



Lesões causadas pelo uso de cigarro eletrônico e sua relação com neoplasias: Uma revisão sistemática da literatura

Mateus Arakawa Pamplona¹, Glória Edeni Dias Pereira Amorim², Ana Carla Borges Lacerda², Natália Chaga Coelho², Karina Magalhães Alves da Mata Fernandes³

¹Graduando em Medicina, Universidade de Rio Verde, campus – Formosa. Aluno de Iniciação Científica – PIVIC. Email: pamplonamateus1@gmail.com

²Graduanda em Medicina, Universidade de Rio Verde, campus – Formosa.

³Orientadora, Prof. Dr^a. da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde – Campus Formosa.

Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:

Prof. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada

Editores de Seção:

Profa. Dra. Ana Paula Fontana

Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Pra. Dra. Muriel Amaral Jacob

Prof. Dr. Matheus de Freitas Souza

Prof. Dr. Warley Augusto Pereira

Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/CNPq 2022-2023

Resumo: Os cigarros eletrônicos (CE) foram desenvolvidos inicialmente como um dispositivo vaporizador de líquido com nicotina aerossolizado. O principal objetivo era fazer com que usuários do cigarro convencional, tabagistas, parassem de fumar. Desde então, houve um aumento de usuários e consequentemente uma doença relacionada ao uso do dispositivo surgiu, a lesão pulmonar induzida pelo cigarro eletrônico (EVALI). Objetiva-se com este estudo avaliar a relação do uso de cigarro eletrônico com o desenvolvimento de lesões e câncer de pulmão. Desse modo, foi realizado uma revisão sistemática buscando-se artigos nas bases de dados Scielo, Web of Science, LILACS e Pubmed (Medline), por meio de descritores Mesh/Decs, onde foram encontrados 45 artigos e selecionados 13, seguindo o protocolo PRISMA. Foi identificado que o cigarro eletrônico tem um potencial cancerígeno pelas substâncias liberadas. Dentre elas, foram destacadas a nicotina, acetato de vitamina E, metais pesados e mentol. Estas substâncias foram relacionadas a mais de 400 doenças, entre elas cardiovasculares, do sistema nervoso, respiratório e câncer. Foi visto que mais de 22% dos camundongos expostos diariamente a fumaça de CE desenvolveram adenocarcinoma de pulmão. Em humanos, foi evidenciado 1 caso de remissão total de nódulos pulmonares e hepáticos após parar de utilizar CE e em outro paciente usuário de CE foi diagnosticado carcinoma NUT em linha média. Foi apresentado também o aumento de casos de EVALI, principalmente em aparelhos com aditivos de tetrahydrocannabinol (THC). Portanto, foi possível evidenciar a relação do uso de CE e neoplasias, seguido de lesões induzidas pelo aparelho.



Palavras-Chave: Câncer de pulmão. Lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico. Sistemas eletrônicos de liberação de nicotina.

Injuries caused by the use of eletronic cigarettes and their relation with neoplasms: A systematic review os the literature

Abstract: *Electronic cigarettes (E-cigarettes) were initially developed as a vaporizing device for aerosolized nicotine liquid. The main goal was to help conventional cigarette users, smokers, quit smoking. Since then, there has been an increase in users, and consequently, a disease related to the use of the device has emerged, known as electronic cigarette associated lung injury (EVALI). The aim of this study is to assess the relationship between the use of electronic cigarettes and the development of lung injuries and cancer. Thus, a systematic review was conducted, searching for articles in the Scielo, Web of Science, LILACS, and Pubmed (Medline) databases using Mesh/Decs descriptors, where 45 articles were found and 13 were selected following the PRISMA protocol. It was identified that electronic cigarettes have carcinogenic potential due to the substances released. Amongthem, nicotine, vitamin E acetate, heavy metals, and menthol were highlighted. These substances have been linked to more than 400 diseases, including cardiovascular, nervous system, respiratory, and cancer-related diseases. It was observed that more than 22% of mice exposed daily to E-cigarettes smoke developed lung adenocarcinoma. In humans, one case of complete remission of lung and hepatic nodules was evidenced after quitting E-cigarettes use, and in another E-cigarettes user patient, NUT carcinoma in the midline was diagnosed. An increase in EVALI cases, especially in devices with tetrahydrocannabinol (THC) additives, was also presented. Therefore, it was possible to demonstrate the relationship between E-cigarettes use and neoplasms, followed by injuries induced by the device.*

Keywords: *Electronic Nicotine Delivery Systems. Electronic cigarette associated lung injury. Lung neoplasms.*

Introdução

O aumento do uso de cigarros eletrônicos (CE) tem gerado preocupações significativas, especialmente entre os jovens (Miech *et al.*, 2019). O CE foi inicialmente concebido como uma alternativa para reduzir o consumo de cigarros convencionais, fornecendo uma fonte de nicotina em forma de aerossol de líquido, conhecido como "e-liquid" (EL) (Dutra *et al.*, 2018). Esses dispositivos geralmente consistem em três componentes principais: um reservatório de e-liquid (que pode ser recarregável ou descartável), um elemento de aquecimento (responsável pela vaporização) e uma fonte de alimentação (Sood *et al.*, 2018).

A principal função do CE é a redução do tabagismo, uma vez que o cigarro convencional é amplamente reconhecido como o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão (Doll *et al.*, 1952).

No entanto, apesar dos esforços para ajudar os fumantes a abandonar o hábito, os e-liquids utilizados no CE frequentemente contêm doses altamente concentradas e viciantes de nicotina, tornando-os potencialmente prejudiciais ou até mais viciantes do que o cigarro convencional (Bracken-clark *et al.*, 2021).

As estatísticas globais revelam que cerca de 1,4 bilhão de pessoas são dependentes de nicotina, e o uso de CE quadruplica a probabilidade de jovens iniciarem o consumo de cigarros convencionais (Rede Câncer, 2020). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (2019) aponta que 16,8% dos estudantes entre 13 e 17 anos já experimentaram cigarros eletrônicos.

Essa crescente popularidade do CE também trouxe à tona uma doença relacionada conhecida como lesão pulmonar induzida pelo cigarro eletrônico (EVALI), inicialmente descrita nos Estados



Unidos em 2019. Nos EUA, até janeiro de 2020, foram registrados 2.711 casos de EVALI e 68 mortes relacionadas (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reportou sete casos de EVALI até agosto de 2020, e estimativas sugerem que o país possui cerca de 650 mil usuários de CE (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2022).

Dado o aumento do uso de CE e a relativa novidade desses dispositivos, há uma lacuna na literatura científica em relação ao potencial desenvolvimento de câncer de pulmão associado ao uso desses dispositivos. Portanto, este estudo propõe realizar uma revisão sistemática da literatura para examinar as evidências científicas atuais relacionadas a essa questão crítica de saúde pública.

Material e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática com protocolo registrado na *Open Science Framework (OSF)*, DOI 10.17605/OSF.IO/FDYM7. Os critérios de inclusão foram artigos que elucidassem a associação do cigarro eletrônico com o desenvolvimento de neoplasias. Foram restritos a publicações científicas entre o ano de 2012 e 2022. Não houve restrição de raça, sexo, idioma ou tipo de estudo. Os critérios de exclusão abrangem estudos não relacionados ao cigarro eletrônico na leitura completa.

A princípio, a coleta da literatura publicada ocorreu entre 10 de agosto de 2022 até o dia 10 de novembro de 2022, visando o entendimento do assunto para elaboração do projeto. Para identificação da literatura publicada, foram aplicadas estratégias de buscas individuais nas seguintes bases de dados: Web of Science, Scielo, Pubmed (Medline) e Lilacs, por meio de descritores DeCS/MeSH.

Os estudos coletados foram inseridos ao Mendeley Desktop. A partir de então a eleição foi dividida em duas etapas: triagem e leitura de texto completo, seguindo o protocolo PRISMA.

Após a eleição dos artigos utilizados para o estudo, os dados coletados foram inseridos de forma manual a uma tabela gerada pelo programa Microsoft Excel 2016.

Resultados e Discussão

A busca resultou em 45 publicações. Após etapas seletivas, 13 artigos científicos, todos publicados nos anos de 2012 e 2022. Os tipos de artigos elegidos foram a maioria, respectivamente, revisão narrativa, estudo transversal e relato de caso.

Tabela 1 - Resultados obtidos através da análise dos estudos

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Desfecho
SHERRATT, et. al (2016)	Estudo transversal	Membros do grupo britânico de oncologia torácica foram consultados quanto o conhecimento do CE ^a .	81,4% dos profissionais da saúde já foram questionados sobre o uso de CE por pacientes. Mas apenas 21% se sentiram confiantes em dar a orientação. É necessário instrução entre profissionais da saúde.
MADSEN, et. al (2016)	Relato de caso	Mulher de 45 anos usuária de "vaper".	Apresentou nódulos no pulmão e no fígado, aparentemente causada por substâncias externas. Ao cessar o uso do aparelho os nódulos sumiram.
BALATA, et. al (2019)	Revisão narrativa	Atualização das instituições WCLC ^b , AACR ^c , ASCO ^d e ESMO ^e sobre prevenção e detecção prévia de câncer de pulmão.	Apresenta a importância da prevenção e formas de rastreamento de câncer de pulmão, relacionando ao uso do CE.
COUZIN (2019)	Revisão narrativa	Apresenta artigos em pessoas e animais que	Estudos em animais mostram que há o desenvolvimento de câncer a longo



		exploraram os riscos a longo termo do uso de CE.	prazo pelo uso de CE. Apresenta também que faltam estudos em humanos para este tipo de dado.
CLAIRE, et. al (2020)	Revisão narrativa	Evidências de estudos que mostram o impacto da epidemia de tabaco, e produtos relacionados, e a saúde pulmonar.	O uso do CE está associado a diversas lesões pulmonares, como pneumonia lipóide, eosinofílica, líquida e bronquiolite obliterante. Mostra a importância de estudos que mostrem os efeitos do CE a longo prazo.
RICE, et. al (2020)	Revisão narrativa	Artigos abordando casos de EVALI ^f nos Estados Unidos	Vit. E acetato é o principal causador das lesões pulmonares em CE, sendo em maioria aparelhos contendo THC ^g . Casos de EVALI diminuíram de 2019 a 2020, a partir de proibições em alguns estados americanos.
BRACKEN, et. al (2021)	Revisão narrativa	Estudos relevantes sobre o risco de desenvolver câncer com o uso de CE.	É evidente o potencial carcinogênico do CE, em especial nas formas saborizadas. Os aditivos e contaminantes (principalmente metais pesados) presentes no líquido para o aparelho, tem grande relação com o desenvolvimento de LCA ^h .
SNODERLY, et. al (2021)	Revisão narrativa	Estudos abordando o uso crônico de CE.	Composição do e-liquid possui tóxicos associados a lesões pulmonares e doenças cardiovasculares, com habilidade de modular células no pulmão e no sangue.
FUCITO, et. al (2021)	Revisão narrativa	Estudos abordando o cigarro eletrônico.	O uso do CE ainda é benéfico para o tratamento para pessoas que querem parar de fumar. No entanto, há o perigo de jovens não fumantes estarem usando o CE.
RAYNER, et. al (2021)	Estudo in vitro	Epitélio Brônquico Humano Normal em doses repetidas de 1 hora por 10 dias a fumaça do cigarro e CE.	Aumento da produção de muco, hiperplasia celular, aumento de marcador bioquímico (CEA), aumento de marcadores de estresse oxidativo e diminuição da função mucociliar, incluindo função do canal iônico e ASL ⁱ , ocorreram no cigarro e não no CE.
GRONDIN, et al. (2021)	Estudo epidemiológico	Dados retirados do Banco de Dados de Toxicogenômica Comparativa.	Mais de 400 doenças identificadas a partir dos componentes presentes no vapor gerado pelo CE. Entre elas, doenças cardiovasculares, doenças do sistema nervoso, doenças do trato respiratório, cânceres e transtornos mentais
BALLENBERGER, et. al (2022)	Relato de caso	Homem de 33 anos com dor intermitente a 4 semanas no lado direito do tórax. Usuário há 1 ano de CE.	Paciente diagnosticado com carcinoma NUT da linha média.



HEIDEN, et. al (2022)	Estudo transversal	Dados do Sistema de vigilância de fatores de risco comportamentais. Adultos elegíveis a câncer de pulmão, 50-80 anos, tabagistas.	O uso do CE entre pacientes elegíveis a câncer de pulmão é comum.
-----------------------	--------------------	---	---

A: Cigarro eletrônico; B: Conferência Internacional de Câncer de Pulmão; C: Associação Americana para a Pesquisa do Câncer; D: Sociedade de Clínica Oncológica Americana; E: Sociedade Europeia de Oncologia Médica; F: Lesão pulmonar induzida pelo cigarro eletrônico; G: Tetrahydrocannabinol; H: Adenocarcinoma de pulmão; I: Líquido da superfície das vias aéreas.

Fonte: Autoria própria

Após a análise dos artigos incluídos na tabela acima, foi revelado que o cigarro eletrônico possui um potencial carcinogênico que está associado a lesões agudas no epitélio pulmonar. Foi demonstrado que a substituição do cigarro convencional pelo CE pode reduzir a morbimortalidade entre fumantes (Hajek *et al.*, 2019). No entanto, a crescente popularidade do CE, promovida como uma alternativa menos prejudicial e menos cancerígena, levou a um aumento de usuários jovens (Kelsh *et al.*, 2023).

O aumento no uso de CE também resultou em casos de Lesão Pulmonar Induzida pelo Cigarro Eletrônico (EVALI), com 71% dos casos associados ao uso de produtos com tetrahydrocannabinol (THC) em comparação com produtos contendo nicotina (Butt *et al.*, 2019). O acetato de vitamina E foi a principal causadora da EVALI nos produtos com THC (Claire *et al.*, 2020).

Além disso, a nicotina presente nos "e-liquids" do CE demonstrou ter uma potente atividade carcinogênica devido à sua conversão em compostos de nitrosamina, como a nitro-samina-cetona e a nitrosonornicotina (Bracken-clark *et al.*, 2021). Estudos em camundongos expostos à fumaça do CE mostraram um aumento significativo na incidência de adenocarcinoma de pulmão, hiperplasia urotelial e danos ao DNA (Tang *et al.*, 2019).

Os CE também contêm aldeídos e formaldeídos, especialmente em "e-liquids" aromatizados, que são inflamatórios e tóxicos, contribuindo para a inflamação e o câncer de pulmão (Bracken-Clarke *et al.*, 2021). Além disso, mais de 400 doenças estão associadas às substâncias presentes no vapor do CE, incluindo doenças cardiovasculares, neurológicas, respiratórias e câncer (Grondin *et al.*, 2021).

O mentol, um aromatizador comum no CE, possui potencial oncogênico devido à modulação do metabolismo da nicotina e efeitos pró-inflamatórios, incluindo a ativação de citocinas pró-inflamatórias e aumento das espécies reativas de oxigênio (Muthumalage *et al.*, 2018).

Nos relatos de caso, foi visto que a paciente que interrompeu o uso de CE, teve a regressão de nódulos pulmonares e hepáticos (Madsen *et al.*, 2016). No entanto, também foi observado o caso de carcinoma NUT da linha média em um usuário de CE (Ballenberger *et al.*, 2022).

Conclusão

Conclui-se que os estudos em questão mostraram vários fatores que ao uso de diluentes nos cigarros eletrônicos induzem o desenvolvimento de câncer de pulmão, principalmente adenocarcinoma de pulmão. Além disso, foi concluído o aumento de casos de lesão pulmonar induzida por cigarro eletrônico nos últimos anos que futuramente, podem preceder uma neoplasia pelos mecanismos pró-inflamatórios apresentados e modulação de DNA.

Desta forma, é necessária uma melhor instrução para profissionais da saúde quanto ao CE, para que então, haja uma melhor abordagem aos pacientes usuários e principalmente pesquisas para o rastreamento de pacientes com neoplasias associado ao uso de CE.

Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde e ao Programa de Iniciação Científica que aprovaram o projeto.

Referências Bibliográficas

- BALATA, Haval *et al.* Prevention and Early Detection for NSCLC: advances in thoracic oncology 2018. Journal Of Thoracic Oncology, Pensilvânia, v. 14, n. 9, p. 1513-1527, set. 2019. Elsevier BV.
- BALLENBERGER, Matthew *et al.* A 33-Year-Old Man With Chest Pain. Chest, New York, v. 161, n. 1, p. 43-49, jan. 2022. Elsevier BV.
- BRACKEN-CLARKE, Dara *et al.* Vaping and lung cancer – A review of current data and recommendations. Lung Cancer, [S.L.], v. 153, p. 11-20, mar. 2021. Elsevier BV.
- BUTT, Yasmeeen M. *et al.* Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. New England Journal Of Medicine, Scottsdale, v. 381, n. 18, p. 1780-1781, 31 out. 2019. Massachusetts Medical Society.
- CLAIRE, Simone St *et al.* Lung health, tobacco, and related products: gaps, challenges, new threats, and suggested research. American Journal Of Physiology-Lung Cellular And Molecular Physiology, Geneva, v. 318, n. 5, p. 1004-1007, 1 maio 2020. American Physiological Society.
- COUZIN-FRANKEL, Jennifer. Questions churn about vaping's long-term risks. Science, [S.L.], v. 366, n. 6469, p. 1059-1060, 29 nov. 2019. American Association for the Advancement of Science (AAAS).
- DOLL, R. *et al.* Study of the Aetiology of Carcinoma of the Lung. Bmj, [S.L.], v. 2, n. 4797, p. 1271-1286, 13 dez. 1952. BMJ.
- DUTRA, Lauren M; GRANA, Rachel; A GLANTZ, Stanton. Philip Morris research on precursors to the modern e-cigarette since 1990. Tobacco Control, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 97-105, 15 nov. 2016. BMJ.
- ESTADOS UNIDOS. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. 2020.
https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#latest-information. Acesso em: 19 fev. 2023.
- FUCITO, Lisa M. *et al.* Clearing the Haze: what do we still need to learn about electronic nicotine delivery systems? Cancer Prevention Research, New Haven, v. 14, n. 1, p. 5-10, 1 jan. 2021. American Association for Cancer Research (AACR).
- GRONDIN, Cynthia J. *et al.* Predicting molecular mechanisms, pathways, and health outcomes induced by Juul e-cigarette aerosol chemicals using the Comparative Toxicogenomics Database. Current Research In Toxicology, Raleigh, v. 2, p. 272-281, 2021. Elsevier BV.
- HAJEK, Peter *et al.* A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. New England Journal Of Medicine, London, v. 380, n. 7, p. 629-637, 14 fev. 2019. Massachusetts Medical Society.
- HEIDEN, Brendan T. *et al.* Prevalence of cigarette and e-cigarette use among U.S. adults eligible for lung cancer screening based on updated USPSTF guidelines. Cancer Epidemiology, St. Louis, v. 76, p. 102079, fev. 2022. Elsevier BV.
- KELSH, Shelby *et al.* Young Adults' Electronic Cigarette Use and Perceptions of Risk. Tobacco Use Insights, Big Rapids, v. 16, p. 1-6, 7 mar. 2023. SAGE Publications.

MADSEN, Lene Ring *et al.* A Cancer That Went Up in Smoke. *Chest*, Copenhagen, v. 149, n. 3, p. 65-67, mar. 2016. Elsevier BV.

MIECH, Richard *et al.* Adolescent Vaping and Nicotine Use in 2017–2018 — U.S. National Estimates. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 380, n. 2, p. 192-193, 10 jan. 2019. Massachusetts Medical Society.

MUTHUMALAGE, Thivanka *et al.* Inflammatory and Oxidative Responses Induced by Exposure to Commonly Used e-Cigarette Flavoring Chemicals and Flavored e-Liquids without Nicotine. *Frontiers In Physiology*, Rochester, v. 8, p. 1130, 11 jan. 2018. Frontiers Media SA.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE DO ESCOLAR, 2019. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021. <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101852>. Acesso em: 19 fev. 2023.

POSICIONAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT) SOBRE OS DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR (DEFS). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, abr. 2022. <https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2022/04/Posicionamento-SBPT-DEFS.pdf>. Acesso em 19 fev. 2023.

RAYNER, Rachael E. *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*, Columbus, v. 320, n. 2, p. 276-287, 1 fev. 2021. American Physiological Society.

REDE CÂNCER. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, ed. 45, mar. 2020. xTrimestral. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//redecancer-ed45-web-completo.pdf>. Acesso em 19 fev. 2023.

RICE, Shawn J. *et al.* Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury. *Journal Of Thoracic Oncology*, Hershey, v. 15, n. 11, p. 1727-1737, nov. 2020. Elsevier BV.

SHERRATT, Frances C. *et al.* Electronic cigarettes: a survey of perceived patient use and attitudes among members of the british thoracic oncology group. *Respiratory Research*, Liverpool, v. 17, n. 1, p. 55-63, 17 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC.

SNODERLY, Hunter T.; NURKIEWICZ, Timothy R.; BOWDRIDGE, Elizabeth C.; BENNEWITZ, Margaret F. E-Cigarette Use: device market, study design, and emerging evidence of biological consequences. *International Journal Of Molecular Sciences*, Morgantown, v. 22, n. 22, p. 12452, 18 nov. 2021. MDPI AG.

SOOD, Amika K. *et al.* Electronic cigarettes: one size does not fit all. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, [S.L.], v. 141, n. 6, p. 1973-1982, jun. 2018. Elsevier BV.

TANG, Moon-Shong *et al.* Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, New York, v. 116, n. 43, p. 21727-21731, 7 out. 2019. Proceedings of the National Academy of Sciences.