

Artigo de revisão

**Malefícios do uso do cigarro eletrônico para a cavidade oral -
Revisão Integrativa de Literatura***Harmful effects of using electronic cigarettes for the oral cavity -
Integrative Literature Review*

**Julio Cezar de Oliveira Junior¹, Loren Cariane Rodrigues Gomes²,
Samira Yukaki Kamiyama³, Ricardo Junio Vieira Araújo⁴, Maria Carolina de Negreiros⁵,
Isabela Pereira Morais⁶, Felipe de Souza Duarte⁷**

Oliveira Junior JC, Gomes LCR, Kamiyama SY, Araújo RJV, Negreiros MC, Morais IP, Duarte FS. Malefícios do uso do cigarro eletrônico para a cavidade oral - Revisão Integrativa de Literatura / *Harmful effects of using electronic cigarettes for the oral cavity - Integrative Literature Review*. Rev Med (São Paulo). 2023 jul-ago;102(4):e-208929.

RESUMO: O uso do cigarro eletrônico tornou-se popular nos últimos anos, havendo um aumento na venda e utilização por parte, principalmente, dos jovens e adolescentes. Essa prática trás diversos malefícios para esses usuários, como o desenvolvimento de doenças pré-cancerígenas em específico na cavidade bucal e na região de cabeça e pescoço. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura publicada e indexada nos últimos anos entre o período de 2016 e 2023. Foram utilizadas as bases de dados do Pubmed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), tendo sido buscados os termos “Eletronic-cigarette and harmful effects and oral cavity” no Pubmed e os termos “Cigarro eletrônico e cavidade oral” na Biblioteca Virtual de Saúde. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a leitura criteriosa e avaliação do conteúdo dos artigos, sendo incluídos 14 artigos em nosso trabalho. Os resultados demonstraram que as substâncias presentes no cigarro eletrônico são capazes de modular respostas inflamatórias e a expressão de citocinas e interleucinas relacionadas a processos patogênicos, comprometendo a resposta imune local de células da cavidade bucal. Conclui-se, portanto, que a utilização do cigarro eletrônico comprovadamente trás malefícios não somente para a cavidade oral, como também para a saúde sistêmica do indivíduo. Seu uso deve ser desencorajado através da promoção de saúde bucal e de orientações de profissionais do ramo odontológico.

DESCRIPTORES: Cigarro eletrônico; Cavidade Oral; Neoplasias bucais.

ABSTRACT: The use of electronic cigarettes has become popular in recent years, with an increase in sales and use by young people and adolescents. This practice brings several harms to these users, such as the development of pre-cancerous diseases, specifically in the oral cavity and in the head and neck region. The objective of the present study was to carry out an integrative review of the published and indexed literature in recent years between 2016 and 2023. The Pubmed and Virtual Health Library (VHL) databases were used, searching for the terms “Electronic -cigarette and harmful effects and oral cavity” in Pubmed and the terms “Electronic cigarette and oral cavity” in the Virtual Health Library. After applying the inclusion and exclusion criteria, a careful reading and evaluation of the content of the articles was carried out, with 14 articles being included in our study. The results demonstrated that the substances present in electronic cigarettes are capable of modulating inflammatory responses and the expression of cytokines and interleukins related to pathogenic processes, compromising the local immune response of cells in the oral cavity. It is concluded, therefore, that the use of electronic cigarettes is proven to be harmful not only to the oral cavity, but also to the systemic health of the individual. Its use should be discouraged through oral health promotion and medical and dental professional guidance.

KEYWORDS: E-cig; Oral cavity; Oral health.

1. Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG), Mato Grosso, Brasil. Av. Dom Orlando Chaves, 2655- Cristo Rei, Várzea Grande. E-mail: jcezarjr.med@gmail.com orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9135-0249>
2. Universidade Federal do Ceará (UFC), Ceará, Brasil. E-mail: lorencrgomes@gmail.com orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7919>
3. Universidade do Estado do Mato Grosso (UNEMAT), Mato Grosso, Brasil. E-mail: samirakamiyama@gmail.com orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5703-1006>
4. Universidade de Gurupi (UNIRG), Tocantins, Brasil. E-mail: ricardoivtec@gmail.com orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8712-7749>
5. Universidade Federal do Piauí (UFPI), Piauí, Brasil. E-mail: carolinanegreiros@icloud.com orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8596-6370>
6. Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS), Minas Gerais, Brasil. E-mail: isabella.morais@aluno.unifenas.br orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9250-1440>
7. Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil. E-mail: felipesduarte@usp.br orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9451-6873>

Endereço para correspondência: Julio Cezar de Oliveira Junior. Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG), Mato Grosso, Brasil. Av. Dom Orlando Chaves, 2655- Cristo Rei, Várzea Grande. E-mail: jcezarjr.med@gmail.com

Introdução

O tabagismo convencional está consolidado no mundo há anos e é o responsável por cerca de 480.000 mortes anualmente nos Estados Unidos¹. Fato ignorado por uma parcela da população, tendo em vista que, diariamente, em torno de 1.600 pessoas abaixo dos 18 anos começam a fumar e 200 seguem com o hábito periodicamente¹. Já no Brasil, em torno de 125 bilhões de reais são utilizados pelo sistema de saúde para auxiliar no combate aos danos produzidos pelo cigarro, tendo em vista que as mortes, anualmente, associadas ao tabagismo são de grande expressão nacional, como a DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica - com a estimativa de 37.686 mortes, seguida por doenças cardíacas, cânceres com ênfase no pulmonar, tabagismo passivo e outras causas e, por fim, pneumonia e AVC - Acidente vascular cerebral².

A principal substância presente no cigarro responsável por gerar dependência, seja fisiológica ou psicológica, é a nicotina, classificada como uma droga estimulante, a qual em conjunto com outras centenas de substâncias tóxicas existentes na fumaça³ desencadeiam uma série de prejuízos para a saúde dos tabagistas, englobando patologias locais ou sistêmicas, desde o acometimento da cavidade oral até o desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares, pulmonares, reprodutivos e cânceres⁴.

Além disso, a associação entre tabaco e álcool pode intensificar o efeito negativo de ambos agentes, tornando mais provável que o indivíduo desenvolva problemas graves de saúde⁵. Vale destacar que o tabaco é uma das substâncias mais viciantes e perigosas para a saúde humana, e que o consumo de álcool em excesso também pode causar graves problemas para a saúde, incluindo danos hepáticos e cerebrais⁵. Com isso, temos uma potente combinação fomentadora do aumento da morbidade e mortalidade, posto que há uma relação positiva entre fumantes e etilistas com o aumento da circunferência da cintura, fator de risco para obesidade e desenvolvimento de doenças crônicas, posto o estilo de vida inadequado⁵.

Por conseguinte, com o passar do tempo, houve uma reformulação no hábito de fumar, principalmente em adolescentes e adultos jovens, os quais tendem ao uso do cigarro eletrônico, também chamados de *vape*, *pod*, *e-ciggy*, *e-pipe* e *e-cigarette*, tendo em vista um marketing mais tendencioso, assim como sua disseminação em meios de comunicação, fatores que amplificaram o número de usuários⁶.

Com isso, o uso do cigarro eletrônico tornou-se uma via alternativa ao tabagismo convencional, posto que simula a sensação de fumar cigarro, sendo livre de combustão^{7,8}. Os modelos padrões possuem diversos componentes em sua fórmula como o Propilenoglicol, glicerina vegetal, agentes aromatizantes e outros aditivos como a nicotina, a qual é determinante no processo do vício, além de acetaldeído,

tolueno e formaldeído, os quais em conjunto irão passar pelo processo de aquecimento, também chamado de decomposição térmica e formarão um aerossol, o qual é tragado pelos usuários^{7,8}.

Nessa continuidade, esses elementos também rotulados como agentes cancerígenos associados a metais pesados presentes na estrutura dos cigarros eletrônicos, os quais se misturam ao aerossol por conta da alta temperatura, causam diversos malefícios principalmente para a cavidade oral. Esses constituintes são divididos em três categorias de precursores que impactam diretamente na saúde, como os de bobina e pavio, onde se encaixam os metais pesados como níquel, cromo e cádmio, os produtos químicos aromatizantes do e-líquido como vanilina, cinamaldeído, maltol, álcool benzílico e, por fim a base material do e-líquido composta de glicerina vegetal e propilenoglicol^{9,10}.

Dessa forma, esses componentes em conjunto, após a decomposição térmica, atingem primariamente a boca, ocasionando efeitos principais como irritação da mucosa oral, a qual é induzida por um processo inflamatório exacerbado que desequilibra o índice de osteoblastos e osteoclastos, fato que permite uma movimentação dentária incomum, posto que a formação e a reabsorção óssea está desbalanceada⁹. Além disso, a dor é muito constante, tendo em vista a relação excitante da nicotina e dos aldeídos com receptores associados a ardência oral, os quais podem promover vasoconstrição oral e conseqüentemente reduzir o fluxo na gengiva. Fato que é capaz de auxiliar o aparecimento de síndromes, como a Síndrome da Boca Ardente (SBA), que é considerado um distúrbio de dor oral em conjunto com doenças neuropáticas⁹.

Por fim, ocasiona também alterações e sintomas inespecíficos, sendo muitas vezes assintomáticos, ou com uma evolução crônica, como é o caso do câncer oral, doença periodontal, AVC, diabetes, desequilíbrio da flora bacteriana intestinal, desmineralização do esmalte dentário, aumento do risco de cáries dentárias, halitose e dentes manchados, além de defeitos fetais^{4, 9, 10}.

Objetivos

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver uma revisão integrativa da literatura atual a respeito dos malefícios causados pelo uso do cigarro eletrônico para a cavidade oral.

Metodologia

Foi realizado um trabalho através de uma abordagem qualitativa de uma revisão integrativa da literatura a respeito dos malefícios do uso do cigarro eletrônico para a saúde da cavidade oral. Esse tipo de estudo foi extensivamente descrito em um protocolo de Whittemore & Nalf (2005), que define que se siga uma ordem de execução,

iniciando na identificação do problema/questão da pesquisa, a realização das buscas nas bases de dados por meio da aplicação de critérios de inclusão e exclusão, a avaliação dos estudos que serão incluídos no trabalho, a análise e extração dos dados encontrados após a leitura, interpretação dos resultados e apresentação da revisão de literatura.

O presente trabalho foi realizado através da leitura e análise de periódicos publicados em duas bases de dados: Pubmed e Biblioteca Virtual de Saúde. Os termos buscados na base de dados do Pubmed foram: “Eletronic-cigarette and harmful effects and oral cavity”. Na base de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, os termos buscados foram: “cigarro eletrônico e cavidade oral”.

Na base de dados do Pubmed foram encontrados 228 artigos, sendo que apenas 6 artigos foram incluídos

no estudo. Na base de dados da Biblioteca virtual de saúde (BVS) foram encontrados 27 artigos e 8 deles foram incluídos. Os critérios de inclusão foram: artigos originais de estudos primários em português, inglês ou espanhol com ênfase nos malefícios do uso do cigarro eletrônico para a cavidade oral e para a saúde sistêmica. Foram excluídos estudos de revisão, revisão sistemática, livros e documentos, tese/dissertação, não disponível gratuitamente e estudos não relacionados ao objeto de pesquisa. Após a aplicação dessas estratégias, restaram 14 artigos que foram lidos integralmente e utilizados em nosso trabalho, sendo que os dados desses artigos foram coletados com base na análise do conteúdo de cada trabalho. A Figura 1 exemplifica o processo metodológico para a construção desse estudo de revisão e suas etapas.

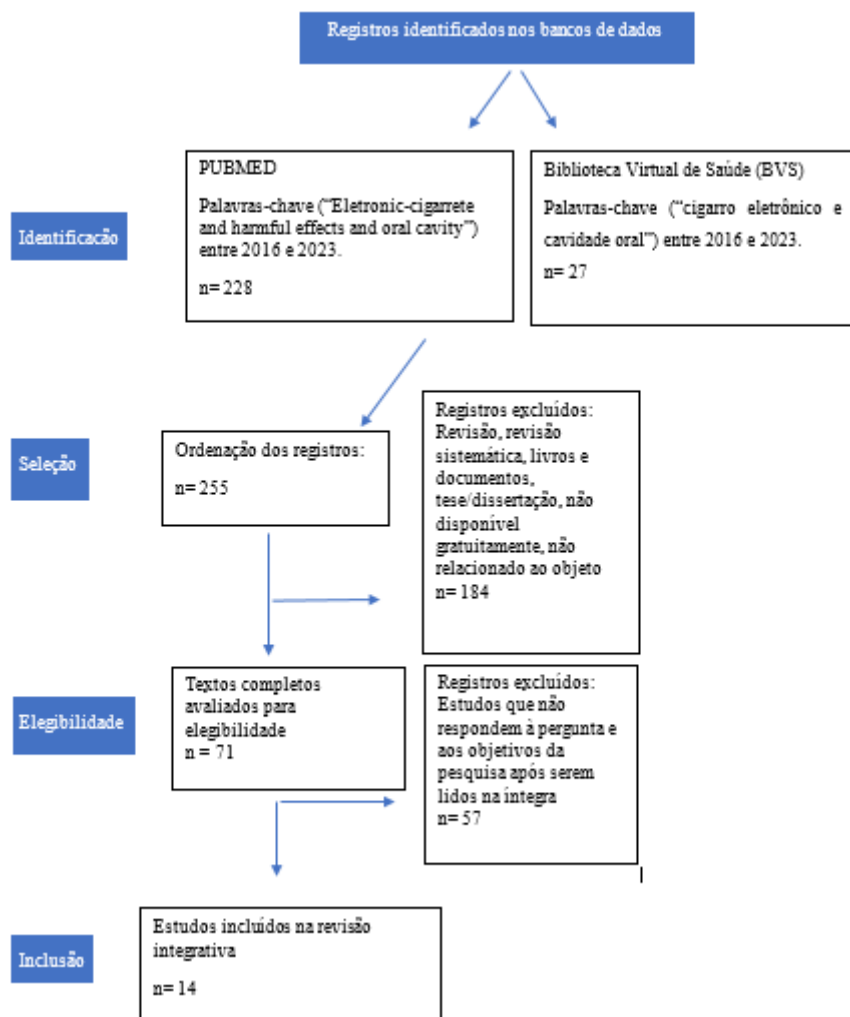


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos, de acordo com recomendação PRISMA.

Resultados

Os resultados encontrados com base na leitura e análise do conteúdo dos artigos selecionados estão

expressos nos quadros abaixo. Na Tabela 1 verifica-se a caracterização dos artigos incluídos em nosso trabalho, enquanto que na Tabela 2 nota-se a análise do conteúdo desses artigos.

Tabela 1 - Caracterização dos artigos. (N=14).

Nº	Título	Autoria	Base	Ano	País	Revista
1	Use of e-Cigarettes and Tobacco Products Among Youth in Turkey	Kurtulus et al.	PubMed	2022	Turquia	The Eurasian Journal of Medicine
2	E-cigarette use and its predictors: Results from an online cross-sectional survey in Poland	Lewek et al.	PubMed	2019	Polônia	Tobacco Induced Diseases
3	Nicotine induces oral dysplastic keratinocyte migration via fatty acid synthase-dependent epidermal growth factor receptor activation	Wisniewski et al.	PubMed	2018	EUA	Elsevier
4	Electronic cigarette aerosols alter the expression of cisplatin transporters and increase drug resistance in oral cancer cells	Manyanga et al.	PubMed	2021	EUA	Nature
5	E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and proinflammation responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts	Sundar et al.	PubMed	2016	EUA	Oncotarget
6	Oral health practices and self-reported adverse effects of E-cigarette use among dental students in 11 countries: an online survey	Alhajj et al.	PubMed	2022	Iêmen	BMC Oral Health
7	Impact of cigarette smoking and vaping on the outcome of full-mouth ultrasonic scaling among patients with gingival inflammation: a prospective study	ALHarthi et al.	PubMed	2019	Arábia Saudita	Clinical oral investigations
8	Toxicity classification of e-cigarette flavouring compounds based on European Union regulation: analysis of findings from a recent study	Farsalinos et al.	BVS	2019	Grécia	Harm Reduction Journal
9	Pilot Study to Detect Genes Involved in DNA Damage and Cancer in Humans: Potential Biomarkers of Exposure to E-Cigarette Aerosols	Hamad et al.	BVS	2021	EUA	Genes
10	Characterization of Electronic Cigarette Aerosol and Its Induction of Oxidative Stress Response in Oral Keratinocytes	Ji H. E. et al.	BVS	2016	EUA, China	PLOS ONE
11	Electronic cigarette liquid substances propylene glycol and vegetable glycerin induce an inflammatory response in gingival epithelial cells	Beklen et al.	PubMed	2021	Turquia	Human & Experimental Toxicology
12	The effects of vaping electronic cigarettes on periodontitis	Karaaslan et al.	PubMed	2020	Turquia	Australian Dental Journal
13	Voltage and e-liquid composition affect nicotine deposition within the oral cavity and carbonyl formation	Zhou et al.	BVS	2020	EUA	BMJ
14	Cell invasion, RAGE expression, and inflammation in oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells exposed to e-cigarette flavoring	Tsai et al.	BVS	2020	EUA	Wiley

Fonte: Autores, 2023.**Tabela 2** - Análise de conteúdo dos artigos. (N=14).

Nº	Objetivos e metodologia	Resultados	Conclusão
1	Estudo transversal para analisar o ponto de vista de estudantes do ensino médio sobre os produtos de tabaco e cigarros eletrônicos e sobre a prevalência de tabagismo em uma das províncias ocidentais da Turquia.	Nos resultados do estudo houve uma relação positiva entre a variável idade e o uso de tabaco e cigarros eletrônicos. Além disso, quando analisados os motivos para experimentar, o mais frequente foi a curiosidade (19,2%).	O estudo determinou que 3 em cada 10 jovens usaram produtos de tabaco e 1 usou cigarro eletrônico. É enfatizada a necessidade de conscientizar os jovens estudantes sobre os perigos à saúde que tais drogas são capazes de causar.
2	Esse estudo transversal tem como finalidade reconhecer os fatores que interferem na decisão do uso de cigarro eletrônico e as possíveis consequências associadas para usuários.	O trabalho que foi realizado com 1142 participantes evidenciou que a maior parte dos usuários de cigarros eletrônicos eram homens, com idade média de 25,9 anos e ensino secundário ou superior (74,8%). Apenas três indivíduos da totalidade de pesquisados, não estavam cientes acerca do cigarro eletrônico (0,3%). Foi encontrada ainda, forte associação entre o uso de cigarros eletrônicos e o tabagismo. A maioria dos interrogados tinha concepção favorável aos cigarros eletrônicos devido a experiência pessoal de terem experienciado pouco ou nenhum efeito colateral.	Conclui-se que inúmeros fatores atuaram diretamente na ampliação das chances de uso dos cigarros eletrônicos, dentre os quais foi possível destacar: sexo masculino, idade de até 40 anos e menor nível de escolaridade. Outros aspectos também foram relevantes para tal, como tabagismo concomitante, uso do cigarro eletrônico para cessar o fumo, possibilidade de utilização de outras substâncias além da nicotina, menor custo quando comparado aos cigarros usuais e percepção por parte dos inquiridos de menor risco à saúde.

continua

continuação

Nº	Objetivos e metodologia	Resultados	Conclusão
3	Avaliar a capacidade da nicotina influenciar em eventos pró-oncogênicos comuns que contribuem com a carcinogênese na cavidade oral, devido ao aumento de fatores de crescimento através da ativação dos receptores do fator de crescimento epidérmico EGFR dependente de ácido graxo sintase (FASN), em células displásicas de queratinócitos orais.	Os resultados do presente estudo mostraram que a nicotina aumenta acentuadamente, em células displásicas da cavidade oral, o FASN levando à ativação do EGFR dependente do FASN e ao aumento da migração celular.	O estudo oferece a primeira evidência sobre o papel da nicotina, pelo aumento acentuado da migração celular ativando a sinalização de EGFR através do mecanismo dependente de FASN, na displasia oral de queratinócitos. Essas descobertas geram preocupações sobre a participação da nicotina no comportamento celular de células pré-malignas.
4	Avaliar através de dados baseados em evidências, relacionados a alteração da resistência à cisplatina, um agente anti-neoplásico, em células de câncer oral e de cabeça e pescoço causada pela exposição do aerossol do cigarro, por meio de mecanismos dependentes e independentes de nicotina.	Os resultados deste trabalho apontam uma grande diminuição na morte celular das células cancerígenas expostas aos extratos de aerossol de cigarro eletrônico quando tratadas com cisplatina. Além disso, observou também o aumento da viabilidade e sobrevivência clonogênica quando comparado a células não expostas. Ainda, a exposição a extratos de aerossol de cigarro eletrônico exigiu uma quantidade maior de cisplatina para uma redução de 50% do crescimento celular (IC50) de forma independente da nicotina.	O estudo inferiu que vários componentes do aerossol do cigarro eletrônico podem afetar a resistência à cisplatina. Pela evidência de que a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico, em doses experimentadas pelos usuários, aumenta a resistência à cisplatina <i>in vitro</i> na mesma medida que a exposição à fumaça do tabaco. Assim como, a demonstração de que componentes do aerossol podem levar a alterações pós-traducionais nos principais carreadores da cisplatina, levando à resistência. Estes achados têm grande relevância clínica, pois sugerem que, assim como o tabagismo, o uso de cigarro eletrônico durante a quimioterapia pode aumentar a resistência à cisplatina, reduzindo a eficácia da terapia.
5	Avaliar a relação entre o uso de cigarros eletrônicos com substâncias aromatizantes e sua relação com respostas inflamatórias em células epiteliais orais e fibroblastos periodontais.	O presente estudo mostra que os cigarros eletrônicos com aromatizantes causam aumento do estresse oxidativo e do estresse carbonílico associado a liberação de citocinas inflamatórias em fibroblastos do ligamento periodontal humano, progenitores do epitélio gengival humano agrupado (HGEPP) e epitélio 3D gengival.	O estudo conclui que o aerossol de <i>e-cig</i> causa aumento do estresse oxidativo e estresse carbonílico e respostas inflamatórias que culminam na senescência celular associada a danos persistentes no DNA através de mecanismo dependentes de RAGE-HDAC2 no epitélio gengival, sendo mais evidentes em <i>e-cigs</i> com sabor. Ademais, o efeito crônico do <i>vaping</i> pode levar a mecanismos moleculares de desenvolvimento de periodontite. O potencial regenerativo das células progenitoras humanas também é prejudicado devido ao aumento das respostas inflamatórias e danos ao DNA.
6	Este estudo transversal objetivou analisar entre os estudantes de odontologia suas práticas de higiene bucal e as alterações da função fisiológica ocasionadas pelo uso de cigarro eletrônico.	Dentre os pesquisados, foram avaliados dois parâmetros principais, sendo o primeiro o hábito de higiene com a saúde bucal. Dos entrevistados, apenas 70% usavam outros artifícios para auxiliar na higienização. O segundo parâmetro foram as queixas de fumantes, dentre eles usuários de cigarros eletrônicos, e não fumantes. Como resultado foram encontradas diferentes prevalências entre fumantes e não fumantes para inflamação e dor de cabeça. Os usuários de cigarro eletrônico demonstraram maior frequência de xerostomia, escurecimento da língua e palpação cardíaca.	O estudo conclui que a despeito das boas práticas de higiene bucal, os estudantes que faziam uso de cigarro eletrônico apresentaram mais queixas relacionadas a essa questão, apesar de, referirem melhora em funções fisiológicas gerais quando comparados com não fumantes.
7	Este estudo clínico prospectivo teve como intenção avaliar os efeitos do tabagismo e do <i>vaping</i> nos tecidos periodontais após raspagem com aparelho de ultrassom da boca toda.	Os participantes desse estudo foram divididos em grupo 1 (fumantes), 2 (usuários de cigarros eletrônicos) e 3 (não fumantes), com respectivamente, 30, 28 e 31 indivíduos, todos homens. O estudo evidenciou que, apesar da raspagem ultrassônica ter reduzido o índice de placa na boca toda e a profundidade da sondagem entre os fumantes, aos 3 meses de seguimento, ainda assim, esse parâmetro é bastante superior ao seguimento dos não fumantes entre os 3 e 6 meses.	O estudo concluiu que a inflamação da gengiva é pior entre os fumantes do que entre os usuários de cigarro eletrônico e não fumantes.
8	Comparação das concentrações máximas de saborizantes químicos presentes em <i>e-cigs</i> com as suas concentrações tóxicas mínimas de acordo com a regulação CLP (Classificação, Embalagem e Rotulagem) da União Europeia. Foi avaliada a classificação de toxicidade de um <i>e-cig</i> hipotético contendo todos os saborizantes químicos nas concentrações máximas reportadas.	Todos os saborizantes químicos foram relacionados a pelo menos um tipo de ameaça segundo a CLP, as mais frequentes relacionadas a toxicidades cutânea, oral, ocular e respiratória. No entanto, apenas um composto, metilciclopentanolona, esteve presente em concentração considerada tóxica, aumentando o risco de manifestações de alergias, asma e dificuldade respiratória se inalado.	A maioria dos compostos saborizantes presentes nos <i>e-cig</i> apresentaram concentrações muito inferiores às concentrações consideradas tóxicas pela CLP da União Europeia. Mesmo um cigarro eletrônico com todos os saborizantes em concentrações máximas só representaria um tipo de ameaça à saúde, referente a um composto específico acima da concentração tóxica.

continua

continuação

Nº	Objetivos e metodologia	Resultados	Conclusão
9	Identificar genes envolvidos em lesão de DNA e câncer que poderiam ser usados como biomarcadores da carcinogênese induzida por cigarros eletrônicos tipo <i>vaping</i> . Foram coletadas amostras de sangue e de epitélio bucal antes e após uso de <i>vaping</i> por voluntários.	Dos 84 genes relacionados ao dano de DNA estudados, 5 sofreram aumento de forma significativa - TP53, FEN1, AIFM1, TREX1, XRCC2. Segundo o estudo, 20 tragadas são suficientes para induzir modificações em expressão gênica e os padrões de uso dos cigarros eletrônicos podem influenciar a magnitude dessas Diversas vias de sinalização celular também demonstraram maior ativação após a exposição aguda ao <i>vaping</i> .	Foram encontradas alterações na expressão gênica e na ativação de vias de sinalização celular de forma consistente entre os voluntários após uso de <i>vaping</i> . É possível que o modo de uso dos <i>e-cig</i> module sua toxicidade. Conclusões não podem ser retiradas deste estudo em função da pequena amostra de voluntários, porém a metodologia é viável e poderia ser utilizada em estudos de maior porte para confirmar os achados.
10	Caracterizar partículas e nanopartículas presentes em cigarros eletrônicos sob as formas de aerossóis e líquidos, além de seu possível efeito citotóxico sobre queratinócitos orais humanos.	Foi observada correlação fortemente positiva entre a concentração de número de partículas de aerossóis (PNC) e a duração das lufadas; porém o tamanho de distribuição pode variar em cigarros eletrônicos com diferentes sabores e concentrações de nicotina. O tamanho das nanopartículas na fase líquida é significativamente maior do que na fase gasosa. Silício, sódio, ferro, cálcio, magnésio e enxofre fazem parte da composição dos aerossóis.	As partículas presentes em aerossóis poderiam estar implicadas na geração de estresse oxidativo e citotoxicidade em células epiteliais orais. In vitro, elas podem danificar queratinócitos humanos, e os mecanismos envolvidos poderiam ao menos em parte decorrer das respostas inflamatórias e do estresse oxidativo induzidos pelas substâncias tóxicas presentes nos aerossóis, de modo dose-dependente.
11	Estudo <i>in vitro</i> que visa analisar a viabilidade de células epiteliais gengivais após estimulação com Propilenoglicol (PG) + Glicerina Vegetal (VG) + ou - nicotina..	Com relação ao efeito do líquido do cigarro eletrônico na viabilidade celular, todos os resultados em 24h indicaram a presença de citotoxicidade após estimulação com líquido do cigarro eletrônico. Nas amostras de PG/VG sem nicotina as citotoxicidades eram menores se comparadas com as amostras de PG/VG com nicotina ($p < 0,001$). A adição de nicotina diminui de forma significativa a porcentagem de sobrevivência de todas as células epiteliais.	O estudo apresenta o efeito citotóxico dos componentes básicos do líquido do cigarro eletrônico nas células epiteliais gengivais. A pesquisa evidenciou que as células epiteliais gengivais produziram IL-6, IL-8 e MMP-9 em resposta à exposição a PG/VG com ou sem nicotina. Dessa forma, o líquido do cigarro eletrônico envolve o sistema de defesa epitelial local à medida que a quantidade de moléculas de resposta imune aumenta nas células expostas ao líquido.
12	Estudo com o objetivo de avaliar os efeitos de vaporizar os cigarros eletrônicos (<i>E-cigs</i>), fumar os cigarros tradicionais (<i>T-cigs</i>) e parar de fumar nos marcadores de estresse oxidativo, níveis de citocinas pró-inflamatórias e parâmetros clínicos periodontais em pacientes com periodontite.	O nível médio de interleucina-8 (IL-8) do grupo de fumantes T-cig foi significativamente menor do que nos outros dois grupos. O nível médio do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) do grupo de fumantes T-cig foi significativamente maior do que nos demais grupos.	O estudo conclui que o fumo de cigarros tradicionais e os cigarros eletrônicos tiveram os mesmos efeitos desfavoráveis nos marcadores de estresse oxidativo e citocinas inflamatórias. Também observou que a cessação do tabagismo pareceu ter um efeito benéfico à saúde.
13	Avaliar o efeito da voltagem e composição de e-líquido na deposição de nicotina em um modelo de traqueia oral humana e geração de carbonilos. Dezenove e-líquidos foram avaliados por 30 produtos químicos.	A carga química total variou de 0,35 a 14,6 mg/mL com etil maltol presente em todos os e-líquidos. O aumento da voltagem foi associado a um aumento no tamanho médio das partículas de aerossol e à deposição de nicotina na cavidade oral. Dois e-líquidos causaram um aumento de 2,5 vezes a 5 vezes na deposição de nicotina independente de tamanho de partícula e voltagem.. Aerossóis de vários e-líquidos aumentaram significativamente níveis de acetaldeído e acroleína em comparação com sem sabor.	Aumentando a voltagem e composição de e-líquido pode aumentar a exposição da faringe oral e vias aéreas brônquicas a carbonilas que podem reagir com DNA e induzir estresse oxidativo, inflamação e morte celular. A nicotina elevada e carbonilas prontamente entram na circulação onde podem também causar estresse cardiovascular.
14	Determinar o impacto do cigarro eletrônico aromatizante e de nicotina na invasão de carcinoma de células escamosas gengival, expressão de RAGE e na elaboração de moléculas pró-inflamatórias. Células de carcinoma espinocelular de gengiva e língua foram expostas ao aroma de cigarro eletrônico com sabor de <i>Red Hot</i> ou <i>Green Apple</i> com ou sem nicotina.	Em comparação com os controles, observou-se aumento da invasão celular em células gengivais com aroma de cigarro eletrônico <i>Red Hot</i> e diminuição da invasão celular com <i>Green Apple</i> ; diminuição da invasão celular em células da língua tratadas com aroma de cigarro eletrônico <i>Red Hot</i> e sem diferenças na invasão com <i>Green Apple</i> .	Conclui-se que o sabor do cigarro eletrônico e a nicotina orquestram regulação diferente da invasão de células escamosas orais e efeitos inflamatórios.

Fonte: Autores, 2023.

Discussão

O uso do cigarro eletrônico foi popularizado nos últimos anos, tornando-se tendência principalmente no meio adolescente e de jovens adultos. Os malefícios dessa prática são amplamente conhecidos por estudos recentes que demonstram a relação do uso do cigarro eletrônico com o potencial desenvolvimento de doenças orais e o

acometimento de sistemas do organismo de seu usuário.

O aspecto social e o perfil de consumo de cigarro eletrônico e seus semelhantes na população

Ao analisar esses malefícios para a saúde e cavidade oral, é importante salientar sobre o aspecto social do tema e sobre como os jovens veem a utilização dessas drogas. Um estudo transversal desenvolvido por Kurtulus et al.¹²

teve como objetivo analisar o ponto de vista de estudantes do ensino médio sobre os produtos de tabaco e cigarros eletrônicos e sobre a prevalência de tabagismo em uma das províncias ocidentais da Turquia. Os resultados demonstraram a existência de uma relação positiva entre a variável idade dos participantes e o uso de tabaco e cigarros eletrônicos, uma vez que aqueles mais jovens tendem a se sentirem mais atraídos para o uso recreativo de cigarros. Além disso, o estudo determinou que 3 em cada 10 jovens usaram produtos de tabaco e 1 jovem usou cigarro eletrônico.

Com a finalidade de dimensionar o impacto do uso e os malefícios do cigarro eletrônico, se faz necessária, a priori, a compreensão acerca do perfil de seus consumidores. Uma pesquisa transversal conduzida por Lewek et al.¹³ destinou-se a caracterizar os elementos motivadores para o uso de cigarros eletrônicos na população polonesa e os possíveis efeitos adversos advindos dessas experiências. Como resultado, foi encontrada forte correlação entre consumo atual de cigarro eletrônico e o sexo masculino, associado à idade média de 25,5 anos e menor grau de escolaridade. Os fatores propulsores para o uso do cigarro eletrônico relatados no estudo foram a crença de que o aparelho eletrônico era menos prejudicial que o cigarro comum, a concepção dos cigarros eletrônicos como mais sofisticados que os usuais, além de mais acessíveis financeiramente e, ainda, uso desse como ferramenta de auxílio na tentativa de cessar o fumo.

Os efeitos e malefícios do uso do cigarro eletrônico para a cavidade bucal

Os efeitos carcinogênicos na cavidade oral causados pelo uso de cigarros e sua capacidade de desencadear carcinoma de células escamosas têm sido amplamente estudados. Wisniewski et al.¹⁴ desenvolveram um estudo transversal com o objetivo de analisar a capacidade da nicotina de influenciar eventos pró-oncogênicos na cascata da carcinogênese da cavidade oral em lesões pré-cancerígenas. Os resultados comprovaram que há um aumento na quantidade de células displásicas de queratinócitos orais graças a ativação dos receptores de fatores de crescimento epidérmico sobre a influência do ácido graxo sintase, acompanhado do aumento da migração celular.

De encontro a isso, os malefícios dos cigarros eletrônicos também foram investigados em um estudo transversal nos EUA por Manyanga et al.¹⁵, que teve como objetivo avaliar a expressão de transportadores de cisplatina, um agente antineoplásico, em aerossóis de cigarros eletrônicos. Como resultados, obtiveram que o uso desses produtos causa uma redução na morte de células cancerígenas quando são submetidas a tratamento com cisplatina. Além dessa resistência, foi observado também que células expostas têm um prognóstico pior devido ao

aumento da sobrevivência clonogênica quando comparada a células não expostas.

O uso de cigarros eletrônicos pode apresentar danos à saúde bucal devido a resposta inflamatória advinda da vaporização de substâncias químicas como nicotina, agentes de transporte, aditivos, aromatizantes e glicerina. Nesse sentido, Sundar et al.¹⁶ realizaram um estudo transversal com o objetivo de avaliar a relação entre o uso de cigarros eletrônicos com aromatizantes e a resposta inflamatória em células epiteliais orais e fibroblastos periodontais. Como resultado, obtiveram que os cigarros eletrônicos contribuem para o aumento do estresse oxidativo e do estresse carbonila associado a liberação de citocinas inflamatórias em fibroblastos do ligamento periodontal humano. Além disso, existe uma ativação dos receptores RAGE em conjunto com o aumento dos níveis de prostaglandina-E2 e ciclooxigenase-2.

A fim de compreender as práticas de higiene bucal de estudantes de odontologia e mensurar os impactos do uso de cigarro eletrônico na saúde bucal e, de modo geral, no corpo, foi elaborado um estudo transversal liderado por Alhajj et al.¹⁷ que abrangeu acadêmicos de odontologia de 11 países diferentes. Dentre aqueles que fumavam, 10,5% eram fumantes de tabaco, 4,5% de cigarros eletrônicos e 4,6% de ambos. A maioria dos participantes relatou boa prática de higienização bucal, em que mais de 60% referiu escovação duas ou mais vezes por dia e uso de creme dental com flúor. Já quanto aos problemas de saúde associados ao tabagismo, as queixas variaram de inflamação ou escurecimento da língua, cefaleia, xerostomia e palpitação cardíaca.

O estudo de AL Harthi et al.¹⁸ se dedicou a examinar os efeitos do tabagismo e do *vaping* sobre os tecidos que sustentam e envolvem o dente, por meio de raspagem ultrassônica de toda a boca. Este estudo prospectivo analisou dados demográficos e informações acerca da frequência e duração dos usos de cigarro convencional e cigarro eletrônico, correlacionando com índice de placa da boca inteira, sangramento e profundidade na sondagem, perda de inserção clínica e número de dentes perdidos. Como resultado foram avaliados 89 homens que se dividiram em três grupos, sendo eles 1, 2 e 3, respectivamente, usuários de cigarro convencional, usuários de cigarro eletrônico e não fumantes. O tempo médio de uso do grupo 1 foi de 10,4 anos, enquanto no grupo 2 a média foi de 3,1 anos. No entanto, apesar do tempo médio dos usuários de cigarro convencional ser superior, os usuários de cigarro eletrônico apresentaram frequência 34,4% maior.

Com o intuito de avaliar os riscos impostos à saúde pelo uso dos cigarros eletrônicos, vários estudos foram dedicados a determinar suas composições, desde as concentrações de nicotina, propileno glicol, glicerina vegetal e inclusive de substâncias utilizadas para saborizá-las. Ao compararem as concentrações dos químicos saborizantes declaradas pelos fabricantes dos cigarros

eletrônicos com seus níveis mínimos capazes de gerar toxicidade, conforme a regulação CLP europeia, Farsalinos et al.¹⁹ concluíram que apenas um, dentre os químicos avaliados, foi encontrado em concentrações tóxicas e que, na pior situação possível, em que um *e-cig* hipotético apresentasse todas as substâncias na maior concentração declarada, ele apenas receberia uma classificação de ameaça, relacionada a alterações respiratórias devido aos níveis elevados de metilciclopentenolona, indicando que nem todos os fabricantes obedecem às normas reguladoras. Essas concentrações tóxicas mínimas foram extrapoladas a partir de dados da indústria alimentícia, porém já existem evidências de que a exposição aos aerossóis dos *e-cig* gera alterações agudas a nível de epitélio da cavidade oral²⁰ e a nível de expressão gênica²¹.

No estudo de Ji H E et al.²¹, os autores foram capazes de demonstrar, *in vitro*, a redução dos níveis intracelulares de glutathione em queratinócitos orais após exposição às partículas de aerossóis do cigarro eletrônico de modo dose-dependente, e concluíram, a partir disso, que tais partículas poderiam estar implicadas na geração de estresse oxidativo e de citotoxicidade celular de forma dose-dependente. Além disso, esse grupo observou correlação fortemente positiva entre a concentração de partículas nos aerossóis e a duração das lufadas, e que essa concentração de partículas, assim como o tamanho das nanopartículas, pode variar significativamente entre líquidos de cigarros eletrônicos, apresentando diferentes químicos saborizantes e níveis de nicotina.

Essa foi justamente uma das conclusões de Hamad et al.²⁰, que procuraram identificar biomarcadores de danos decorrentes da exposição aos aerossóis. Em seu estudo, o grupo coletou amostras de sangue e epitélio bucal antes e após o uso de cigarros eletrônicos por voluntários, as utilizou para analisar alterações na ativação de vias de sinalização e na expressão de 84 genes relacionados a dano de DNA, e procurou correlacionar esses achados com lufadas de volumes e fluxos diferentes. Os achados sugerem que 20 tragadas já seriam suficientes para induzir modificações em expressão gênica, sendo que os padrões de uso dos cigarros eletrônicos poderiam influenciar a magnitude dessas mudanças.

A fim de analisar o efeito dos componentes do cigarro eletrônico na saúde dos usuários, vê-se importante o estudo *in vitro* desenvolvido por Beklen et al.²², que teve como objetivo principal pesquisar a viabilidade de células epiteliais gengivais após estimulação com propilenoglicol (PG) somada a glicerina vegetal (VG) com ou sem nicotina. Os achados desse estudo demonstraram que todos os resultados em 24h indicaram a presença de citotoxicidade após estimulação com líquido do cigarro eletrônico. O trabalho concluiu que existe um efeito citotóxico dos componentes básicos do líquido do cigarro eletrônico nas células epiteliais gengivais, sendo que tal líquido envolve o sistema de defesa epitelial local à medida que a quantidade

de moléculas de resposta imune aumenta nas células expostas ao líquido.

O estudo de Karaaslan et al.²³ envolveu 57 pessoas divididas em três grupos de 19 indivíduos cada: fumantes T-cig, *E-cig vapers* e ex-fumantes e teve como objetivo avaliar os efeitos de: vaporizar os cigarros eletrônicos (*E-cigs*), fumar os cigarros tradicionais (T-cigs) e parar de fumar, nos marcadores de estresse oxidativo, níveis de citocinas pró-inflamatórias e parâmetros clínicos periodontais em pacientes com periodontite. Os resultados mostraram nível médio de interleucina-8 (IL-8) do grupo de fumantes T-cig significativamente menor do que os grupos de *E-cig* e ex-fumantes. Além disso, notou-se o nível médio do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) do grupo de fumantes T-cig maior do que nos demais grupos. De maneira geral, o estudo conclui com a pesquisa que o fumo tanto de cigarros tradicionais quanto eletrônicos apresentaram os mesmos efeitos desfavoráveis nos marcadores de estresse oxidativo e citocinas inflamatórias, e observou que a cessação do tabagismo indicou um efeito benéfico à saúde quando avaliados os ex-fumantes.

Um trabalho desenvolvido por Zhou et al.²⁴ buscou avaliar nos principais e-líquidos qual o efeito da voltagem, do tamanho das partículas e da composição dos mesmos na deposição de nicotina em um modelo de traquéia humana. Ao todo, 30 e-líquidos foram avaliados e destes, dois causaram de 2,5 a 5 vezes mais deposição de nicotina, independente do tamanho da voltagem e do tamanho da partícula. Os autores concluíram que o aumento da voltagem e a composição dos e-líquidos podem aumentar a exposição da orofaringe e vias aéreas à carbonila, o que pode ser prejudicial e induzir o aumento do estresse oxidativo, inflamação e até morte celular.

De encontro a isso, Tsai et al.²⁵ desenvolveram um estudo com o objetivo de entender qual o impacto do uso do cigarro eletrônico com aromatizantes do tipo “*Red hot*” e “*Green Apple*” e da nicotina na invasão de carcinomas de células gengivais, na expressão de RAGE e de moléculas pró-inflamatórias. Os resultados mostraram que há um aumento na invasão de células gengivais quando expostas ao aromatizante *Red hot* e uma diminuição quando se trata do uso do aromatizante tipo *Green Apple*. Já nas células de língua, a exposição ao *Red hot* diminuiu a invasão celular e não apresentou diferenças significativas quando utilizado o *Green Apple*. O aumento da expressão de RAGE e de moléculas pró-inflamatórias ocorreu, independente do sabor ou da emissão de nicotina, demonstrando que o uso de cigarro eletrônico interfere diretamente nos mecanismos estudados.

Conclusão

Conclui-se, portanto, com base na análise dos resultados encontrados, que o uso de cigarros eletrônicos e seus semelhantes acarretam diversos malefícios para a

saúde da cavidade bucal. Seu uso deve ser desencorajado pelos profissionais de saúde, principalmente por dentistas e médicos de cabeça e pescoço. Mais estudos acerca

desse assunto devem ser desenvolvidos com o objetivo de elucidar os mecanismos presentes nesse dispositivo e os malefícios gerados pelo seu uso.

Participação de cada autor: Júlio Cezar de Oliveira Junior: Escrita da Introdução. Loren Carriane Rodrigues Gomes: Resultados e Discussão. Samira Yukaki Kamiyama: Resultados e Discussão. Ricardo Junio Vieira Araújo: Resultados e Discussão. Maria Carolina de Negreiros: Resultados e Discussão. Isabela Pereira Moraes: Resultados e Discussão. Felipe de Souza Duarte: Orientação, organização dos dados e adequação para submissão.

Referências

1. Youssef M, Marzouk T, Abdelsalam H, Malmstrom H, Barmak AB, Fraser D, Tsigarida A. The effect of electronic cigarette use on peri-implant conditions in men: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023 Apr;135(4):492-500. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.08.010>.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Tabagismo [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [Acesso em 22 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/tabagismo#:~:text=A%20Organiza%C3%A7%C3%A3o%20Mundial%20da%20Sa%C3%BAde,fumantes%20expostos%20ao%20fumo%20passivo>.
3. Onor IO, Stirling DL, Williams SR, Bediako D, Clinical effects of cigarette smoking: epidemiologic impact and review of pharmacotherapy options. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017; 14(10):1147. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph14101147>.
4. Ramôa CP, Eissenberg T, Sahingur SE. Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: Implications for oral healthcare. *Journal of Periodontal Research.* 2017; 52(5):813-23. doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12458>.
5. Batista ES, Campos TN, Valente FX, Priore SE, Franceschini SCC, Sabarense CM, Peluzio MCG. Impacto do Tabagismo e Álcool sobre a Composição Corporal de Jovens. *Rev Bras Cancerol.* 2011; 57(3):355-63. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2011v57n3.670>.
6. Kumar PS, Clark P, Brinkman MC, Saxena D. Novel Nicotine Delivery Systems. *Adv Dent Res.* 2019 Oct;30(1):11-5. doi: <https://doi.org/10.1177/0022034519872475>. PMID: 31538804.
7. Beklen A, Uckan D. Electronic cigarette liquid substances propylene glycol and vegetable glycerin induce an inflammatory response in gingival epithelial cells. *Human Exp Toxicol.* 2020; 40(1):25-34. doi: <https://doi.org/10.1177/0960327120943934>.
8. Zhou Y, Irshad H, Dye WW, Wu G, Tellez CS, Belinsky SA. Voltage and e-liquid composition affect nicotine deposition within the oral cavity and carbonyl formation. *Tob Control.* 2021; 30(5):485-91. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-055619>.
9. Ebersole J, Samburova V, Son Y, Cappelli D, Demopoulos C, Capurro A, et al. Harmful chemicals emitted from electronic cigarettes and potential deleterious effects in the oral cavity. *Tob Induc Dis.* 2020; 18:41. doi: <https://doi.org/10.18332/tid/116988>.
10. Szumilas P, Wilk A, Szumilas K, Karakiewicz B. The effects of e-cigarette aerosol on oral cavity cells and tissues: a narrative review. *Toxics.* 2022; 10(2):74. doi: <https://doi.org/10.3390/toxics10020074>.
11. Whittemore W & Knalf K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005; 52(5): 546-53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.
12. Kurtuluş Ş, Can R. Use of e-Cigarettes and tobacco products among youth in Turkey. *The Eurasian J Med.* 2022; 54(2):127-32. doi: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.20168>.
13. Lewek P, Woźniak B, Maludzińska P, Smigielski J, Kardas P. E-cigarette use and its predictors: results from an online cross-sectional survey in Poland. *Tob Induc Dis.* 2019; 17: 79. doi: <https://doi.org/10.18332/tid/113093>.
14. 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; 370(2):343-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.06.036>.
15. Manyanga J, Ganapathy V, Bouharati C, Mehta T, Sadhasivam B, Acharya P, et al. Electronic cigarette aerosols alter the expression of cisplatin transporters and increase drug resistance in oral cancer cells. *Sci Rep.* 2021; 19;11(1):1821. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81148-0>.
16. Sundar IK, Javed F, Romanos GE, Rahman I. E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts. *Oncotarget.* 2016; 7(47):77196-204. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12857>.
17. Alhajj MN, Al-Maweri SA, Folayan MO, Halboub E, Khader Y, Omar R, et al. Oral health practices and self-reported adverse effects of E-cigarette use among dental students in 11 countries: an online survey. *BMC Oral Health.* 2022; 22(1):18. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02053-0>.
18. ALHarthi SS, BinShabaib M, Akram Z, Rahman I, Romanos GE, Javed F. Impact of cigarette smoking and vaping on the outcome of full-mouth ultrasonic scaling among patients with gingival inflammation: a prospective study. *Clin Oral Investig.* 2018; 23(6):2751-8. doi: <https://doi.org/10.1007>

s00784-018-2725-2.

19. Farsalinos K, Lagoumintzis G. Toxicity classification of e-cigarette flavouring compounds based on European Union regulation: analysis of findings from a recent study. *Harm Reduct J*. 2019; 16(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s12954-019-0318-2>.
20. Hamad SH, Brinkman MC, Tsai Y-H, Mellouk N, Cross K, Jaspers I, et al. Pilot study to detect genes involved in DNA damage and cancer in humans: potential biomarkers of exposure to e-cigarette aerosols. *Genes*. 2021; 12(3):448. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12030448>.
21. Ji EH, Sun B, Zhao T, Shu S, Chang CH, Messadi D, et al. Characterization of electronic cigarette aerosol and its induction of oxidative stress response in oral keratinocytes. *PLOS ONE*. 2016; 11(5): e0154447. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169380>.
22. Beklen A, Uckan D. Electronic cigarette liquid substances propylene glycol and vegetable glycerin induce an inflammatory response in gingival epithelial cells. *Hum Exp Toxicol*. 2021. 40(1):25-34. doi: <https://doi.org/10.1177/0960327120943934>
23. Karaaslan F, Dikilitaş A, Yiğit U. The effects of vaping electronic cigarettes on periodontitis. *Aust Dent J*. 2020; 65(2):143-9. doi: <https://doi.org/10.1111/adj.12747>.
24. Zhou Y, Irshad H, Dye WW, Wu G, Tellez CS, Belinsky SA. Voltage and e-liquid composition affect nicotine deposition within the oral cavity and carbonyl formation. *Tob Control*. 2020. 30(5):485-91. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-055619>.
25. Tsai KYF, Budge KMH, Lepre AP, Rhee MS, Ajdaharian J, Geiler J, Epperson DG, Astle KJ, Winden DR, Arroyo JA, Reynold PR. Cell invasion, RAGE expression, and inflammation in oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells exposed to e-cigarette flavoring. *Clin Exp Dental Res*. 2020. 6(6): 618-25. doi: <https://doi.org/10.1002/cre2.314>.

Recebido: 31.03.2023

Aceito: 18.04.2023