

OS PROBLEMAS CARDIOVASCULARES E PULMONARES LIGADOS AO CIGARRO ELETRÔNICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

THE CARDIOVASCULAR AND PULMONARY PROBLEMS CONNECTED TO THE ELECTRONIC CIGARETTE: A LITERATURE REVIEW

Eva Cristina Fernandes dos Santos

Luana Guimarães da Silva

Resumo: Cigarro eletrônico é um dispositivo de vaporização conhecido como Vape que conta com um sistema de liberação de nicotina utilizado para o tabagismo. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão literária sobre os riscos de saúde cardiovasculares e pulmonares ocasionados pelo uso destes cigarros, utilizando artigos científicos obtidos nas bases de dados PUBMED e SCIELO. De acordo com os estudos, o uso do cigarro eletrônico tem se popularizado entre os jovens e aumentado sua prevalência entre adultos que desejam parar de fumar. A praticidade, publicidade, sabor e por serem menos nocivos à saúde que os cigarros convencionais, são fatores que favorecem o público fumante ou de pessoas abertas a experimentação mais suscetíveis a utilizar estes produtos. Cigarros eletrônicos são altamente viciantes igual aos tradicionais e causam problemas de saúde mesmo em uso agudo e são potencialmente cancerígenos. Formaldeído, níquel, acetaldeído e nitrosaminas são as principais substâncias carcinogêneas do aparelho. A nicotina, acroleína, formaldeído, propileno glicol, cromo e níquel são os principais responsáveis pelos problemas cardiopulmonares. Cabe ressaltar que há poucas pesquisas relacionadas a segurança do uso destes dispositivos há um longo prazo, tornando o abuso destes produtos preocupante.

Palavras chaves: Cigarro eletrônico, problemas cardiovasculares, problemas pulmonares, Vape

Abstract: Electronic cigarette is a vaporization device known as Vape that has a nicotine release system used for smoking. The present study aimed to carry out a literary review of the cardiovascular and pulmonary health risks caused by the use of these cigarettes, using scientific articles obtained from the PUBMED and SCIELO databases. According to studies, the use of electronic cigarettes has become popular among young people and its prevalence among adults who wish to quit smoking has increased. Practicality, advertising, taste and because they are less harmful to health than conventional

cigarettes, are factors that favor the smokers or people open to experimentation more susceptible to using these products. Electronic cigarettes are highly addictive like traditional cigarettes and cause health problems even in acute use and are potentially cancerous. Formaldehyde, nickel, acetaldehyde and nitrosamines are the main carcinogenic substances in the device. Nicotine, acrolein, formaldehyde, propylene glycol, chromium and nickel are the main responsible for cardiopulmonary problems. It should be noted that there is little research related to the safety of using these devices for a long term, making the abuse of these products worrying.

Key words: Electronic cigarette, cardiovascular problems, lung problems, Vape

1 INTRODUÇÃO

O tabagismo é um dos hábitos mais preocupantes que prejudica a saúde do ser humano, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é uma das principais causas de doenças e mortes evitáveis. Diminuir o número de fumantes é um grande desafio, pois um dos fatores mais importantes que dificultam cessar o tabagismo é a dependência da nicotina. O número de tabagistas diminuiu nos últimos anos principalmente aqueles considerados crônicos devido a estratégias adotadas como proibições de fumar em locais públicos, imagens dissuasivas em suas embalagens e impostos mais caros em produtos de fumo com o objetivo de forma incisiva e detalhada informar aos consumidores os riscos relacionados ao hábito de fumar. (ZOCCAI et al., 2020). Atualmente muitos tabagistas procuram meios para abandonar o hábito de fumar, nesse mesmo intuito, o chinês Hon Link em 2003 inventou o cigarro eletrônico (ZOCCAI et al., 2020).

O uso dos cigarros eletrônicos ou E-Cigs como são conhecidos, tem aumentado gradativamente a cada ano junto com o aumento publicitário destes produtos (MARYNAK et.al; 2016). Certas marcas divulgam o produto como uma alternativa para quem busca diminuir ou largar o abuso de cigarros tradicionais. (BERG et al., 2014) Porém alguns estudos demonstram que utilizar cigarros eletrônicos pode ser uma medida eficaz em fumantes crônicos que desejam largar o hábito de fumar cigarros convencionais. Entretanto, fumantes ocasionais ou não fumantes devem ser desencorajados. (BLAIR et al.; 2014)

Os cigarros eletrônicos são dispositivos que conta com um sistema de liberação de nicotina, um líquido aerossolizado no qual será inalado, um aquecedor elétrico e bateria. A nicotina está dissolvida em um líquido (juicer como é conhecido) onde pode se apresentar em várias concentrações e contém essências de sabores variáveis. (ZOCCAI et al., 2020).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão de regulamentação sanitária, por meio da RDC nº 46 de 28 de agosto de 2009 proíbe a comercialização, importação e propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar. Recentemente criados, existem muitos movimentos da indústria do tabaco com apoio da mídia com o objetivo de convencer as autoridades sanitárias brasileiras a liberar a produção e comercialização destes dispositivos eletrônicos. Em contrapartida a estes movimentos, a ANVISA também recebe apoio de órgãos da saúde em sentido de manter esta proibição, em razão da preocupação dos efeitos que esses produtos podem causar a saúde pública. (ANVISA., 2018).

Mesmo com a proibição de produção e comercialização é cada vez mais comum observar pessoas utilizando cigarros eletrônicos, seja em casa, festas ou nas ruas. A abertura para algum dia experimentar cigarros é alta entre a população jovem adulta, tanto para a parcela de pessoas que nunca utilizaram nenhum produto à base de tabaco quanto aos que já fizeram uso. Os cigarros eletrônicos por obterem sabores agradáveis, em sua maioria, faz com que, pessoas com abertura à experimentação de cigarros se sintam mais à vontade a usar estes produtos tornando este ato com alto potencial de se tornar um hábito. (BLAIR et al., 2014).

Mesmo que o cigarro eletrônico apresente um menor potencial de risco comparado ao cigarro tradicional, ainda são de extrema preocupação no quesito problemas de saúde pública, principalmente por favorecer o aparecimento de doenças como câncer, problemas respiratórios e cardiovasculares. (LERNER et al., 2015). Os principais carcinógenos encontrados nos vapores do cigarro eletrônico são formaldeído, níquel, acetaldeído e nitrosaminas específicas do tabaco.

Além disso, o propileno glicol e a glicerina são os principais componentes do e-líquido no cartucho. A inalação prolongada pode afetar o sistema nervoso central, além de ser altamente viciante, entre outros efeitos, a nicotina também está associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, atraso no desenvolvimento fetal, aumento do risco de aborto espontâneo, aumento do risco de parto prematuro e alterações do desenvolvimento cerebral em jovens e adolescente. (HESS et al 2017).

Diante disso, este artigo tem como propósito revisar a literatura já publicada sobre o uso aberto de e-cigarros por jovens e adultos e os problemas de saúde provocados, principalmente nos sistemas cardiovasculares e pulmonares gerados pelas consequências deste mau hábito.

2 METODOLOGIA

O trabalho realizado segue o princípio da pesquisa exploratória, por meio de pesquisa bibliográfica, realizando uma revisão integrativa da literatura e é desenvolvido a partir do material composto pelos artigos científicos descritos. Foram utilizados 53 artigos, usando as palavras chaves: sistemas de liberação de nicotina, cigarro eletrônico, e-Cig, -Cigarro, e-Cigs, electronic nicotine delivery systems, E-cigarettes, vaping, uso de cigarro eletrônico, uso de e-cigs, vapor de cigarro.

Artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados Scielo, PUBMED, publicados nos últimos 10 anos (2010 a 2020), disponíveis online em texto completo, nos idiomas inglês e português.

Para a seleção das fontes foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordassem Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina. Foram excluídas aquelas que não atenderam a temática, e ano de publicação.

3 DISCUSSÃO

3.1 E-CIGARROS

Os cigarros eletrônicos, também conhecidos como canetas Vape, charutos eletrônicos ou dispositivos de vaporização, são sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, que geram uma mistura

de aerossol contendo líquidos aromatizados e nicotina que é inalada pelo usuário. (GRANA, et al., 2014) A extensa diversidade de e-cigarros surge das várias concentrações de nicotina presentes nos e-líquidos, volumes diversos de e-líquidos por produto, diferentes compostos transportadores, aditivos, sabores e voltagem da bateria. Independentemente do design exato, cada dispositivo de cigarro eletrônico tem um sistema de funcionamento comum, que é composto por uma bateria de lítio recarregável, câmara de vaporização e um cartucho (GRANA, et al., 2014).

Os cigarros eletrônicos são geralmente compostos de cartucho de nicotina (recipiente de e-líquido), câmara de vaporização, uma bobina de aquecimento (aquece o e-líquido) seguido por um atomizador (gerador de e-vapor), bateria recarregável e controlador de voltagem (que ajustará a quantidade de nicotina fornecida durante a vaporização), micro compressor e indicador LED - não presente em todos os tipos - para ativar a bateria e imitar visualmente o cigarro convencional, respectivamente.

ESTRUTURA DO CIGARRO ELETRÔNICO

Existem vários modelos disponíveis no mercado, mas, de modo geral, a estrutura básica dos cigarros eletrônicos é composta de:



Figura 1: Estrutura do cigarro eletrônico.

Em conjunto, há diversidade nos designs de cigarros eletrônicos, o que afeta os níveis de ingredientes que são entregues ao usuário e ao meio ambiente (incluindo os não usuários). Essa variabilidade também complica nossa capacidade de avaliar as consequências dos cigarros eletrônicos para a saúde.

Os efeitos de longo prazo dos cigarros eletrônicos na saúde ainda não foram documentados em humanos; no entanto, os efeitos negativos de curto prazo foram sugeridos por vários estudos. Esses estudos focaram principalmente o perfil citotóxico dos cigarros eletrônicos e seus efeitos no trato respiratório, sistema nervoso central, sistema imunológico e alguns outros. (HESS et al 2017)

A maioria dos efeitos sobre a saúde relatados estão centrados no trato pulmonar. Estudos clínicos e em animais mostraram que os vapores / cigarros eletrônicos (ativos ou passivos) podem causar irritação do trato respiratório superior e inferior, além de induzir broncoespasmo e tosse os últimos efeitos podem ser atribuídos a uma cadeia de reações inflamatórias por meio do estresse oxidativo. (LERNER et al., 2015).

Quadro 1: Efeitos potenciais dos cigarros eletrônicos em sistemas biológicos

Sistema	Efeitos dos cigarros eletrônicos
Sistema pulmonar	Irritação do trato respiratório superior e inferior Bronquite, tosse e enfisema
Sistema imunológico	Indução de inflamação Reduz a eficiência imunológica
Sistema nervoso central	Mudanças comportamentais Comprometimento da memória Tremor e espasmos musculares
Diversos	Irritação ocular Dermatite de contato e queimaduras Náuseas e vômitos Irritação da garganta e boca

(LERNER et al., 2015)

Quanto aos efeitos em outros sistemas, os cigarros eletrônicos também reduzem a eficiência do sistema imunológico, conforme refletido no aumento da suscetibilidade à infecção por influenza A e Streptococcus pneumonia (SUSSAN et al., 2015). Quanto ao sistema nervoso central, os cigarros eletrônicos podem alterar as funções cerebrais, afetando o humor, as habilidades de aprendizado, a memória, podendo até induzir à dependência da nicotina. (YAMADA et al., 2010)

A carcinogenicidade, principalmente manifestada nos pulmões, boca e garganta, é outro aspecto importante do perfil de saúde negativo do cigarro eletrônico, isso pode estar ligado a nitrosaminas, propileno glicol (o principal transportador em e-líquidos) e até mesmo alguns agentes aromatizantes (HESS et al 2017). Outros efeitos adversos incluem náuseas, vômitos e dermatite de contato, bem como irritação nos olhos, boca e garganta. (CALLAHAN-LYON, 2014)

3.2 PROBLEMAS CARDIOVASCULARES

O tabagismo é responsável por até 30% das mortes relacionadas a doenças cardíacas no mundo (CDC, 2014). Esse é o fator de risco mais evitável relacionado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

O número de usuários de cigarros eletrônicos aumentou significativamente devido à percepção de que eles servem como um substituto mais saudável ao consumo de tabaco com o mínimo ou nenhum dano, a falta de regulamentações de uso e a natureza atraente desses dispositivos, entre outros motivos (PORCHET et al., 2015). Consequentemente, os cigarros eletrônicos se tornaram os produtos para fumar mais comumente usados, especialmente entre os jovens. Com base nessas considerações, fica claro que há muitas perguntas sem respostas sobre a segurança geral, eficácia da redução de danos e o impacto de longo prazo desses dispositivos na saúde (COREY et al., 2015).

Além de seus potenciais efeitos negativos para a saúde dos usuários, há cada vez mais evidências de que os cigarros eletrônicos emitem níveis consideráveis de tóxicos, como nicotina, compostos orgânicos voláteis e carbonilas (SCHEFFLER et al., 2014). Assim, eles possuem um dano potencial para os não usuários por meio de exposição de segunda ou terceira mão. Esse é especialmente o caso de populações vulneráveis, como crianças, idosos, gestantes e pessoas com histórico de doenças cardiovasculares. A abertura para fumar junto a sabores agradáveis e marketing dos cigarros eletrônicos são fatores preocupantes para a saúde pública, pois como relatado, poucos estudos evidenciam problemas relacionados ao uso crônico de e-cigs. Em contrapartida, várias toxicidades pulmonares e cardiovasculares são evidenciadas com a utilização aguda destes produtos levantando um debate sobre a segurança do hábito de fumar cigarros eletrônicos. Embora a toxicidade de e-cigs comparado ao cigarro convencional seja potencialmente menor, os cigarros eletrônicos não são livres de emissões (como alguns acreditam) e, de fato, emitem vários produtos químicos nocivos e tóxicos.

Os produtos químicos emitidos pelos cigarros eletrônicos atingem níveis comparáveis à fumaça do tabaco, e esses níveis variam dependendo de vários fatores, incluindo tipos de dispositivos, e-líquido e vaporização. Portanto, pesquisas futuras devem estabelecer, em condições da vida real, não apenas os efeitos negativos de curto prazo do uso do cigarro eletrônico, mas também efeitos a longo prazo, tanto nos usuários (ativos) quanto não usuários (passivos), e fornecer percepções mecanicistas em relação a esses efeitos. Estes devem, por sua vez, orientar e moldar a política para um maior controle de vaporização baseado em evidências.

Portanto, é fundamental estabelecer os efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde de curto e longo prazo, tanto para usuários crônicos quanto para não usuários casuais, especialmente devido à

dados os estudos limitados nesta área e vários estudos sugerirem que o uso de cigarro eletrônico de forma aguda e negativa (aumenta) afetou os sinais vitais, como frequência cardíaca e pressão arterial (NIDES et al., 2014). A noção de que os cigarros eletrônicos podem impactar negativamente o sistema cardiovascular deve revelar novos caminhos de pesquisas focados em estabelecer e compreender a segurança do uso do cigarro eletrônico na saúde humana (KAISAR et al., 2016).

Também foi verificado que a disfunção das células endoteliais e o estresse oxidativo, que desempenham papéis importantes na patogênese das doenças cardiovasculares, estão associados aos cigarros eletrônicos, mesmo de uso único, mas o efeito foi menos pronunciado em comparação com o tabagismo (CARNEVALE et al., 2016). Por outro lado, em relação ao tabagismo, o uso de e-cigs causou um aumento comparável e rápido no número de células progenitoras endoteliais circulantes, o que poderia ser atribuído à disfunção endotelial aguda ou lesão vascular. As plaquetas são peças-chave no desenvolvimento de doenças cardiovasculares especialmente trombose e aterosclerose (ANTONIEWICZ et al., 2016).

Embora alguns estudos apoiem e promovam a ideia de que os cigarros eletrônicos podem ser uma alternativa mais segura ao tabaco, é importante considerar e abordar a segurança pública desses dispositivos para não usuários que estão nas proximidades e estariam sujeitos a vapores e exposição de segunda mão. Estudos subsequentes forneceram evidências substanciais de que os cigarros eletrônicos não são um dispositivo livre de emissões; em vez disso, eles afetam negativamente a qualidade do ar interno. Especificamente, descobriu-se que a vaporização do cigarro eletrônico libera vários componentes potencialmente nocivos. (SCHRIPP et al., 2013).

Há vários constituintes tóxicos nos cigarros eletrônicos, dentro dos e-líquidos e e-vapores que são uma fonte de um grande número desses produtos químicos, afetando vários sistemas biológicos (YAN XS et al., 2015).

Quadro 2: Produtos químicos emitidos nos vapores do cigarro eletrônico e seus potenciais efeitos à saúde

	Químico	Faixa de concentração detectada	Sistema biológico afetado
	Nicotina	ND a 36,6 mg / mL	Promotor de tumor de pulmão Dependência Carcinógeno gastrointestinal Aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca
Aldeídos	Acetaldeído	0,11 a 2,94 µg / 15baforadas	Carcinógeno Agravamento de lesão

			hepática induzida por álcool
	Acroleína	0,044 a 6,74 µg / 15baforadas	Irritação ocular Irritação respiratória Irritação gastrointestinal
	Formaldeído	0,2 a 27,1 µg / 15baforadas	Carcinógeno Bronquite, pneumonia e aumento do risco de asma em crianças Irritante ocular, nasale da garganta
	o - Metil benzaldeído	ND para 7,1 µg / 15 baforadas	Desconhecido
	Acetona	ND para 91,2	Desconforto gástrico Fraqueza das extremidades e dor de cabeça Irritação ocular
Compostos orgânicos voláteis	Propileno glicol	0 a 82,875 mg / 15 baforadas	Irritação da garganta e das vias respiratórias. Carcinógeno Sofrimento gástrico Aumenta o risco de asma em crianças Irritação ocular
	Glicerina	75 a 225 µg / 15 baforadas	Pneumonia lipoide Irritante ocular, dérmico e pulmonar
	Tolueno	<0,63 µg / 15 baforadas	Dano CNS Dano renal
Nitrosaminas	NNN	0,8 a 4,3 ng / cigarro eletrônico	Carcinógeno
	NNK	1,1 a 28,3 ng / cigarro eletrônico	Carcinógeno
Metais	Cromo	ND para 0,0105 µg / 15 baforadas	Irritação e inflamação pulmonar, atrofia e ulcerações da mucosa nasal Atrofia da mucosa nasal, redução da fertilidade e reprodução
	Níquel	0,0075 a 0,29 µg / 15 baforadas	Carcinógeno CNS e dano pulmonar Toxicidade renal e hepática

ND indica não detectado (MARSOT, A et al., 2016)

Os níveis de alguns desses tóxicos em aerossóis de cigarros eletrônicos são considerados mais baixos do que na fumaça do tabaco. Por exemplo, vários estudos mostraram que o uso do cigarro eletrônico resulta em níveis mais baixos de compostos orgânicos voláteis em comparação com o

cigarro combustível (MARCO et al., 2015). Notavelmente, os níveis de produtos químicos do cigarro eletrônico parecem variar entre os estudos, atribuídos à ampla gama de produtos no mercado e diferentes concentrações de nicotina. No entanto, a maioria dos estudos apoia a presença de compostos de carbonila, nicotina e partículas em líquidos e ou vapores de cigarro eletrônico. (MARSOT, A et al., 2016) (Quadro 2)

A nicotina, que é o principal constituinte da maioria dos produtos para fumar, é considerada um alcaloide forte que pode ser absorvido por várias vias: mucosa oral, pulmões, pele ou intestino. Após a absorção, a nicotina é metabolizada pelo fígado (SOBKOWIAK et al., 2013). A maioria dos e-líquidos contém nicotina em concentrações que variam entre 0 e 36,6 mg / mL. Curiosamente, foi relatado que várias marcas de cigarros eletrônicos rotularam incorretamente a concentração de nicotina e, de fato, algumas das marcas “livres de nicotina” aparentemente contêm alguma quantidade da mesma (BUETTNER-SCHMIDTK et al., 2016). Como esperado, líquidos eletrônicos com concentrações mais altas de nicotina fornecem mais nicotina do que aqueles com concentrações mais baixas (RAMÔA et al., 2016).

A administração de nicotina ao corpo humano é afetada por outros fatores, como o tipo de dispositivo usado. (BROWN et al., 2014) Assim, estudos sobre cigarros eletrônicos de primeira geração relataram a liberação de baixas concentrações de nicotina na corrente sanguínea, (BULLEN et al., 2010) ao contrário dos dispositivos de última geração (equipados com uma bateria de alta capacidade). (FARSALINOS KE, et.al 2014) Para esse fim, Farsalinos et al mostraram um aumento de 35% a 72% na liberação de nicotina com as novas gerações de cigarros eletrônicos, em relação aos dispositivos de primeira geração. (FARSALINOS et al., 2014)

Além disso, embora os estudos tenham mostrado que os cigarros convencionais resultam em níveis de nicotina plasmática mais rápidos e 60% a 80% maiores, a vaporização de cigarros eletrônicos ainda pode resultar em níveis comparáveis especialmente com fumantes experientes que podem ajustar o tempo da vaporização (EISSEBERG et al., 2010). No entanto, os usuários de cigarros eletrônicos demoram mais para atingir esses níveis. (VANSICKEL et al., 2013) Consistente com sua captação sistêmica, níveis comparáveis de saliva e plasma foram relatados para nicotina, que é considerada um dos principais metabólitos e um marcador de nicotina, tanto em usuários de cigarros eletrônicos quanto em fumantes convencionais (FLOURIS et al., 2013). Coletivamente, esses estudos apoiam a noção de que o uso do cigarro eletrônico resulta no aumento da distribuição de nicotina ao corpo humano.

Estudos com cigarros convencionais mostraram que a nicotina aumenta o risco de doenças cardiovasculares em fumantes, incluindo o desenvolvimento de doença coronariana aguda, elevação da pressão arterial e insuficiência cardíaca. Assim, parece que os efeitos cardiovasculares da nicotina dependem da dose administrada e de sua cinética de distribuição (PAYNE et al., 2016). Dado que a

farmacocinética da entrega de nicotina ao corpo humano por e-vaping parece ser diferente do tabagismo, tanto na magnitude quanto na velocidade em que os níveis máximos são atingidos, é essencial avaliar se a nicotina “e-vaped” foi um efeito no sistema cardiovascular (BENOWITZ et al., 2009).

3.3 EFEITOS DA NICOTINA

A nicotina está dissolvida em um líquido (juicer como é conhecido) que é composto por 4 substâncias, sendo elas: propileno glicol, nicotina, essência e a glicerina. A glicerina é responsável por dar origem ao vapor. A essência que normalmente apresenta uma variedade de sabores de frutas, sendo transportada em cartuchos consumíveis tendo uma variedade de níveis de nicotina para escolher e podem ser ajustadas de diferentes formas de acordo com as necessidades do utilizador. (LERNER et al., 2015) Essa variedade de concentração de nicotina, é o que faz do cigarro eletrônico uma válvula de escape para o fumo, pois o usuário pode ir baixando o nível de nicotina até chegar a 0 como uma forma de desmame. O dispositivo de aquecimento aumentará a temperatura do líquido, vaporizando a solução no cartucho e o usuário inala para os pulmões pela boca (ZOCCAI et al., 2020).

Infelizmente, os estudos sobre os efeitos da nicotina do cigarro eletrônico são limitados e controversos. Um estudo de D’Ruiz et al indicou uma elevação da frequência cardíaca após o uso de cigarros eletrônicos, que se correlacionou com a elevação dos níveis plasmáticos de nicotina. Isso é consistente com os achados de que tanto a frequência cardíaca quanto a nicotina plasmática aumentaram após 5 minutos da primeira tragada e ao longo de 1 hora do período improvisado em usuários de cigarros eletrônicos (YAN XS et al., 2015).

Um estudo separado não encontrou alterações na frequência cardíaca em usuários de cigarros eletrônicos, e nenhum aumento nos níveis plasmáticos de nicotina foi observado (VANSICKELAR et al., 2010). No entanto, esses estudos de "culpa por associação" não fornecem uma relação direta de causa e efeito entre a concentração de nicotina e a hemodinâmica humana. Essa noção parece ser consistente com um estudo, que indicou que a atividade aumentada das plaquetas humanas após a exposição aos extratos de vapor-e era independente da nicotina (HOM et al., 2016). É claro que uma investigação mais aprofundada é necessária para abordar e compreender melhor os efeitos de curto e longo prazo da nicotina fornecida por cigarros eletrônicos no sistema cardiovascular.

As preocupações adicionais relacionadas aos cigarros eletrônicos incluem a dependência e toxicidade da nicotina, uma vez que as concentrações de nicotina encontradas no plasma de fumantes de cigarros eletrônicos são altas o suficiente para produzir e manter a dependência da nicotina, especialmente na juventude. Isso pode explicar por que muitos adolescentes começam a fumar na idade adulta ou não conseguem abandonar a fumaça facilmente (SURGEONGENERAL. 2016).

Além da nicotina, os cigarros eletrônicos emitem outros constituintes potencialmente prejudiciais, como carbonilas; isso inclui aldeídos, como formaldeído, acetaldeído e acroleína, (HUTZLER et al., 2014) que resultam da degradação térmica de propilenoglicol e glicerol (solventes mais comumente usados em e-líquidos) (WANG et al., 2017). Como foi o caso da nicotina, as gerações mais recentes de cigarros eletrônicos resultam em níveis de carbonilas comparáveis em relação aos cigarros dependentes de voltagem (GEISS et al., 2016), a este respeito, enquanto alguns estudos mostraram que os níveis de aldeídos aumentaram significativamente sob alta voltagem, ou condições de "sopro seco", (KOSMIDER et al., 2014) estudos recentes confirmaram sua presença mesmo em condições normais de baforada (BHATNAGAR et al., 2016).

Curiosamente, os níveis do metabólito da acroleína, foram encontrados elevados em amostras de urina obtidas de fumantes de cigarros eletrônicos em comparação com não fumantes, confirmando sua entrega sistêmica ao corpo humano. (HECHT et al., 2015) Por outro lado, os níveis de 3-HPMA foram reduzidos em 83% quando os fumantes de tabaco mudaram para e-cigarros e foram semelhantes aos níveis observados naqueles que pararam de fumar. (O'CONNELL et al., 2016)

Além de seus efeitos citotóxicos, estudos em animais sugerem que os aldeídos exercem vários efeitos cardiovasculares negativos, como alteração na frequência cardíaca por uma atividade nervosa simpática, e também alteração na pressão arterial e a contratilidade cardíaca devido a exposição ao formaldeído. (ZHANG et al., 2013) Dados os estudos clínicos limitados que avaliam os efeitos dos aldeídos do cigarro eletrônico no sistema cardiovascular humano, confiaremos e extrapolaremos as evidências de fontes não relacionadas ao cigarro eletrônico. A inalação sub aguda e crônica de formaldeído foi associada ao estresse oxidativo cardíaco e, conseqüentemente, danos às células cardíacas.

Com relação às plaquetas, foi demonstrado que a contagem total de plaquetas aumentou significativamente em camundongos expostos ao gás formaldeído. (ZHANG et al., 2013) esse efeito deve ser considerado no contexto da importância das plaquetas na hemostasia e seu papel nos distúrbios trombóticos. Quanto ao acetaldeído, foram relatados níveis elevados de pressão arterial e frequência cardíaca em animais após inalação de doses variáveis, o que pode ser atribuído ao seu efeito simpaticomimético. (ZHANG et al., 2013)

Vale ressaltar que as concentrações de formaldeído e acetaldeído usadas nesses estudos são comparáveis aos níveis gerados pelos cigarros eletrônicos. A exposição do fumo e de outras fontes à acroleína, a outra carbonila, está associada a uma ampla gama de toxicidade cardiovascular (HENNING et al., 2017).

Assim, a inalação de apenas 3 ppm de acroleína causou aumento da pressão arterial sistólica, diastólica e média em modelo animal (PEREZ et al., 2015). Além disso, o desequilíbrio autonômico mediado pela acroleína causou um aumento no risco de desenvolver arritmia em ratos (HAZARI et

al., 2011). Além disso, foi sugerido que a acroleína pode induzir diretamente disfunção miocárdica e cardiomiopatia. Quanto aos mecanismos de cardiotoxicidade induzida por acroleína, o que se segue é um pouco do que foi proposto até agora: a formação de aduto de acroleína-proteína miocárdica, indução de sinalização de estresse oxidativo, regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias e inibição de sinalização cardioprotetora.

Em consonância com os efeitos negativos na vasculatura, a acroleína pode resultar em lesão vascular por prejudicar a capacidade de reparo vascular, além de aumentar o risco de trombose e aterosclerose, possível resultado de disfunção endotelial, dislipidemia e ativação plaquetária, entre outros (WHEAT et al., 2011). Além disso, SITHU et al descobriram que a inalação de vapor de acroleína, gerado a partir de acroleína líquida ou fumaça de tabaco, resulta em um fenótipo pró trombótico em camundongos (SITHU SD et al., 2010).

A exposição aguda (5 ppm por 6 horas) ou subcrônica (1ppm por 6 horas / dia por 4 dias) à acroleína, independente de sua fonte, induziu ativação e agregação plaquetária. (SITHU et al., 2010) Foi observado também o aumento do aduto acroleína - proteína nas plaquetas, o que sugere sua liberação sistêmica e que exerce efeito direto sobre as plaquetas. (SITHU et al., 2010). Em apoio a essa noção, um estudo humano revelou uma correlação entre os níveis do metabólito da acroleína (isto é, 3-HPMA) e agregados de leucócitos plaquetários, além do risco aumentado de doenças cardiovasculares (DEJARNETT et al., 2014).

3.4 LESÕES PULMONARES OCASIONADAS POR CIGARROS ELETRÔNICOS

Apesar de não termos um estudo aprofundado sobre os possíveis danos causados pelos cigarros eletrônicos a longo prazo, temos alguns relatos sobre tosse, dor torácica, febre e dispneia. Porém em 30 de agosto de 2019 o Centro de Controle de Doenças do Estados Unidos (CDC), relatou um número expressivo de doenças respiratórias causadas pelo uso do cigarro eletrônico. (BELLO, 2020) O próprio CDC, propôs uma operação para caracterizar os casos confirmados ou possíveis casos de doenças pulmonares ligadas ao uso do cigarro eletrônico (SCHIER et al., 2019).

Os pacientes tinham idade média de 19 anos onde variavam de 16 a 35 anos de idade. Os sintomas eram febres, frequência cardíaca elevada, dispneia, tosse, dor torácica, dor pleurítica, e sintomas gastrointestinais como: náuseas, vômito, diarreia e dores abdominais (SCHIER et al., 2019).

Em relação ao uso de cigarro eletrônico nos 90 dias anteriores à doença, 61% dos pacientes usaram com nicotina. Com os tetrahydrocannabinóides (THC) foi utilizado por 80% deles e apenas com o THC por 37%. 44% dos pacientes misturaram nicotina e THC (SCHIER et al., 2019).

Os exames laboratoriais, 87% dos pacientes tinham leucocitose acima de 11.000/mm e 94% dos pacientes tinham neutrófilos acima de 80%. Hiponatremia e hipocalemia foram em 33% de 53

pacientes (SCHIER et al., 2019).

Um total de 94% dos pacientes foram internados durante 6 dias, em que podia variar de 1 a 25 dias, dos 94% internados tivemos óbito de 2%. Os pacientes foram tratados com antibióticos (para infecção do trato respiratório inferior), corticosteroides sistêmicos que foram administrados IV e VO, em 65% dos casos teve melhora (SCHIER et al., 2019).

Os padrões associados ao uso de cigarro eletrônico encontrados na radiologia foram: Pneumonia eosinofílica aguda, dano alveolar difuso, Pneumonia em organização criptogênica e pneumonia lipóide, pneumonite de hipersensibilidade, hemorragia alveolar difusa e pneumonia intersticial de células gigantes (HENRY, et al., 2019). Mas podem ocorrer outros tipos de malefícios, por conta da heterogeneidade da estrutura do cigarro eletrônico e das substâncias responsáveis pelo vapor que contem no mesmo, esses malefícios são: bronquiolite constritiva respiratória associada a doença intersticial, bronquiolite constritiva causada pelo aquecimento das substâncias contidas no juicer que produzem uma nova substância chamada diacetil, que já foi comprovada tóxica para os pulmões pela OMS (HENRY, et al., 2019).

O último relatório publicado pela CDC em janeiro de 2020, 2.668 pacientes foram diagnosticados com EVALI, com um total de 2% de óbitos (57 pessoas). 82% afirmaram fazer o uso do cigarro eletrônico com THC e 57% fizeram o uso com nicotina. 33% usavam exclusivamente THC e 14% com nicotina, 41% utilizava os dois, tanto nicotina quanto THC. (KRISHNASAMY et al., 2020)

Os pacientes que foram diagnosticados com EVALI que admitiram o uso do cigarro eletrônico sem o THC, eram na sua maioria mulheres, e com idade mais avançada, os sintomas eram mais brandos e a leucocitose era quase inexistente, do que os pacientes que fizeram o uso com THC. (GHINAI et al., 2019)

Em todas as amostras de BAL dos pacientes que estavam com EVALI, a vitamina E estava presente em todos eles. A vitamina E é utilizada como um espessante no produto de vaporização que contém THC, ela é uma substância pegajosa e de textura oleosa, e se tornou o maior suspeito que poderia ter causado os danos pulmonares, apesar de ela está presente em diversos alimentos, não tende nenhum dano dessa espécie relatado. (BELLO, 2020)

Alguns estudos mostram que o acetato de vitamina E, pode de alguma forma afetar a capacidade surfactante, ou seja, ela tem a capacidade de reduzir a tensão superficial nos alvéolos pulmonares. Outra suspeita, e que com o aquecimento da vitamina E, ela se torna outro composto químico prejudicial, o ceteno, que em altas concentrações tem o potencial irritante em contato com os pulmões. (BLOUNT et al., 2020) Outros estudos apontam que os isômeros da vitamina E, podem ter a capacidade regulatória sobre a proteína quinase C (PKCa) em células endoteliais respiratórias,

tendo a capacidade de regular o recrutamento de leucócitos, fazendo com que o paciente tenha uma inflamação crônica nas vias aéreas, e inflamação pulmonar. (LAL et al., 2019)

4 CONCLUSÃO

A abertura para fumar junto a sabores agradáveis e marketing dos cigarros eletrônicos são fatores preocupantes para a saúde pública, pois como relatado, poucos estudos evidenciam problemas relacionados ao uso crônico de e-cigs. Em contrapartida, várias toxicidades pulmonares e cardiovasculares são evidenciadas com a utilização aguda destes produtos levantando um debate sobre a segurança do hábito de fumar cigarros eletrônicos. Embora a toxicidade de e-cigs comparado ao cigarro convencional seja potencialmente menor, os cigarros eletrônicos não são livres de emissões (como alguns acreditam) e, de fato, emitem vários produtos químicos nocivos e tóxicos.

Os produtos químicos emitidos pelos cigarros eletrônicos atingem níveis comparáveis à fumaça do tabaco, e esses níveis variam dependendo de vários fatores, incluindo tipos de dispositivos, e-líquido e vaporização. Portanto, pesquisas futuras devem estabelecer, em condições da vida real, não apenas os efeitos negativos de curto prazo do uso do cigarro eletrônico, mas também efeitos a longo prazo, tanto nos usuários (ativos) quanto não usuários (passivos), e fornecer percepções mecanicistas em relação a esses efeitos. Estes devem, por sua vez, orientar e moldar a política para um maior controle de vaporização baseado em evidências. Em última análise, esperamos ressaltar a necessidade de prevenção da exposição a várias formas de vaporização, especialmente em populações vulneráveis como crianças e jovens.

REFERÊNCIAS

BERG, Carla et al. Attitudes toward e-cigarettes, reasons for initiating e-cigarette use, and changes in smoking behavior after initiation: a pilot longitudinal study of regular cigarette smokers. *Open J Prev Med.* 2014;4:789–800.

COREY, G. Catherine et al. Flavored tobacco product use among middle and high school students—United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:1066–1070.

SCHEFFLER, Stefanie et al. Evaluation of e-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:3915–3925.

KAISAR, Mohammad Abul et al. A decade of e-cigarettes: limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology*. 2016;365:67–75.

HESS, Catherine Ann et al. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. *Environ Res*. 2017;152:221–225.

LERNER, A. Chad et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One*. 2015;10:e0116732.

SUSSAN, E. Thomas et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One*. 2015;10:e0116861.

YAMADA, et al. Preadolescent tobacco smoke exposure leads to acute nicotine dependence but does not affect the rewarding effects of nicotine or nicotine withdrawal in adulthood in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;95:401–409.

CALLAHAN-LYON, Priscilla. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control*. 2014;23:ii36–ii40.

PATEL, et al. Reasons for current e-cigarette use among U.S. adults. *Prev Med*. 2016;93:14–20.

NIDES, et al. Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system. *Am J Health Behav*. 2014;38:265–274.

CARNEVALE, et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest*. 2016;150:606–612.

ANTONIEWICZ, et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis*. 2016;255:179–185.

SCHRIPP, Tobias et al. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air*. 2013;23:25–31.

YAN, X. et al. Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;71:24–34.

MARCO, et al. A rapid method for the chromatographic analysis of volatile organic compounds in exhaled breath of tobacco cigarette and electronic cigarette smokers. *J Chromatogr A*. 2015;1410:51–59.

MARSOT, et al. Nicotine and cotinine levels with electronic cigarette: a review. *Int J Toxicol*. 2016;35:179–185.

SOBKOWIAK ROBERT, et al. [Absorption, metabolism and excretion of nicotine in humans]. *Postepy Biochem*. 2013;59:33–44.

BUETTNER-SCHMIDT, et al. Electronic cigarette refill liquids: child-resistant packaging, nicotine content, and sales to minors. *J Pediatr Nurs*. 2016;31:373–379.

RAMÔA, et al. Electronic cigarette nicotine delivery can exceed that of combustible cigarettes: a preliminary report. *Tob Control*. 2016;25:e6–e9.

BROWN, J. et al. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control*. 2014;23(suppl 2):ii4–ii10.

BULLEN, C et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control*. 2010;19:98–103.

FARSALINOS, et al. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5:67–86.

EISSENBERG, et al. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control*. 2010;19:87–88.

VANSICKEL, et al. Electronic Cigarettes: Effective Nicotine Delivery After Acute Administration. *Nicotine & Tobacco Research*. 2013;15(1):267–270. doi:10.1093/ntr/ntr316.

BLOUNT BC, et al; para o Grupo de Trabalho do Laboratório de Resposta à Lesão Pulmonar. Acetato de vitamina E em fluido de lavagem broncoalveolar associado a EVALI. *N Engl J Med* 2020; 382 (8): 697-705. DOI: 10.1056 / NEJMoa1916433.

LAL A, et al. Acetato de vitamina E e lesão pulmonar associada a cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI): uma atualização. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.11.005>

HENRY TS, et al. Imagem de lesão pulmonar associada a vaporização. *N Engl J Med* 2019; 381 (15): 1486-7.

HENRY TS, et al. Imaging achado de lesão pulmonar associada a vaporização. *Am J Radiol* 2020; 214: 1-8.

BLOUNT BC, et al. Avaliação do fluido de lavagem broncoalveolar de pacientes em um surto de cigarro eletrônico ou Vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto - 10 estados, agosto-outubro de 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 1040-1.

KRISHNASAMY VP, et al. Atualização: Características de um surto nacional de cigarro eletrônico ou Vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto - Estados Unidos, agosto de 2019 a janeiro de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 90-4.

GHINAI I, et al. Características das pessoas que relatam o uso apenas de produtos que contêm nicotina entre os pacientes entrevistados com E-cigarro, ou Vaping, uso do produto - Lesão pulmonar associada - Illinois, agosto-dezembro de 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (3): 84-9. doi: 10.15585 / mmwr.mm6903e1.

COLEMAN, N. Blair et al. US Food and Drug Administration, Center for Tobacco Products, Office of Science, 10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, EUA. Telephone: 301-796-0374.

ZOCCAI, Giuseppe et al. Dipartimento di Scienze and Biotechnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza Università di Roma; e 2 Dipartimento di AngioCardioNeurologia, IRCCS NEUROMED.

MARYNAK, Kristy et al. Exposure to electronic cigarette advertising between middle and high school students - United States 2014–2016.

PORCHET HC, et al. Apparent tolerance to the acute effect of nicotine results in part from distribution kinetics. *J Clin Invest.* 1987;80:1466–1471.

FLOURIS AD, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol.* 2013;25:91–101.

PAYNE JD, et al. Electronic cigarette toxicity. *J Prim Care Community Health.* 2016;8:100–102.

HOM S, et al. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets.* 2016;27:694–702.

E-cigarette use among youth and young adults. A Report of the Surgeon General 2016.

HUTZLER C, et al. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol.* 2014;88:1295–1308.

WANG P, et al. A device-independent evaluation of carbonyl emissions from heated electronic cigarette solvents. *PLoS One.* 2017;12:e0169811.

GEISS O, et al. Correlation of volatile carbonyl yields emitted by e-cigarettes with the temperature of the heating coil and the perceived sensorial quality of the generated vapours. *Int J Hyg Environ Health.* 2016;219:268–277.

KOSMIDER L. et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res.* 2014;16:1319–1326.

BHATNAGAR A. et al. E-cigarettes and cardiovascular disease risk: evaluation of evidence, policy implications, and recommendations. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2016;10:24.

HECHT SS. et al. Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine Tob Res.* 2015;17:704–709.

O'CONNELL G. et al. Reductions in biomarkers of exposure (BoE) to harmful or potentially harmful constituents (HPHCs) following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Toxicol Mech Methods*. 2016;26:443–454.

ZHANG Y. et al. Bone marrow injury induced via oxidative stress in mice by inhalation exposure to formaldehyde. *PLoS One*. 2013;8:e74974.

HENNING RJ. et al. Acrolein can cause cardiovascular disease: a review. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17:227–236.

PEREZ CM. et al. Acrolein inhalation alters arterial blood gases and triggers carotid body-mediated cardiovascular responses in hypertensive rats. *Inhalation Toxicol*. 2015;27:54–63.

HAZARI MS. et al. TRPA1 and sympathetic activation contribute to increased risk of triggered cardiac arrhythmias in hypertensive rats exposed to diesel exhaust. *Environ Health Perspect*. 2011;119:951–957.

WHEAT LA, W. et al. Acrolein inhalation prevents vascular endothelial growth factor-induced mobilization of Flk-1+/Sca-1+ cells in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:1598–1606.

SITHU, S. et al. Exposure to acrolein by inhalation causes platelet activation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;248:100–110.

DEJARNETT, N. et al. Acrolein exposure is associated with increased cardiovascular disease risk. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000934 DOI: 10.1161/JAHA.114.000934.