

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS E O RISCO DE CARCINOGENESE PULMONAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ASSOCIATION BETWEEN THE USE OF ELECTRONIC CIGARETTES AND THE RISK OF LUNG CARCINOGENESIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS Y EL RIESGO DE CARCINOGENESIS PULMÓN: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA

Lucas Lucena de Lima¹
Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura²
Vitória Letícia Lima de Andrade³
Sarah Hemmyly Honorato Saraiva⁴
Luana Idalino da Silva⁵
Wostenildo Crispim Ramalho⁶

RESUMO: Esse estudo tem como objetivo analisar qual a associação entre o uso prolongado desses dispositivos e um aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias pulmonares. A pesquisa foi realizada a partir da identificação do tema e elaboração da questão de pesquisa, amostragem ou pesquisa da literatura, colheita de dados, análise crítica dos estudos incluídos, interpretação e discussão dos resultados e apresentação da revisão/síntese de conhecimento. A população do estudo foi composta por artigos indexados nas bases de dados Medical Publications (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Periódicos CAPES. Com efeito, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão e selecionou-se 20 artigos que atendiam aos objetivos da pesquisa. Nesse interím, os achados mais significativos incluíram indução de estresse oxidativo em células pulmonares, presença de substâncias químicas carcinogênicas e inflamação crônica das vias aéreas. Com efeito, o presente estudo revela que os cigarros eletrônicos podem desencadear estresse oxidativo, ativar vias pró-tumorais e induzir transições celulares, aumentando a tumorigenicidade e, conseqüentemente, a carcinogênese pulmonar. Esses achados ressaltam a necessidade de compreender os mecanismos subjacentes e os riscos associados ao uso desses dispositivos.

2276

Palavras-chave: Dispositivos de Vaporização. Nicotina. Saúde Pulmonar.

¹Discente, Centro Universitário de Patos (UNIFIP).

²Discente, Centro Universitário de Patos (UNIFIP).

³Discente, Centro Universitário de Patos (UNIFIP).

⁴Discente, Centro Universitário de Patos (UNIFIP).

⁵Mestrado, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

⁶Docente, Centro Universitário de Patos (UNIFIP).

ABSTRACT: This study aims to analyze the association between prolonged use of these devices and an increased risk of developing lung cancer. The research was carried out by identifying the topic and elaborating the research question, sampling or literature research, data collection, critical analysis of the included studies, interpretation and discussion of the results and presentation of the review/synthesis of knowledge. The study population was composed of articles indexed in the Medical Publications (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (VHL) and CAPES Periodicals databases. Indeed, inclusion and exclusion criteria were applied and 20 articles were selected that met the research objectives. In the meantime, the most significant findings included induction of oxidative stress in lung cells, the presence of carcinogenic chemicals and chronic airway inflammation. Indeed, the present study reveals that electronic cigarettes can trigger oxidative stress, activate pro-tumor pathways and induce cellular transitions, increasing tumorigenicity and, consequently, lung carcinogenesis. These findings highlight the need to understand the underlying mechanisms and risks associated with the use of these devices.

Keywords: Vaporization Devices. Nicotine. Lung Health.

RESUMEN: Este estudio tiene como objetivo analizar la asociación entre el uso prolongado de estos dispositivos y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. La investigación se llevó a cabo mediante la identificación del tema y la elaboración de la pregunta de investigación, muestreo o investigación de la literatura, recolección de datos, análisis crítico de los estudios incluidos, interpretación y discusión de los resultados y presentación de la revisión/síntesis del conocimiento. La población de estudio estuvo compuesta por artículos indexados en las bases de datos de Publicaciones Médicas (PubMed) y Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SciELO), Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Periódicos CAPES. De hecho, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión y se seleccionaron 20 artículos que cumplieron con los objetivos de la investigación. Mientras tanto, los hallazgos más significativos incluyeron la inducción de estrés oxidativo en las células pulmonares, la presencia de sustancias químicas cancerígenas y la inflamación crónica de las vías respiratorias. De hecho, el presente estudio revela que los cigarrillos electrónicos pueden desencadenar estrés oxidativo, activar vías protumorales e inducir transiciones celulares, aumentando la tumorigenicidad y, en consecuencia, la carcinogénesis pulmonar. Estos hallazgos resaltan la necesidad de comprender los mecanismos subyacentes y los riesgos asociados con el uso de estos dispositivos.

2277

Palabras clave: Dispositivos de vaporización. Nicotina. Salud pulmonar.

INTRODUÇÃO

Os Sistemas Eletrônicos de Administração de Nicotina (SEAN), são dispositivos eletrônicos que funcionam aquecendo uma solução líquida que contém nicotina, propilenoglicol, glicerol e aromatizantes, e proporcionam a experiência de fumar sem a queima do tabaco. Convencionalmente, os cigarros eletrônicos são utilizados como alternativa aos cigarros tradicionais ou como uma ferramenta para reduzir ou parar o consumo de tabaco, mesmo que sua eficácia na cessação do tabagismo seja baixa e não permite conclusões. Os riscos do uso do SEAN já são conhecidos pelas sérias ameaças para adolescentes e fetos, além de

umentar a exposição de não fumantes à nicotina e outras substâncias tóxicas e há evidências que indicam que possuem potencial viciante e causam danos à saúde semelhantes ao cigarro convencional, constituindo-se um tema emergente na agenda de saúde pública (INCA, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021A; BRASIL, 2023)

A indústria do tabaco vem promovendo a venda de novos produtos, incluindo cigarros eletrônicos e produtos de tabaco aquecido. A variedade de sabores atrativos, com cerca de 16 mil opções disponíveis, tem contribuído para a popularidade desses dispositivos, especialmente entre os jovens, que muitas vezes acreditam que são menos prejudiciais à saúde. Em relação à experimentação, a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) de 2019 revelou que, considerando os escolares de 13 a 17 anos, cerca de 22,5% dos meninos e 22,6% das meninas já experimentaram cigarro alguma vez na vida. Quanto aos cigarros eletrônicos, a experimentação também vem crescendo entre os jovens no Brasil, apesar da proibição da ANVISA desde 2009 (AMB, 2023).

Nesse contexto, a popularização do cigarro eletrônico ocorreu devido a vários fatores. A priori, existe a crença populacional de que os cigarros eletrônicos são menos prejudiciais à saúde do que os cigarros convencionais, devido à ausência de tabaco e à redução de substâncias tóxicas presentes na fumaça do tabaco. Além disso, as campanhas de marketing dos cigarros eletrônicos são frequentemente direcionadas a públicos mais jovens, utilizando uma variedade de sabores e designs modernos para atrair novos consumidores (VARGAS *et al.*, 2021).

Somado a isso, a facilidade de acesso, tanto em lojas físicas quanto *online*, também contribui para a popularização desses produtos e, também, é comum a associação da ideia de que os cigarros eletrônicos constituem ferramenta para ajudar na redução ou cessação do tabagismo, devido à possibilidade de controlar a quantidade de nicotina consumida, porém, segundo relatórios disponibilizados pelo INCA (2016), a diferença na taxa de cessação entre os usuários de cigarro eletrônico e aqueles que nunca o utilizaram não foi estatisticamente significativa. Ainda assim, o ato de vaporizar cigarros eletrônicos tornou-se uma prática social em muitos ambientes, o que também contribui para a sua popularização. No entanto, é importante ressaltar que há preocupações crescentes sobre os potenciais riscos à saúde associados ao uso de cigarros eletrônicos, especialmente entre os jovens e não fumantes (VARGAS *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, é válido ressaltar, a existência do Programa Nacional de controle do Tabagismo (PNCT). Trata-se de uma iniciativa do Ministério da Saúde do Brasil,

coordenada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), que segue um modelo lógico que integra ações educativas, de comunicação, de atenção à saúde, medidas legislativas e econômicas para prevenir a iniciação do tabagismo, promover a cessação do hábito de fumar, proteger a população da exposição à fumaça ambiental do tabaco e reduzir os danos individuais, sociais e ambientais causados pelo tabagismo (BRASIL, 2022).

Apesar dos avanços do Programa que impacta na redução do tabagismo conforme os dados do VIGITEL, ele ainda representa uma das principais causas de adoecimento e morte em todo o mundo. De acordo com estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2021), o tabagismo é responsável por aproximadamente 71% das mortes por câncer de pulmão, 42% das doenças respiratórias crônicas e cerca de 10% das doenças cardiovasculares. Estima-se que, se medidas eficazes de controle e cessação do tabagismo não forem adotadas, em torno de 8 milhões de mortes relacionadas ao tabaco ocorrerão em todo o mundo até o ano de 2030.

No Brasil, a frequência de fumantes no Brasil foi 9,3% em 2023 e observou-se uma redução quando comparado ao ano de 2016 (15,7%) e estabilidade quando analisado o período mais recente de 2018 a 2023. No que se refere ao uso de cigarros eletrônicos, a frequência de adultos que referiram o uso não variou significativamente no período entre 2019 e 2023, 2,3% e 2,1% respectivamente, mantendo-se relativamente estável (BRASIL, 2023).

Com isso, a deficiência de estudos a longo prazo sobre os efeitos à saúde do uso de cigarros eletrônicos também gera incerteza sobre os possíveis impactos negativos, como doenças respiratórias, cardiovasculares e no aumento de risco para o câncer de pulmão. Adicionalmente, as variações nas concentrações de nicotina nos diferentes tipos de cigarros eletrônicos representam um desafio, pois podem resultar em níveis imprevisíveis de exposição à substância (MENEZES *et al.*, 2023).

Portanto, torna-se crucial o desenvolvimento de pesquisas abrangentes e conclusivas sobre os efeitos do cigarro eletrônico na saúde. A análise de possíveis associações entre o uso desses dispositivos e o câncer de pulmão é fundamental para orientar medidas preventivas específicas e mitigar potenciais danos à saúde. Além disso, tais estudos podem subsidiar a elaboração de políticas públicas mais eficazes, incluindo regulamentações mais rigorosas relacionadas ao uso de cigarros eletrônicos. Dada a elevada mortalidade associada ao tabagismo, investir nessa área de pesquisa é de suma importância para proteger a saúde pública e reduzir o impacto das doenças pulmonares.

Além disso, ao se concentrar em uma questão contemporânea, a revisão integrativa pode catalisar o interesse de pesquisadores em explorar novas perspectivas do tema, fomentando uma investigação contínua e abrangente. Assim, sua relevância vai além do estudo individual, influenciando de forma positiva o cenário acadêmico ao expandir o conhecimento e estimular uma abordagem crítica e investigativa em relação às questões de saúde pública.

No contexto social, esse estudo é relevante, pois fornece informações essenciais para a conscientização pública sobre os potenciais riscos à saúde associados ao uso de cigarros eletrônicos. Ao analisar a possível ligação entre esses dispositivos e o câncer pulmonar, os resultados podem influenciar atitudes e comportamentos, impactando escolhas individuais em relação ao uso de cigarros eletrônicos.

Por fim, no âmbito da Medicina, o presente estudo torna-se essencial, pois oferece informações fundamentais para orientar decisões clínicas relacionadas ao uso de cigarros eletrônicos, promovendo práticas de medicina baseada em evidências, podendo contribuir para a segurança e o bem-estar dos pacientes.

MÉTODOS

O presente estudo configura-se como uma pesquisa qualitativa de caráter documental, caracterizada como Revisão Integrativa da Literatura (RIL), sob a perspectiva principal de avaliar e compilar as informações de um conjunto de estudos realizados de forma isolada sobre o tema proposto. Esse tipo de revisão configura-se como um método de pesquisa que permite a busca, avaliação crítica e síntese das evidências disponíveis sobre um tema específico. O objetivo final da revisão integrativa é apresentar o estado atual do conhecimento sobre o tema investigado, identificar lacunas na literatura e fornecer direcionamentos para futuras pesquisas. Esse método combina abordagens qualitativas e quantitativas, agregando estudos de diferentes desenhos e métodos, proporcionando uma visão panorâmica das evidências disponíveis em diversas áreas do conhecimento (SOUSA; BEZERRA; EGYPTO, 2023).

Nesse sentido, a metodologia da revisão integrativa da literatura dá suporte à prática baseada em evidências, que se encontra em desenvolvimento não só na Medicina, como em todas as disciplinas da área da saúde. Com base nisso, a RIL é composta por seis fases: identificação do tema e elaboração da questão de pesquisa, amostragem ou pesquisa da literatura, colheita de dados, análise crítica dos estudos incluídos, interpretação e discussão dos resultados e apresentação da revisão/síntese de conhecimento (AMORIM *et al.*, 2023).

A priori, no presente estudo, foi estabelecida como questão norteadora: “Qual a associação entre o uso prolongado de cigarros eletrônicos e o aumento do risco de desenvolvimento de câncer de pulmão?”. Sequencialmente, empregando-se descritores de busca conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), juntamente com os operadores booleanos "AND" e “OR”. A estratégia de busca incluiu as palavras-chave: “*E-cigarette vapor*”, “*Electronic Nicotine Delivery Systems*”, “*Vaping*” e “*Lung Neoplasms*”. Os artigos foram selecionados nas bases de dados: *Medical Publications* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Periódicos CAPES.

Por conseguinte, a seleção dos artigos foi baseada nos seguintes critérios de inclusão: artigos publicados entre 2014 e 2024, diferentes idiomas e estudos na íntegra. Em seguida, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: estudos repetidos ou duplicados nas bases de dados ou que não contemplaram questão norteadora da pesquisa. A partir disso, definiu-se a amostragem final do presente estudo.

Mediantes as buscas, foram encontrados uma amostragem total de 131 artigos, sendo 45 resultados no PubMed, 48 na BVS, zero no Scielo e 38 no Periódicos CAPES. Após a aplicação dos critérios de inclusão supracitados, foram descartados 03 artigos, resultando em um total de 128 estudos para avaliação mediante critérios de inclusão. Sob esse viés, a partir da leitura dos resumos dos estudos e a eliminação de artigos duplicados, foram selecionados aqueles que abordavam o potencial carcinogênico do cigarro eletrônico, sendo excluídos um total de 108 artigos e resultando em uma amostra final de 20 estudos.

RESULTADOS

Observa-se que, dos 20 estudos categorizados, a maioria foram publicados no ano de 2023 (25%, n = 5), seguido por uma igual prevalência nos anos de 2021 (20%, n =4) e 2018 (20%, n =4). Além disso, no tocante ao idioma de pesquisa, houve uma dominância do inglês (95%, n=19). Com efeito, com relação à metodologia utilizada, verifica-se a predominância de abordagens experimentais (45%, n=9) e de revisões da Literatura (40%, n=8), de modo que a grande maioria dos estudos estava catalogada na base de dados da PubMed (70%, n =14) (**Tabela 1**).

Tabela 1: Artigos selecionados sobre a vivência da Prática Baseada em Evidência

Título	Autor (Ano)	Idioma	Metodologia utilizada	Base de Dados
A Cancer That Went Up in Smoke: Pulmonary Reaction to e-Cigarettes Imitating Metastatic Cancer.	RING MADSEN <i>et al.</i> , 2016	Inglês	Análise de relato de caso	BVS
Patients with lung cancer: Are electronic cigarettes harmful or useful?	DAUTZENBERG; GARELIK, 2017	Inglês	Revisão da Literatura	PubMed
Lung cancer specialist physicians' attitudes towards e-cigarettes: A nationwide survey	SHIN <i>et al.</i> , 2017	Inglês	Realização de uma pesquisa nacional com pneumologistas, cirurgiões torácicos, oncologistas médicos e radiológicos que são membros da Associação Coreana de Câncer de Pulmão.	PubMed
Epithelial-to-mesenchymal transition of A549 lung cancer cells exposed to electronic cigarettes	ZAHEDI <i>et al.</i> , 2018	Inglês	Abordagem experimental que envolve a exposição de células de câncer de pulmão A549 a líquidos e aerossóis de cigarros eletrônicos, seguido pela análise de diversos parâmetros.	PubMed
The underestimated danger of E-cigarettes - also in the absence of nicotine	KORFEI, 2018.	Inglês	abordagem transcriptômica para investigar os efeitos das substâncias presentes nos cigarros eletrônicos	PubMed
Second-hand aerosol from tobacco and electronic cigarettes: Evaluation of the smoker emission rates and doses and lung cancer risk of passive smokers and vapers	AVINO <i>et al.</i> , 2018	Inglês	Abordagem experimental com a realização de medidas e testes em um ambiente controlado para avaliar a exposição ao aerossol de cigarros convencionais e eletrônicos	PubMed
Regulation of Sox2 and stemness by nicotine and electronic-cigarettes in non-small cell lung cancer	SCHAAL <i>et al.</i> , 2018	Inglês	Abordagem experimental através de experimentos <i>in vitro</i> utilizando linhagens celulares específicas, estímulos controlados com nicotina e extratos de cigarro eletrônico, análises bioquímicas e celulares	PubMed

Questions churn about vaping's long-term risks	COUZIN-FRANKEL, 2019	Inglês	Abordagem experimental realizada em animais	PubMed
Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice	TANG <i>et al.</i> , 2019	Inglês	Abordagem experimental com camundongos expostos a aerossóis gerados por cigarros eletrônicos (ECS), veículo (Veh) e ar ambiente filtrado (FA)	PubMed
E-cigarette promotes breast carcinoma progression and lung metastasis: Macrophage-tumor cells crosstalk and the role of CCL5 and VCAM-1	PHAM <i>et al.</i> , 2020	Inglês	Abordagem experimental com modelos animais e exposição contínua	
Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury	RICE <i>et al.</i> , 2020	Inglês	Revisão da Literatura	PubMed
Cigarette smoke preparations, not electronic nicotine delivery system preparations, induce features of lung disease in a 3D lung repeat-dose model	RAYNER <i>et al.</i> , 2021	Inglês	Abordagem experimental com modelo de exposição repetida em culturas primárias de epitélio brônquico humano normalmente diferenciadas (NHBE)	PubMed
E-Cigarette Use: Device Market, Study Design, and Emerging Evidence of Biological Consequences.	SNODERLY <i>et al.</i> , 2021	Inglês	Revisão da Literatura	BVS
Electronic cigarettes, vaping-related lung injury and lung cancer: where do we stand?	PETRELLA, 2021	Inglês	Revisão da Literatura	BVS
Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations.	BRACKEN-CLARKE <i>et al.</i> , 2021	Inglês	Revisão da Literatura	BVS
Cigarros eletrônicos e suas consequências histopatológicas relacionadas à doenças pulmonares	ARAÚJO <i>et al.</i> , 2023	Português	Revisão da Literatura	BVS
Clinical impact of vaping on cardiopulmonary function and lung cancer development: an update	PETRELLA <i>et al.</i> , 2023	Inglês	Revisão da Literatura	PubMed
Comparative analyses of transcriptome sequencing and carcinogenic exposure toxicity of nicotine and 6-methyl nicotine in human bronchial epithelial cells	QI <i>et al.</i> , 2023	Inglês	Abordagem experimental com exposição de células brônquicas à nicotina e 6-metil-nicotina	PubMed
Comparison impact of cigarettes and e-cigs as lung cancer risk inductor: a narrative review	ABELIA <i>et al.</i> , 2023	Inglês	Revisão da Literatura	PubMed

Flavored E-cigarette product aerosols induce transformation of human bronchial epithelial cells	TELLEZ <i>et al.</i> , 2023	Inglês	Abordagem experimental com sistema de administração de aerossol, o qual foi usado para expor três linhas de células epiteliais brônquicas humanas (HBEC) a diferentes sabores de e-líquido com nicotina, e-líquido sem sabor com nicotina ou aerossol de fumaça de cigarro uma vez por semana durante 12 semanas.	PubMed
---	-----------------------------	--------	---	--------

Fonte: LIMA *et al.*, 2025.

Por conseguinte, realizou-se a categorização dos estudos com base nos principais achados que associam o uso dos vaporizadores eletrônicos ao seu potencial carcinogênico e, somado a isso, apresenta uma análise estatística quanto à prevalência desses achados. Nesse contexto, destaca-se os seguintes achados significativos: indução de estresse oxidativo em células pulmonares (50%, n =10), presença de substâncias químicas carcinogênicas (45%, n=9) e inflamação crônica das vias aéreas (35%, n=7) (**Tabela 2**).

Tabela 2: Abordagem dos principais achados relativos ao efeito carcinogênico dos dispositivos vaporizadores eletrônicos seguidos de sua prevalência estatística e numérica.

2284

Autor (Ano)	Potencial carcinogênico do cigarro eletrônico	N (%) presente nos estudos selecionados
RING MADSEN <i>et al.</i> , 2016	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares.	55% (n=11)
DAUTZENBERG; GARELIK, 2017	Inflamação crônica das vias aéreas.	35% (n=7)
	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares	55% (n=11)
SHIN ET AL., 2017	Presença de substâncias químicas carcinogênicas.	45% (n=9)
ZAHEDI <i>et al.</i> , 2018	Transição epitelial-mesenquimal (TEM) nas células de câncer de pulmão A549.	5% (n=1)
	Perda de junções célula-célula.	5% (n=1)
	Internalização de E-caderina.	5% (n=1)
	Aumento da expressão de marcadores moleculares associados a TEM.	5% (n=1)
KORFEI, 2018.	Danos ao DNA celular.	10% (n=2)
	Redução da atividade de reparo do DNA.	10% (n=2)
	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares.	55% (n=11)
	Inflamação crônica das vias aéreas.	35% (n=7)
AVINO <i>et al.</i> , 2018	Presença de substâncias químicas carcinogênicas.	45% (n=9)

SCHAAL <i>et al.</i> , 2018	Promoção de auto-renovação de células-tronco semelhantes a células-tronco de câncer de pulmão.	5% (n=1)
	Aumento da expressão de SOX2.	10% (n=2)
	Presença de substâncias químicas carcinogênicas.	45% (n=9)
	Ativação de receptores acetilcolina nicotínicos (nAChRs).	5% (n=1)
COUZIN-FRANKEL, 2019	Inflamação crônica das vias aéreas.	35% (n=7)
	Danos ao DNA celular.	10% (n=2)
TANG <i>et al.</i> , 2019	Formação de adultos de DNA mutagênicos.	5% (n=1)
	Redução da atividade de reparo do DNA.	10% (n=2)
PHAM <i>et al.</i> , 2020	Presença de substâncias químicas carcinogênicas.	45% (n=9)
	Inflamação crônica das vias aéreas	35% (n=7)
	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares	55% (n=11)
	Aumento na tumorigenicidade do câncer de mama primário.	5% (n=1)
	Promoção do desenvolvimento de metástases pulmonares.	10% (n=2)
	Aumento de expressão de moléculas de adesão	5% (n=1)
RICE <i>et al.</i> , 2020	Inflamação crônica das vias aéreas.	35% (n=7)
	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares.	55% (n=11)
RAYNER <i>et al.</i> , 2021	Presença de substâncias químicas carcinogênicas.	45% (n=9)
	Aumento da proteína ki67.	5% (n=1)
	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares.	55% (n=11)
	Disfunção da barreira epitelial pulmonar.	5% (n=1)
	Disfunção mucociliar.	5% (n=1)
	Alterações nos biomarcadores pulmonares.	5% (n=1)
SNODERLY <i>et al.</i> , 2021	Promoção do desenvolvimento de metástases pulmonares.	10% (n=2)
	Indução de transição epitelial-mesenquimal (TEM) em células de neoplasia pulmonar.	15% (n=3)
PETRELLA, 2021	Presença de substâncias químicas carcinogênicas	45% (n=9)
	Indução de transição epitelial-mesenquimal (TEM) em células de neoplasia pulmonar.	15% (n=3)
	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares.	55% (n=11)
	Toxicidade mitocondrial.	5% (n=1)
	Quebra e fragmentação de DNA.	5% (n=1)
BRACKEN-CLARKE <i>et al.</i> , 2021	Presença de substâncias químicas carcinogênicas.	45% (n=9)
	Inflamação crônica de vias aéreas	35% (n=7)
	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares.	55% (n=11)
ARAUJO <i>et al.</i> , 2023	Aumento da expressão da SOX2	10% (n=2)
	Inflamação crônica de vias aéreas	35% (n=7)
	Presença de substâncias químicas carcinogênicas	45% (n=9)

	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares	55% (n=11)
	Aumento de apoptose nas células alveolares	5% (n=1)
PETRELLA <i>et al.</i> , 2023	Presença de substâncias químicas carcinogênicas.	45% (n=9)
QI <i>et al.</i> , 2023	Indução de transição epitelial-mesenquimal (TEM) em células de neoplasia pulmonar.	15% (n=3)
ABELIA <i>et al.</i> , 2023	Promoção de auto-renovação das células de câncer de pulmão de células não pequenas.	5% (n=1)
	Ativação da via Yap1.	5% (n=1)
	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares.	55% (n=11)
TELLEZ <i>et al.</i> , 2023	Indução da transformação de células epiteliais brônquicas humanas.	5% (n=1)
	Alteração da expressão gênica celular.	5% (n=1)
	Indução de estresse oxidativo em células pulmonares.	55% (n=11)

Fonte: LIMA *et al.*, 2025.

DISCUSSÃO

Inicialmente, um dos principais mecanismos carcinogênicos do uso de cigarro eletrônico é a indução do estresse oxidativo, fator de risco presente em mais da metade dos artigos analisados. Isso porque, a nicotina presente nos líquidos dos cigarros eletrônicos, durante o processo de metabolização, pode gerar espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais possuem alto potencial de reatividade com moléculas biológicas, o que pode promover a oxidação de estruturas de membranas celulares e até mesmo do ácido desoxirribonucleico das células pulmonares, levando a mutações genéticas que podem desencadear o crescimento descontrolado e a proliferação celular, aspectos esses característicos das neoplasias, além de reduzir a atividade de reparo do DNA (ARAÚJO *et al.*, 2022; AVINO *et al.*, 2018; BRACKEN-CLARKE *et al.*, 2021; DAUTZENBERG; GARELIK, 2017; KORFEI, 2018; PETRELLA *et al.*, 2023; PHAM *et al.*, 2020; RAYNER *et al.*, 2021; RICE *et al.*, 2020; RING MADSEN *et al.*, 2016; TELLEZ *et al.*, 2023).

Ademais, ao analisar a literatura relativa aos efeitos biológicos do fumo de cigarro e dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) na progressão do câncer de pulmão, observa-se que a nicotina presente nos vaporizadores pode promover a auto-renovação das células de câncer de pulmão não pequenas, que divide-se em três categorias: o adenocarcinoma, o câncer de células escamosas ou epidermoides e o câncer de células grandes. Nesse contexto, há, principalmente, a promoção de células semelhantes a células-tronco de adenocarcinoma pulmonar, tornando-se evidente que esse processo de auto-renovação celular pode contribuir

para o desenvolvimento e progressão das neoplasias pulmonares, sobretudo do adenocarcinoma (ABELIA *et al.*, 2023).

Outro ponto que merece destaque é que a nicotina pode ativar receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChRs), em particular a subunidade alfa 7, uma vez que em um experimento específico envolvendo a depleção dos nAChRs, do fator de transcrição E2F1 e da proteína Yap1 em células A549 estimuladas com nicotina, por meio da técnica Western Blot, foi observado que a depleção de $\alpha 7$ nAChR aboliu a indução de Sox2 a nível proteico em resposta à nicotina, sugerindo que a ativação dos nAChRs, especialmente o subtipo $\alpha 7$, e a interação entre E2F1 e Yap1 desempenham um papel crucial na regulação da expressão de Sox2 em células estimuladas com nicotina, contribuindo assim para a promoção tumoral mediada pela nicotina. (SCHAAL *et al.*, 2018).

Adicionalmente, é válido ressaltar que esses tipos de receptores estão presentes em células tumorais de origem epitelial e endotelial. Esses receptores, por meio da estimulação do Fator Nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$) desempenham um potencial na proliferação, angiogênese, transição epitélio-mesenquimal, migração, invasão e sobrevivência de células de câncer de pulmão não pequenas em meios de cultura (SCHAAL *et al.*, 2018).

Dessa forma, em pesquisa nacional realizada com pneumologistas, oncologistas e médicos radiológicos, a maioria -mais de 75%- afirmou a falta de segurança do uso dos dispositivos eletrônicos, sob a justificativa do potencial de induzir estresse oxidativo, o que pode alavancar a transição epitelial-mesenquimal, toxicidade mitocondrial e quebras e fragmentação do DNA (PETRELLA *et al.*, 2023; SHIN *et al.*, 2017).

Ainda sob o ponto de vista da formação de DNA mutagênico, a exposição ao fumo do cigarro eletrônico em uma amostra experimental com animais induziu a formação de subtipos de DNA, como o Y-OH-PdG cíclico e o O₆-metil-dG nos pulmões, coração e mucosa da bexiga desses animais, sendo fortes indicativos dos danos causados ao DNA, assim como da inibição do reparo desse ácido nucleico nos pulmões e em outros sítios (COUZIN-FRANKEL, 2019; QI *et al.*, 2023; TANG *et al.*, 2019; TELLEZ *et al.*, 2023).

Outrossim, outras substâncias como o propilenoglicol e glicerina, que são os principais componentes dos líquidos dos cigarros eletrônicos, quando vaporizados, podem, também, produzir espécies reativas de oxigênio e compostos reativos que contribuem para o estresse oxidativo, bem como os aromatizantes e aditivos presentes nesses dispositivos, uma vez que podem desencadear respostas oxidativas nos pulmões quando inalados. Isso foi comprovado

pela exposição de células brônquicas humanas normais (NHBE) a preparações de fumaça de cigarro e aerossóis de SEANs em um modelo de exposição repetida em 10 dias e, ao final da exposição, houve aumento expressivo desses marcadores reativos (RAYNER *et al.*, 2021; TELLEZ *et al.*, 2023). A presença de metais pesados também é digna de discussão, pois alguns desses dispositivos podem liberar níquel, cromo e chumbo, os quais possuem a capacidade de gerar ROS, assim como o aquecimento dos líquidos nesses cigarros eletrônicos (ARAÚJO *et al.*, 2022; RAYNER *et al.*, 2021).

Paralelamente, além de todos os outros fatores supracitados, a expressão de genes relacionados ao estresse oxidativo, como HMOX₁, GPX₂, GCLC, FTH₁ e PRDX₁, após a exposição às preparações de cigarro e SEANs, expressou um aumento significativo após a exposição à fumaça do cigarro, indicando a ativação de vias de estresse oxidativo. Esses resultados estão alinhados com a literatura que associa a exposição ao cigarro com o aumento do estresse oxidativo e a formação de EROs. (RAYNER *et al.*, 2021).

Conseqüentemente, todas essas substâncias são capazes de alterar a forma e o crescimento das células pulmonares, além de induzir a apoptose de células saudáveis e de inibir esse processo em células mutadas ou danificadas, aumentando consideravelmente o risco de processos neoplásicos e promovendo um processo inflamatório crônico das vias aéreas (ABELIA *et al.*, 2023; ARAÚJO *et al.*, 2022; BRACKEN-CLARKE *et al.*, 2021; DAUTZENBERG; GARELIK, 2017; PHAM *et al.*, 2020; QI *et al.*, 2023).

2288

A respeito disso, em virtude dessa inflamação crônica, ocorre dano das células epiteliais pulmonares – as quais desempenham papel crucial na proteção e função pulmonar-, nos macrófagos alveolares, que desempenham papel definitivo na proteção contra agentes nocivos, e nas células endoteliais pulmonares, as quais regulam o fluxo sanguíneo e as trocas gasosas, de modo que ocorre a criação de um ambiente propício para o desenvolvimento de diversas doenças pulmonares, em destaque para as neoplasias (PHAM *et al.*, 2020; RICE *et al.*, 2020). Somado a isso, foi atestado um aumento na expressão de moléculas de adesão, como CCL₅ e VCAM-1, em resposta à exposição ao vapor de E-cigarro. Essas moléculas desempenham um papel crucial na interação entre células tumorais e células do sistema imunológico, promovendo a progressão do câncer de mama e metástase pulmonar (PHAM *et al.*, 2020).

Paralelamente, também ocorre disfunção mucociliar por exposição ao vapor dos cigarros eletrônicos, afetando a capacidade do sistema respiratório de limpar as vias aéreas e proteger

contra agentes nocivos. Nesse sentido, há uma redução na capacidade de limpar efetivamente substâncias carcinogênicas como as supracitadas, levando ao acúmulo dessas substâncias nos tecidos pulmonares e aumentando o risco de danos celulares e mutações que podem levar ao desenvolvimento de neoplasias, bem como também há alterações na microbiota pulmonar, levando a um aumento de bactérias patogênicas, culminando em um sistema cíclico de inflamação crônica que está intimamente relacionado ao processo de carcinogênese (RAYNER *et al.*, 2021)

Por outro lado, a exposição a longo prazo a líquidos e aerossóis de cigarros eletrônicos resultou em uma indução de transição epitelial-mesenquimal (EMT) em células de câncer de pulmão A549, que é uma linha células de adenocarcinoma alveolar, em uma abordagem experimental. Essa transição define-se por um processo biológico em que as células epiteliais adquirem características de células mesenquimais, que, apesar de ser um processo fundamental durante o desenvolvimento embrionário, também desenha certo papel em condições patológicas. Quanto a isso, foram observadas mudanças como perda de junção célula-célula, internalização de E-caderina e aumento da motilidade celular, traduzindo-se em implicações significativas para a progressão do câncer e sua potencial metastização (SNODERLY *et al.*, 2021; ZAHEDI *et al.*, 2018).

A ativação de vias de sinalização, sobretudo a via YAP1, também merece destaque. Essa via consiste em um meio de sinalização importante que desempenha um papel crucial na regulação do crescimento celular, proliferação, sobrevivência e desenvolvimento de tecidos, uma vez que ela é um coativador de transcrição que pode adentrar no núcleo da célula e regular a expressão de genes. Sob esse viés, quando há ativação desregulada da YAP1, seja por processos inflamatórios crônicos, seja pela disfunção de processos inibitórios de defeitos no DNA, ocorre a proliferação celular descontrolada, fator essencial para o desenvolvimento de tumores (ABELIA *et al.*, 2023).

Por fim, além de promover o potencial de desenvolvimento de tumores pulmonares, o uso de cigarro eletrônico foi associado a um aumento na tumorigenicidade do câncer de mama primário e na promoção do de metástases pulmonares em modelos experimentais. Por meio de análise experimental envolvendo a exposição de camundongos fêmeas a vapor de cigarro eletrônico e a injeção de células de câncer de mama no tecido mamário, foi observado uma proliferação de células cancerígenas e diminuição na apoptose nas metástases pulmonares, indicando um papel na promoção de características metastáticas (PHAM *et al.*, 2020).

Em suma, embora os resultados apresentados evidenciem uma série de mecanismos potenciais pelos quais o uso de cigarros eletrônicos pode contribuir para o desenvolvimento e progressão do câncer pulmonar, é importante reconhecer as limitações inerentes ao estudo desse tema. Primeiramente, é crucial ressaltar que o campo de pesquisa sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde pulmonar ainda é relativamente novo, e muitos aspectos permanecem desconhecidos. Além disso, a maioria dos estudos disponíveis baseia-se em evidências observacionais e experimentais em modelos animais ou celulares, o que pode não necessariamente refletir completamente os efeitos nos seres humanos. Ademais, outras variáveis, como padrões de uso, composição dos líquidos e dispositivos utilizados, também podem influenciar os resultados e devem ser consideradas em estudos futuros.

CONCLUSÃO

Com base na análise apresentada, observa-se que o uso de cigarros eletrônicos pode desencadear uma cascata de eventos biológicos que aumentam o risco de desenvolvimento e progressão do câncer de pulmão. Desde a geração de estresse oxidativo pela nicotina e outros componentes vaporizados até a ativação de vias de sinalização pró-tumorais, como a via Yap1, os cigarros eletrônicos apresentam uma ameaça significativa à saúde pulmonar.

2290

Além disso, a capacidade dos cigarros eletrônicos de induzir a transição epitelial-mesenquimal, promover a auto-renovação celular e aumentar a tumorigenicidade em modelos experimentais enfatiza a complexidade do seu impacto potencial no desenvolvimento do câncer de pulmão. Esses achados são alarmantes e ressaltam a importância de uma compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes e dos riscos associados ao uso de cigarros eletrônicos.

No entanto, apesar das evidências apresentadas, é imperativo reconhecer que ainda há lacunas significativas na compreensão dos efeitos a longo prazo do uso de cigarros eletrônicos, especialmente no contexto do câncer de pulmão. Portanto, são necessárias pesquisas adicionais para investigar mais a fundo essa relação e identificar estratégias eficazes de prevenção e intervenção.

Sendo assim, é essencial que políticas de saúde pública sejam informadas por essas descobertas e busquem mitigar os riscos à saúde associados ao uso de cigarros eletrônicos. A educação pública sobre os perigos potenciais dos cigarros eletrônicos e a implementação de regulamentações mais rigorosas são passos cruciais para proteger a saúde pulmonar da população.

REFERÊNCIAS

- ABELIA X, et al. Comparison impact of cigarettes and e-cigs as lung cancer risk inductor: a narrative review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2023; 27(13): 6301–6318.
- AMB. Dia Nacional de Combate ao Fumo. Associação Médica Brasileira. 29 de agosto, 2023.
- ARAÚJO AC, et al. Cigarros eletrônicos e suas consequências histopatológicas relacionadas à doenças pulmonares. *Arq. ciências saúde UNIPAR*, 2022; 26(1): 75–87.
- AVINO P, et al. Second-hand aerosol from tobacco and electronic cigarettes: Evaluation of the smoker emission rates and doses and lung cancer risk of passive smokers and vapers. *The Science of the Total Environment*, 2018; 642: 137–147.
- BRACKEN-CLARKE D, et al. Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2021; 153: 11–20.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle do Tabagismo. In: INCA: Instituto Nacional de Câncer, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2006-2023: tabagismo e consumo abusivo de álcool: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2023*. Brasília: Ministério da Saúde, 2023; 400 p.
- COUZIN-FRANKEL J. Questions churn about vaping’s long-term risks. *Science (New York, N.Y.)*, 2019; 366(6469): 1059–1060.
- DAUTZENBERG B, GARELIK D. Patients with lung cancer: Are electronic cigarettes harmful or useful?. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2017; 105: 42–48.
- KORFEI M. The underestimated danger of E-cigarettes - also in the absence of nicotine. *Respiratory Research*, 2018; 19(1): 159.
- PETRELLA F, et al. Clinical impact of vaping on cardiopulmonary function and lung cancer development: an update. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 2023; 32(6): 584–589.
- PHAM K, et al. E-cigarette promotes breast carcinoma progression and lung metastasis: Macrophage-tumor cells crosstalk and the role of CCL5 and VCAM-1. *Cancer Letters*, 2020; 491: 132–145.
- QI H, et al. Comparative analyses of transcriptome sequencing and carcinogenic exposure toxicity of nicotine and 6-methyl nicotine in human bronchial epithelial cells. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*, 2023; 93: 105661.

RAYNER RE, et al. Cigarette smoke preparations, not electronic nicotine delivery system preparations, induce features of lung disease in a 3D lung repeat-dose model. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2021; 320(2): L276–L287.

RICE SJ, et al. Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2020; 15(11): 1727–1737.

SCHAAL CM, et al. Regulation of Sox2 and stemness by nicotine and electronic-cigarettes in non-small cell lung cancer. *Molecular Cancer*, 2018; 17(1): 149.

SHIN DW, et al. Lung cancer specialist physicians' attitudes towards e-cigarettes: A nationwide survey. *PloS One*, 2017; 12(2): e0172568.

SNODERLY HT, et al. E-Cigarette Use: Device Market, Study Design, and Emerging Evidence of Biological Consequences. *Int. j. mol. sci.*, 2021; 22(22).

SOCIAIS, Instituto Brasileiro de Geografia e. Estatística Coordenação de População e. Indicadores. *Pesquisa nacional de saúde do escolar*, 2019. Rio de Janeiro: IBGE, 2019; 166 p. ISBN 978-65-87201-77-1.

TANG MS, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019; 116(43): 21727–21731.

TELLEZ CS, et al. Flavored E-cigarette product aerosols induce transformation of human bronchial epithelial cells. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2023; 179: 107180.

2292

ZAHEDI A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of A549 lung cancer cells exposed to electronic cigarettes. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2018; 122: 224–233.