiu cerca de 700.000 adultos que usou cigarros eletrônicos. Em 2017, esse número aumentou de forma demasiada, chegando a cerca de 2,9 milhões de adultos que usou o dispositivo eletrônico, que corresponde a aproximadamente 6% da população adulta do Reino Unido (FLACH, 2019).

Os dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina emergiram como uma alternativa aos cigarros convencionais, suscitando um interesse crescente. Para tanto, a relação entre o uso desses dispositivos e o desenvolvimento de lesões potencialmente malignas na cavidade bucal permanece um campo de estudo com lacunas significativas e necessidades de aprofundamento científico substancial. Lima (2023)

destacou que as pesquisas existentes ainda carecem de metodologias científicas mais refinadas para esclarecer esse elo potencial.

Apesar do tabagismo ser amplamente reconhecido como um fator exógeno associado ao câncer bucal, o cigarro eletrônico permanece em um limbo científico no que diz respeito à sua relação com as lesões potencialmente malignas na cavidade bucal. Esta revisão integrativa busca preencher essa lacuna, examinando a literatura atual e avaliando as evidências disponíveis sobre a possível associação entre o uso de cigarros eletrônicos e o risco de desenvolvimento de lesões bucais com potencial maligno.

No decorrer deste trabalho, serão relatados estudos científicos que sustentam as evidências de que os cigarros eletrônicos representam danos à saúde, por exemplo, aumentando o risco de câncer e de lesões potencialmente malignas. Considerando isso, o objetivo geral deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura integrativa, para averiguar a relação que pode existir entre o cigarro eletrônico e as lesões potencialmente malignas na cavidade bucal.

## **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Os cigarros eletrônicos, também chamados de sistemas de administração de nicotina, são dispositivos alimentados, normalmente, por uma bateria que aerossoliza uma solução presente dentro do dispositivo chamada de e-líquido. Nessa solução, contém vários produtos químicos aromatizantes, substâncias com fins inalatórios e, além disso, a nicotina. Esse sistema eletrônico de entrega de nicotina funciona, principalmente, com a ajuda da bateria que se encontra em seu interior. Essa bateria, juntamente com um atomizador, aerossoliza a solução presente no cartucho do dispositivo. Uma vez formado o aerossol, ele é inalado pelo usuário, fazendo com que tal pessoa inale todas as substâncias que estavam presentes no cigarro (MANYANGA, 2021).

O surgimento do cigarro eletrônico é marcado por uma grande propaganda comercial que enfatiza uma menor agressividade do mesmo, em comparação com o cigarro convencional. Isso fez com que os números de usuários do cigarro eletrônico aumentassem alarmantemente, incluindo até pessoas que já se detinham de problemas advindos do cigarro convencional, na expectativa deste novo dispositivo não ser prejudicial à saúde. Entretanto, vale salientar que o cigarro eletrônico não se apresenta como uma alternativa menos agressiva ao cigarro convencional. Estudos analisando os efeitos das toxinas presentes no cigarro eletrônico nas células orais, realizados por Yu *et al.*, 2016; Holliday *et al.*, 2016; E Tommasi *et al.*, 2019 mostraram um forte argumento carcinogênico relacionado a esses cigarros. Esses estudos evidenciaram, *in vitro*, uma desregulação das cadeias de DNA e dos genes envolvidos na carcinogênese. Isso, portanto, fornece um argumento plausível para relacionar o uso dos cigarros eletrônicos às lesões potencialmente malignas na cavidade bucal (RAJ, 2020).

A composição dos cigarros eletrônicos contém inúmeras substâncias consideradas tóxicas, ou potencialmente tóxicas, para o organismo humano, como, por exemplo, os compostos orgânicos voláteis, como a acroleína, acetaldeído, formaldeído, benzaldeído, acetona e tolueno; além de conter também radicais livres e metais pesados considerados cancerígenos, isto é, o formaldeído e o cádmio. Destaca-se que, diante da presença desses compostos, foi relatada em estudos certa resistência da quimioterapia durante o tratamento de câncer. Entretanto, tendo em vista as pouquíssimas restrições e a falta de diretrizes que regulamentem o seu uso, o cigarro eletrônico é usado de forma constante como uma forma menos agressiva do cigarro combustível (MANYANGA, 2021).

Existem mais de 500 marcas desses dispositivos circulando atualmente no mercado, o que faz com que também se tenha uma acentuada variabilidade de tipos de cigarros eletrônicos, substâncias presentes no e-líquido, quantidade de nicotina e, o mais importante, o conteúdo de toxinas. Toda essa imprevisibilidade, no que tange à composição do produto, aumenta ainda mais a dificuldade de regulamentar tais produtos de acordo com os parâmetros de segurança para a saúde humana. Isso faz com que esse dispositivo seja, hoje em dia, um produto que ainda não se sabe ao certo o que ele pode causar na saúde dos seus usuários (SULTAN, 2018).

O cigarro eletrônico ainda é um produto recente, que está circulando demasiadamente entre as pessoas. Isso reflete o fato da carência de estudos sólidos no que se refere à relação do cigarro eletrônico e as lesões potencialmente malignas na cavidade oral. Em contrapartida, existem estudos que relacionam este tipo de cigarro ao aumento das chances de aparecimentos de câncer de cabeça e pescoço. “Como exemplo, tem-se o estudo piloto do *New England Journal of Medicine*, mostrando que os aerossóis liberados pelo cigarro eletrônico durante o processo de *Vaping*” contêm formaldeído oculto. O formaldeído é um potente carcinógeno e, nesse sentido, é provável que pessoas que fazem uso crônico do produto possam ter um risco aumentado de câncer do trato digestivo superior (MENICAGLI, 2020; SULTAN, 2018).

Atualmente, não há muitas evidências sugerindo um papel direto dos cigarros eletrônicos na patogênese de distúrbios orais potencialmente malignos. Porém, a xerostomia é a queixa principal mais comum, além de, também, ser relatada a estomatite actínica, língua pilosa e quielite angular quando relacionadas ao uso dos sistemas eletrônicos de liberação de nicotina. *In vitro*, estudos descobriram que o vapor desses dispositivos induz alterações no DNA de células normais e de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (SULTAN, 2018).

A exposição direta e frequente da mucosa oral e saudável a uma quantidade variada de substâncias, incluído agentes carcinógenos do cigarro convencional e sem fumaça, pode acarretar

formação de lesões potencialmente malignas na cavidade oral. Entretanto, é difícil quantificar a taxa de transformação das displasias epiteliais orais (WISNIEWSKI, 2018).

Os constituintes liberados pelo cigarro eletrônico podem ser de vários tipos, sendo determinada pelo tipo de dispositivo, pelo comportamento do usuário, potência, conteúdo do e-líquido e materiais que compõem o elemento de aquecimento e reservatório. Esses produtos podem se assemelhar ou não ao cigarro convencional. As substâncias liberadas pelo aerossol podem incluir os glicóis, aldeídos, metais e compostos orgânicos voláteis, glioxal e metil glioxal, formaldeído e entre outros. Além disso, essas substâncias podem ser modificadas durante o processo de aerossolização, uma vez que o aquecimento pode ajudar a formar novas substâncias através de reações variadas. É de extrema importância ressaltar que os aromatizantes contidos no cigarro eletrônico podem ser uma fonte de tóxicos, dado que cada sabor tem um perfil químico diferente e, portanto, perfis de emissões tóxicas diferentes (RAMÔA, 2017).

A nicotina é um dos principais agentes responsáveis pelo vício em cigarros atualmente, porém, não se pode afirmar, com exatidão, que ela é uma substância cancerígena. Apesar disso, a nicotina é capaz de atuar como um forte indutor de migração celular de queratinócitos displásicos orais. Portanto, embora a nicotina não seja um produto cancerígeno, pode atuar como um indutor de respostas proliferativas e migratórias em células neoplásicas (WISNIEWSKI, 2018).

O uso de cigarros eletrônicos pode trazer danos às células de modo que cause muitas espécies reativas de oxigênio, promovendo um estresse oxidativo. Ainda não se sabe ao certo como esses radicais livres são formados, já que, diferentemente do cigarro convencional, o cigarro eletrônico não apresenta combustão. De fato, essas características desses dispositivos podem ser nocivas à cavidade oral, porém, os estudos de que se dispõem atualmente, estão, em sua maioria, no campo das suposições. Nesse sentido, é evidente que o cigarro eletrônico pode causar algum mal aos seus usuários, mas é primordial que essas evidências sejam comprovadas com estudos mais aprofundados (MENICAGLI, 2020).

*In vitro*, podem-se relatar vários efeitos adversos dos aerossóis do cigarro eletrônico, como, por exemplo, a diminuição da viabilidade celular, aumento das taxas de apoptose, aumento das quebras de cadeias de DNA, alterações na morfologia celular e produção elevada de mediadores inflamatórios (RAMÔA, 2017). Com isso, por mais que, atualmente, os estudos sobre os efeitos em longo prazo dos aerossóis sejam escassos, já se tem estabelecido na literatura uma forte associação com o seu potencial na alteração de processos fisiológicos, o que pode contribuir para o aumento das chances de acometimento de câncer, inclusive na cavidade bucal.

Pesquisadores do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Oklahoma, em 2021, mostraram que a exposição ao cigarro eletrônico durante o tratamento oncológico à base de cisplatina induz a resistência à cisplatina em células cancerígenas, impactando negativamente o tratamento do

câncer, e diminuindo a sobrevida do paciente. Esse cenário mostra que o uso do cigarro eletrônico pode não só causar o câncer, mas também dificultar o seu tratamento.

Tellez *et al.*, (2017) demonstraram que os aerossóis formados pelo cigarro eletrônico são passíveis de induzir estresse e genotoxicidade nas células da cavidade oral. Partindo disso, avalia-se que existe uma probabilidade deste dispositivo eletrônico induzir danos à saúde oral, inclusive danos potencialmente malignos (SANTANA, 2022). Como já citado acima, foi exposto que a nicotina promove uma migração de queratinócitos displásicos, através da ativação do fator de crescimento epidérmico dependente da superexpressão da sintaxe de ácido graxo (uma enzima lipogênica hepática chave), um evento pró-oncogênico comum (WINIEWSKI, 2018).

Korrapati *et al.*, (2016) mostraram que o tratamento a curto prazo de células epiteliais normais com aerossóis do cigarro eletrônico induziu um aumento de até 10 vezes na morte dessas células em comparação com as células não tratadas. Isso é importante citar, já que o estudo relata uma ação negativa direta das substâncias do dispositivo sobre as células que fazem parte da mucosa oral (FLACH, 2019).

O papilomavírus humano (HPV) é, assim como o tabagismo, um dos agentes etiológicos mais comuns no que se refere ao câncer de cabeça e pescoço. Posto isso, é válido ressaltar que o cigarro eletrônico já demonstrou estar associado a uma expressão diminuída de genes relacionados ao sistema imunológico, oferecendo suporte mecanicista potencial para a infecção ao papilomavírus humano HPV. Isso emerge uma necessidade de investigações mais aprofundadas para confirmar tais afirmações em um estudo com uma amostragem maior, pois com o aumento da incidência de câncer de orofaringe associado ao HPV, tal questão é de extrema relevância para a saúde em geral (HERDONA, 2022).

## **METODOLOGIA**

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é proporcionar a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (SOUZA, 2010). Nesse sentido, esta revisão de literatura visa mostrar a relação do cigarro eletrônico e as lesões potencialmente malignas na cavidade oral.

Foram utilizadas, neste trabalho, as seguintes etapas metodológicas: Elaboração da questão norteadora, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, buscas das referências, leitura dos títulos e resumos ou texto completo, delimitação da amostra para análise crítica dos textos e síntese dos resultados. A questão norteadora utilizada nesta revisão foi: “Existe uma relação entre o cigarro eletrônico e as lesões potencialmente malignas na cavidade oral?”.

A busca por artigos científicos, para compor a amostra da pesquisa, ocorreu nos meses de junho e julho de 2023, a partir das bases de dados MedLine (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*

Online), via Biblioteca Virtual em Saúde, e a *Web of Science*. Foi aplicada, como estratégia de busca, a configuração do recurso de busca avançada utilizando os seguintes descritores de busca: “Oral neoplasm”; “Oral câncer” e “*Electronic cigarette*”. Além disso, foi utilizado o operador booleano “AND” nas bases de dados para a seleção dos artigos, e aplicação de critérios de inclusão e exclusão para a delimitação da amostragem. Assim, a chave de busca empregada foi: “*Oral neoplasm*” AND “Oral câncer” AND “*Electronic cigarette*”.

Os critérios de inclusão foram: Textos completos de acesso livre, disponíveis nas bases de dados, e que tinham relação com a questão norteadora da pesquisa. Já os critérios de exclusão foram teses, dissertações, artigos indexados repetidamente e artigos que não atendiam à questão norteadora da pesquisa. Todos os artigos extraídos para esta pesquisa são dos últimos 6 anos, e estão disponíveis nas bases de dados na língua inglesa. Para realizar uma análise crítica dos estudos incluídos neste trabalho, foram utilizados quadros que apresentam aspectos como: Título da pesquisa, autores, bases de dados, ano de publicação, modalidade da pesquisa, objetivos e principais resultados.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

A pesquisa, utilizando as palavras-chave descritas na metodologia, resultou em um total de 51 publicações (n=51), sendo doze (n = 12) publicações na base de dados *Medline*, trinta e nove (n=39) publicações na base de dados *Web of Science*. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, em que permaneceram um total de 12 publicações (n = 12) que se aproximaram com o tema desta revisão, conforme descrito no Quadro 01.

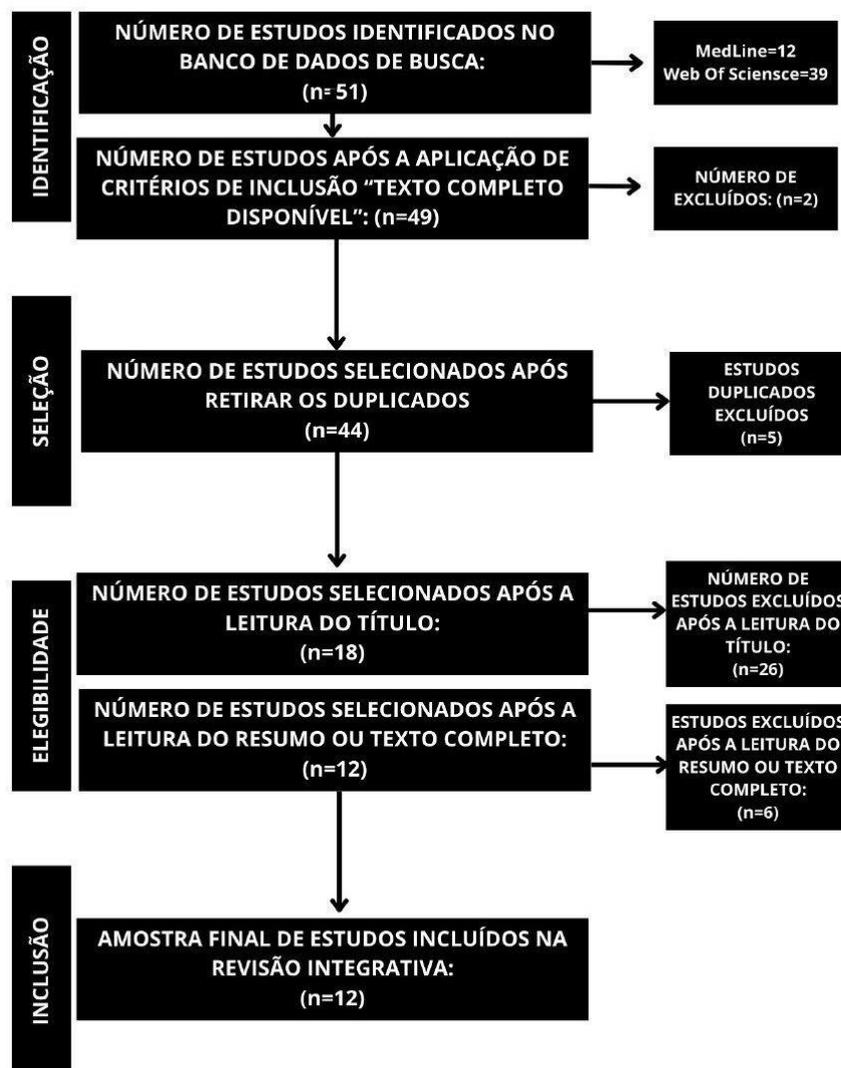
**QUADRO 01:** Desenho do estudo: delineamento, identificação e seleção das publicações, aplicando os critérios de inclusão e exclusão.

Bases de dados	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos filtrados para a pesquisa
MedLine	12	5
Web of Science	39	7
Total	51	12

**FONTE:** Dados dos autores, (2023).

A Figura 01 detalha o processo de seleção da composição da amostra final das publicações incluídas para leitura completa do texto.

**FIGURA 01:** Fluxograma das publicações encontradas e incluídas após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.



**FONTE:** Dados dos autores, (2023).

Todas as publicações incluídas nesta revisão foram apresentadas no Quadro 02, de acordo com as informações dos estudos selecionados: título, autores, ano, objetivos e metodologia utilizada.

**QUADRO 02:** Análise descritiva das publicações incluídas na revisão que apresentam relação entre o cigarro eletrônico e lesões potencialmente malignas na cavidade bucal.

Nº	Título	Autor/ano	Objetivos	Metodologia

1	Electronic cigarette aerosols alter the expression of cisplatin transporters and increase drug resistance in oral cancer cells	Manynga <i>et al.</i> , 2021	Avaliar se a exposição a aerossóis do cigarro eletrônico modifica a resposta do organismo à cisplatina, um quimioterápico bastante usado no tratamento oncológico de cabeça e pescoço.	Estudo <i>in vitro</i>
2	Increasing Popularity of Waterpipe Tobacco Smoking and Electronic Cigarette Use: Implications for Oral Health Care	Ramôa; Eissenberg; Sahingur, 2017.	Informar e destacar as evidências emergentes sobre os efeitos biológicos do narguilé e do cigarro eletrônico na cavidade oral.	Revisão integrativa de literatura
3	Nicotine induces oral dysplastic keratinocyte migration via Fatty Acid Synthase-dependent Epidermal Growth Factor Receptor Activation	Wisniewski; Ma; Schneider, 2018.	Fornece uma nova visão sobre o papel da nicotina na sinalização e na migração celular em células potencialmente cancerosas.	Estudo <i>in vitro</i>
4	Vaping the Venom: Oral Cavity Cancer in a Young Adult With Extensive Electronic Cigarette Use	Klawinski <i>et al.</i> , 2021.	Descrever um relato de caso de um estudante com uma extensa história de uso de cigarro eletrônico que foi diagnosticado com carcinoma de células escamosas (CEC).	Relato de caso
5	Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk	Sultan; Jessri; Farah, 2018.	Discutir e revisar a respeito das complicações bucais e sistêmicas relacionadas aos sistemas eletrônicos de administração de nicotina.	Revisão integrativa de literatura

6	Association between E-cigarette use and oral HPV-16 infection	Herndo; Jassal; Cramer, 2022.	Avaliar se existe uma relação entre os cigarros eletrônicos e o aumento do risco de infecção oral por HPV-16.	Estudo comparativo transversal
7	Use of electronic cigarette and the risk of developing potentially malignant disorders: What are we really supposed to know?	Santana <i>et al.</i> , 2022.	Relatar os principais fatos que o cigarro eletrônico pode fazer quando se trata do risco de desenvolvimento de doenças potencialmente malignas.	Carta ao editor
8	E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature	Flach; Maniam; Manickavasagam, 2019.	Explorar a associação entre cigarros eletrônicos e o câncer de cabeça e pescoço.	Revisão sistemática qualitativa
9	Free Radical Production in the Smoking of E-Cigarettes and their Possible Effects in Human Health	Menicagli; Marotta; Serra, 2020.	Entender o impacto dos cigarros eletrônicos na saúde humana, ligados à formação de radicais livres.	Estudo comparativo transversal
10	Predictors of oxidative stress and vascular function in an experimental study of tobacco versus electronic cigarettes: A post hoc analysis of the SUR-VAPES 1 Study	Mastrangeli <i>et al.</i> , 2018.	Explorar os efeitos do cigarro convencional e do cigarro eletrônico no estresse oxidativo e na disfunção endotelial.	Estudo experimental
11	Reviewing the oral carcinogenic potential of E-cigarettes using the Bradford Hill criteria of causation	Raj <i>et al.</i> , 2020.	Determinar o potencial carcinogênico do cigarro eletrônico segundo os critérios de causalidade de Bradford Hill.	Revisão integrativa de literatura

12	E-liquid alters oral epithelial cell function to promote epithelial to mesenchymal transition and invasiveness in preclinical oral squamous cell carcinoma	Lima <i>et al.</i> , 2023.	Avaliar, <i>in vitro</i> , os efeitos do líquido do cigarro eletrônico no epitélio oral.	Estudo <i>in vitro</i>
----	--	----------------------------	--	------------------------

**FONTE:** Dados dos autores, (2023).

Os principais resultados dos estudos incluídos nesta revisão de literatura estão presentes no Quadro 3.

**QUADRO 03:** Principais resultados das publicações incluídas nesta revisão que apresentam a relação entre o cigarro eletrônico e lesões potencialmente malignas na cavidade bucal.

Nº	Título	Principais resultados
1	<i>Electronic cigarette aerosols alter the expression of cisplatin transporters and increase drug resistance in oral cancer cells</i>	Foi constatado que, em vitro, a exposição ao cigarro eletrônico durante o tratamento com cisplatina reduz a morte de células cancerígenas e aumenta a dose de cisplatina necessária para induzir uma redução de 50% no crescimento em células de câncer de cabeça e pescoço.
2	<i>Increasing Popularity of Waterpipe Tobacco Smoking and Electronic Cigarette Use: Implications for Oral Health Care</i>	Embora os números de estudos ainda estejam limitados, é afirmativo que esses dispositivos liberadores de nicotina possam causar suscetibilidade a infecções, doenças periodontais, respostas inflamatórias modificadas, alveolite, lesões potencialmente malignas e câncer na cavidade oral. Além disso, os efeitos adversos dos aerossóis dos cigarros eletrônicos são: diminuição da viabilidade celular, aumento da taxa de apoptose, alterações na morfologia celular, entre outros.
3	<i>Nicotine induces oral dysplastic keratinocyte migration via Fatty Acid Synthase-dependent Epidermal Growth Factor Receptor activation</i>	Relata-se que a nicotina é capaz de atuar como um forte indutor de migração celular de queratinócitos displásicos orais. Portanto, embora a nicotina não seja um produto cancerígeno, pode atuar como um indutor de respostas proliferativas e migratórias em células neoplásicas.
4	<i>Vaping the Venom: Oral Cavity Cancer in</i>	Há evidências substanciais de que os produtos

	<i>a Young Adult With Extensive Electronic Cigarette Use</i>	químicos presentes nos aerossóis dos dispositivos eletrônicos liberadores de nicotina são capazes de induzir danos ao DNA e mutagênese, apoiando a hipótese de que estes podem aumentar os riscos de câncer. Ademais, descobriu-se que os aerossóis desses dispositivos diminuem a transcrição de proteínas essenciais para o reparo de danos ao DNA em células orais humanas, o que aumenta ainda mais o risco de câncer. Portanto, pode-se concluir que esses aerossóis são cancerígenos e contribuem para danos diretos ao DNA e a falha de mecanismos de reparo do DNA.
5	<i>Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk</i>	Atualmente, não há fortes evidências sugerindo um papel direto dos cigarros eletrônicos na patogênese de distúrbios orais potencialmente malignos. Porém, a xerostomia é a queixa principal mais comum, além de, também, ser relatada a estomatite actínica, língua pilosa e quielite angular quando relacionadas ao uso dos sistemas eletrônicos de liberação de nicotina. <i>In vitro</i> , estudos descobriram que o vapor desses dispositivos induz alterações no DNA de células normais e de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.
6	<i>Association between E-cigarette use and oral HPV-16 infection</i>	Após uma análise dos dados da Pesquisa Nacional de Exame e Nutrição (NHANES), foi verificado que o uso do cigarro eletrônico tem relação significativa com a infecção oral por HPV-16.
7	<i>Use of electronic cigarette and the risk of developing potentially malignant disorders: What are we really supposed to know</i>	Segundo Tellrz et al. (2021), os aerossóis gerados pelo cigarro eletrônico podem induzir estresse e genotoxicidade, ou seja, pode causar danos ao DNA. O cigarro eletrônico compartilha alguns dos mesmos compostos tóxicos do tabaco tradicional e, nesse sentido, seu papel mutagênico não pode ser descartado, bem como sua participação no desenvolvimento de lesões potencialmente malignas.
8	<i>E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature</i>	Foi relatado que existem algumas evidências sugerindo um papel potencialmente carcinogênico dos cigarros eletrônicos na patogênese do câncer de

		cabeça e pescoço, porém tal literatura ainda é escassa.
9	<i>Free Radical Production in the Smoking of E-Cigarettes and their Possible Effects in Human Health</i>	Houve descobertas suficientes que destacam como os aerossóis dos cigarros eletrônicos podem promover e formar muitas espécies reativas de oxigênio/estresse oxidativo. Há evidências reais de que algumas substâncias químicas presentes nos aerossóis do cigarro eletrônico são capazes de causar danos ao DNA, o que sustenta a possibilidade de que isso possa aumentar o risco de câncer.
10	<i>Predictors of oxidative stress and vascular function in an experimental study of tobacco versus electronic cigarettes: A post hoc analysis of the SUR-VAPES 1 Study</i>	Mudanças absolutas no estresse oxidativo e características vasculares, após fumar um cigarro convencional ou vaporizar um cigarro eletrônico, foram significativamente correlacionadas.
11	<i>Reviewing the oral carcinogenic potential of E-cigarettes using the Bradford Hill criteria of causation</i>	Evidências da presença de agentes carcinogênicos em cigarros eletrônicos e suas quebras de DNA são convincentes, porém não são suficientes para inferir uma relação causal. A análise comparativa sugere que os cigarros eletrônicos podem ser relativamente menos tóxicos que os convencionais, no entanto, isso não anula o fato de o cigarro eletrônico não ser livre de riscos.
12	<i>E-liquid alters oral epithelial cell function to promote epithelial to mesenchymal transition and invasiveness in preclinical oral squamous cell carcinoma</i>	Foi relatado que o líquido do cigarro eletrônico induz alterações morfológicas associadas a maior motilidade e fenótipos invasivos. Além disso, as células expostas ao líquido expressaram uma viabilidade celular significativamente reduzida. Foi evidenciada, também, a indução a alterações na expressão gênica consistentes com a transição epitelial para mesenquimal.

**FONTE:** Dados dos autores, (2023).

Um dos principais pontos que sustenta a ideia de que o cigarro eletrônico pode ter uma relação com as lesões potencialmente malignas bucais, é o fato desse dispositivo poder influenciar em reações do tipo mutagênicas. Foram observadas que as substâncias presentes no cigarro eletrônico podem induzir alterações no DNA das células orais, o que pode contribuir para o surgimento de lesões que, possivelmente, possam se tornar malignas (KLAWINSKI *et al.*, 2021; SANTANA *et al.*, 2022).

Importantes substâncias carcinogênicas foram encontradas nos aerossóis dos cigarros eletrônicos, como é o caso dos compostos orgânicos voláteis, como a acroleína, acetaldeído, formaldeído, benzaldeído, acetona e tolueno. Esses compostos podem ter ações carcinogênicas quando em contato com células humanas e, nesse sentido, é importante se preocupar com as possíveis ações destas substâncias liberadas pelos dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina em contato com as células orais. Entretanto, essas proposições ainda não se encontram consolidadas com pesquisas maiores. Sendo assim, é imprescindível que exista uma maior atenção a esse tema, assim como um maior investimento em pesquisas na área (MANYNGA *et al.*, 2021; RAJ *et al.*, 2020).

Segundo Menicagli; Marotta; Serra (2020), os aerossóis liberados pelos cigarros eletrônicos promovem espécies reativas de oxigênio que podem causar estresse oxidativo. Isso, novamente, é outro potencial carcinogênico que pode induzir transformações nas células orais. Importante destacar que o cigarro eletrônico é prejudicial às células orais, pois os produtos liberados por esses dispositivos eletrônicos podem causar comprometimento em tratamentos contra o próprio câncer.

Já, *in vitro*, a exposição ao cigarro eletrônico, durante o tratamento com cisplatina, reduz a morte de células cancerígenas e aumenta a dose de cisplatina necessária para induzir uma redução de 50% no crescimento em células de câncer de cabeça e pescoço. Com isso, percebendo a necessidade do aumento na dose de cisplatina após o uso do dispositivo, nota-se que o cigarro eletrônico foi o protagonista na necessidade do aumento da dose de cisplatina (MANYNGA *et al.*, 2021).

Ainda foi relatado que mudanças absolutas no estresse oxidativo, e características vasculares após fumar um cigarro convencional ou vaporizar um cigarro eletrônico, foram significativamente correlacionadas (MASTRANGELI *et al.*, 2018).

Assim como alguns dos estudos listados aqui, é importante ressaltar que esta revisão de literatura possui algumas limitações. Essas limitações foram devido à escassa literatura presente sobre o assunto, bem como a pouca quantidade de pesquisas consistentes que relacionassem as lesões potencialmente malignas e o cigarro eletrônico. Desse modo, é primordial que exista um aprofundamento sobre esse tema, dado que o cigarro eletrônico pode ser um fator predisponente para o câncer bucal.

## CONCLUSÕES

Apesar das evidências ainda estarem em desenvolvimento, e de haver lacunas significativas na pesquisa, os estudos analisados nesta revisão indicam que o cigarro eletrônico pode representar um risco para o desenvolvimento de lesões potencialmente malignas na cavidade bucal. É importante ressaltar que muitas conclusões são baseadas em estudos *in vitro* e em evidências emergentes, e mais pesquisas são

necessárias para entender completamente a relação entre o uso de cigarros eletrônicos e lesões potencialmente malignas na cavidade bucal.

Contudo, esses achados ressaltam a importância de conscientizar o público sobre os potenciais riscos à saúde, associados ao uso de cigarros eletrônicos, e destacam a necessidade de regulamentação e pesquisa contínua nessa área.

## **REFERÊNCIAS**

[1] de Lima JM, Macedo CCS, Barbosa GV, Castellano LRC, Hier MP, Alaoui-Jamali MA, da Silva SD. E-liquid alters oral epithelial cell function to promote epithelial to mesenchymal transition and invasiveness in preclinical oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2023 Feb 27;13(1):3330. doi: 10.1038/s41598-023-30016-0. PMID: 36849550; PMCID: PMC9971414.

[2] Flach S, Maniam P, Manickavasagam J. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. *Clin Otolaryngol.* 2019 Sep;44(5):749-756. doi: 10.1111/coa.13384. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31148389.

[3] Herndon P, Jassal JS, Cramer JD. Association between E-cigarette use and oral HPV-16 infection. *Oral Oncol.* 2022 Feb; 125:105676. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105676. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34942591.

[4] Holliday R, Kist R, Bauld L. E-cigarette vapour is not inert and exposure can lead to cell damage. *Evid Based Dent* 2016;17:2-3.

[5] Klawinski D, Hanna I, Breslin NK, Katzenstein HM, Indelicato DJ. Vaping the Venom: Oral Cavity Cancer in a Young Adult With Extensive Electronic Cigarette Use. *Pediatrics.* 2021 May;147(5):e2020022301. doi: 10.1542/peds.2020-022301. PMID: 33926987.

[6] Korrapati A, Yu V, Saad MA, Rahimy M, Xuan, Y, Zou, A, Krishnan A, Brumund K, Ongkeko, WM. Resumo 4069: The carcinogenic effects of electronic cigarettes in oral cancer. AACR: Nova Orleans, LA, Filadélfia (PA); 2016.

[7] Maia HC, Pinto NA, Pereira Jdos S, de Medeiros AM, da Silveira ÉJ, Miguel MC. Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations. *Einstein (Sao Paulo).* 2016 Jan-Mar;14(1):35-40. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3578. PMID: 27074232; PMCID: PMC4872915.

[8] Manyanga J, Ganapathy V, Bouharati C, Mehta T, Sadhasivam B, Acharya P, Zhao D, Queimado L. Electronic cigarette aerosols alter the expression of cisplatin transporters and increase drug resistance in oral cancer cells. *Sci Rep.* 2021 Jan 19;11(1):1821. doi: 10.1038/s41598-021-81148-0. PMID: 33469038; PMCID: PMC7815770.

[9] Mastrangeli S, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta S, Peruzzi M, Marullo AGM, De Falco E, Chimenti I, Valenti V, Bullen C, Roeber L, Frati G, Biondi-Zoccai G. Predictors of oxidative stress and vascular function in an experimental study of tobacco versus electronic cigarettes: A post hoc analysis of the SUR-VAPES 1 Study. *Tob Induc Dis.* 2018 May 8; 16:18. doi: 10.18332/tid/89975. PMID: 31516418; PMCID: PMC6659516.

- [10] Menicagli R, Marotta O, Serra R. Free Radical Production in the Smoking of E-Cigarettes and their Possible Effects in Human Health. *Int J Prev Med.* 2020 Apr 30; 11:53. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_424\_19. PMID: 32577183; PMCID: PMC7297425.
- [11] Raj AT, Sujatha G, Muruganandhan J, Kumar SS, Bharkavi SI, Varadarajan S, Patil S, Awan KH. Reviewing the oral carcinogenic potential of E-cigarettes using the Bradford Hill criteria of causation. *Transl Cancer Res.* 2020 Apr;9(4):3142-3152. doi: 10.21037/tcr.2020.01.23. PMID: 35117678; PMCID: PMC8798817.
- [12] Ramôa CP, Eissenberg T, Sahingur SE. Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: Implications for oral healthcare. *J Periodontal Res.* 2017 Oct;52(5):813-823. doi: 10.1111/jre.12458. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28393367; PMCID: PMC5585021.
- [13] Santana LADM, Andrade JRG, Souza ECM, Nogueira DPS, Nunes FS, Trento CL, Takeshita WM. Use of electronic cigarette and the risk of developing potentially malignant disorders: What are we really supposed to know? *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023 Jun;124(3):101357. doi: 10.1016/j.jormas.2022.101357. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36521733.
- [14] SOUZA, M. T. DE .; SILVA, M. D. DA .; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it?. *einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, jan. 2010.
- [15] Sultan AS, Jessri M, Farah CS. Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. *J Oral Pathol Med.* 2021 Mar;50(3):316-322. doi: 10.1111/jop.12810. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30507043.
- [16] Tommasi S, Caliri AW, Caceres A, Moreno DE, Li M, Chen Y, Siegmund KD, Besaratinia A. Deregulation of Biologically Significant Genes and Associated Molecular Pathways in the Oral Epithelium of Electronic Cigarette Users. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 10;20(3):738. doi: 10.3390/ijms20030738. PMID: 30744164; PMCID: PMC6386888.
- [17] Wisniewski DJ, Ma T, Schneider A. Nicotine induces oral dysplastic keratinocyte migration via fatty acid synthase-dependent epidermal growth factor receptor activation. *Exp Cell Res.* 2018 Sep 15;370(2):343-352. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.06.036. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29966661; PMCID: PMC6108942.
- [18] Yu V, Rahimy M, Korrapati A, Xuan Y, Zou AE, Krishnan AR, Tsui T, Aguilera JA, Advani S, Crotty Alexander LE, Brumund KT, Wang-Rodriguez J, Ongkeko WM. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol.* 2016 Jan;52:58-65. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.018. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26547127; PMCID: PMC4891196.