

## **SISTEMAS ELETRÔNICOS DE LIBERAÇÃO DE NICOTINA: EVIDÊNCIAS ATUAIS DE EFEITOS RESPIRATÓRIOS E CARDIOVASCULARES**

### **Resumo**

O uso de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, do termo em inglês Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS), ou cigarros eletrônicos (CE), popularizaram-se com a premissa de serem menos nocivos que os cigarros tradicionais, a partir da construção de uma imagem positiva, impulsionada pela indústria do tabaco. Contudo, sabe-se que o uso de dispositivos eletrônicos para fumar tem efeitos carcinogênicos e pro-inflamatórios, afetando a cognição, o comportamento, o desempenho escolar, além de impactar principalmente os sistemas respiratório e cardiovascular. O objetivo desse estudo foi descrever os impactos dos ENDS nos aparelhos respiratório e cardiovascular. Para a elaboração dessa revisão de literatura, foram selecionados 15 ensaios clínicos na língua inglesa, publicados entre 2015 e 2020, nos bancos de dados National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), com o uso dos descritores “Electronic Nicotine Delivery Systems”, “E-cigarette vapor”, “cardiovascular” e “respiratory”. Os resultados revelaram que o uso de ENDS induzem lesão e obstrução de vias aéreas, diminuem o limiar e a sensibilidade do reflexo da tosse, sendo que a fisiologia da tosse e a obstrução do trato respiratório estão relacionados à presença da nicotina. Ademais, o uso de cigarros eletrônicos acarreta diminuição da tensão transcutânea de oxigênio, desestabiliza a homeostase pulmonar, mediante alterações da expressão de genes das vias aéreas de pequenos calibres e de macrófagos alveolares, apesar de não induzir alteração na função pulmonar. Quanto às alterações cardiovasculares, esses dispositivos estimulam elevações da frequência cardíaca, da rigidez arterial, de células progenitoras endoteliais e de micropartículas endoteliais, assim como induzem estresse oxidativo e consequentemente aumentam o risco cardiovascular. Todas essas alterações foram observadas de forma aguda, em virtude do desenho metodológico dos estudos, os quais foram limitados devido ao pequeno tempo de acompanhamento, à variedade de marcas e composições de dispositivos eletrônicos, líquido eletrônico e flavorizantes utilizados e à falta de padronização da amostra. Em vista desses obstáculos à concretização de evidência científica, é fundamental a realização de novos estudos a fim de elucidar melhor os efeitos agudos e de investigar os efeitos crônicos do uso de cigarros eletrônicos nos sistemas respiratório e cardiovascular, por conseguinte desconstruindo a imagem positiva elaborada pela indústria do tabaco.

**Palavras-Chave:** sistemas eletrônicos de distribuição de nicotina, cigarros eletrônicos, aparelho respiratório, aparelho cardiovascular.

## **1. Introdução**

Os Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina, do termo em inglês Electronic Nicotine Delivery System (ENDS), também conhecidos como dispositivos eletrônicos para fumar ou cigarros eletrônicos (CE), popularizaram-se nos últimos anos, sobretudo entre os jovens. Esses aparelhos aquecem e aerossolizam os componentes presentes em seu tanque: o líquido eletrônico, composto por propilenoglicol e glicerina vegetal, em proporções variáveis; nicotina e flavorizantes, ambos são opcionais<sup>1</sup>. Inicialmente com a proposta de auxiliar no processo de cessação do tabagismo, a comercialização desses dispositivos foi amplamente difundida e, devido ao seu potencial lucrativo, passou a estar relacionada aos interesses comerciais de grandes empresas.

Quanto à regulamentação dos ENDS, essa difere em vários países, não havendo consenso mundial sobre o uso dessa tecnologia. No Brasil, por exemplo, a comercialização e a propaganda desses aparelhos estão proibidas desde 2009<sup>2</sup>, ainda que esse tópico esteja, atualmente, em discussão pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Os fatores envolvidos na normatização dos cigarros eletrônicos se referem não apenas a questões de saúde, mas também a questões políticas e econômicas. Nesse contexto, interesses da indústria do tabaco interferem na produção de conhecimento científico, por meio do financiamento de estudos enviesados que favorecem uma imagem positiva dos CE<sup>3</sup>.

Dessa maneira, nota-se que a comercialização desses produtos é favorecida por pesquisas eticamente distorcidas que, aliadas a estratégias de marketing tendenciosas, convencem adultos e jovens de que essa é a opção “mais saudável” para aqueles que não pretendem parar de fumar, mas que se preocupam com sua saúde, o que contribuiu para maior adesão a esse tipo de dispositivo por parte desse público<sup>3</sup>.

Apesar dessa equivocada imagem positiva, os vapores liberados por esses dispositivos contêm substâncias tóxicas<sup>4</sup>, as quais apresentam ações carcinogênicas, pró-inflamatórias e associadas a efeitos cardiovasculares prejudiciais<sup>5</sup>. Além disso, os componentes do líquido eletrônico e os flavorizantes geram a produção de radicais livres e pequenas partículas, efeito semelhante ao do cigarro tradicional. Assim também, o aquecimento do aparelho acarreta liberação de metais e a nicotina apresenta diversos efeitos danosos ao organismo<sup>6</sup>.

Outros efeitos dos CE no organismo estão relacionados ao humor<sup>4</sup>, cognição<sup>4,7</sup>, lesões de mucosa oral, leucoplasia<sup>8</sup>, baixo desempenho acadêmico, agressividade, impulsividade, baixa qualidade de sono<sup>7</sup>, danos à árvore e ao tecido pulmonar<sup>5</sup>. Nesse sentido, as alterações cardiovasculares e respiratórias são as que mais ganham destaque nesses usuários, visto que esses sistemas são impactados direta e indiretamente pelo hábito tabagista.

Embora estudos *in vitro* proporcionem entendimento sobre os componentes do cigarro eletrônico em células e tecidos, esses modelos não são capazes de reproduzir o complexo ambiente de um organismo. Outrossim, as pesquisas com animais também possuem entraves, uma vez que apenas se aproximam da fisiologia e da composição humana, apresentando limitações clínicas. Desta forma, a interpretação de ensaios clínicos é crucial para avaliar a situação de saúde dos fumantes. Por isso, o objetivo dessa revisão é descrever os impactos causados pelo uso de Sistemas Eletrônicos de Distribuição de Nicotina nos aparelhos respiratório e cardiovascular.

## **2. Metodologia**

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, um estudo que possibilita agrupar informações sobre um determinado tema, a partir da síntese de diversos artigos. A partir desse método, é possível tirar conclusões gerais de um tema, apontar lacunas do conhecimento, as quais devem ser complementadas com novos estudos, e orientar profissionais da saúde na tomada de decisões. Para a elaboração dessa revisão, as seguintes etapas foram seguidas: elaboração de uma questão norteadora; extração de artigos em bases de dados eletrônicos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos; leitura, avaliação e síntese dos estudos selecionados; interpretação e apresentação dos resultados.

A pergunta norteadora foi: “Como o uso de cigarros eletrônicos afeta os aparelhos respiratório e cardiovascular, fundamentado em estudos *in vivo*?”. Para respondê-la, foi realizada a busca de estudos nas bases de dados *National Library of Medicine and National Institutes of Health* (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos publicados entre 2015 a 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol, referentes ao uso de cigarros eletrônicos e seus impactos nos aparelhos respiratório e cardiovascular. Foram excluídos estudos sem publicação de resultados, não disponíveis em fontes eletrônicas, protocolos de estudo, pesquisas cujo tema principal consistia na cessação do tabagismo.

Os descritores utilizados foram “Electronic Nicotine Delivery Systems”, “E-cigarette vapor”, “cardiovascular” e “respiratory”.

### **3. Aspectos Éticos e Legais**

Não foi necessária submissão e aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, por não se tratar de pesquisa de ordem prática. Contudo, para obedecer às recomendações éticas, todos os autores consultados foram adequadamente citados e referenciados, de forma a respeitar os direitos autorais, entendendo-se sob esta denominação os direitos de autor e os que lhes são conexos.

### **4. Resultados**

Após a seleção dos artigos encontrados nas bases de dados, foram classificados 15 para compor o presente estudo. Os resultados foram distribuídos nas seguintes categorias: efeitos respiratórios; efeitos cardiovasculares; nicotina, outros componentes e cessação do tabagismo.

#### **4.1. Efeitos Respiratórios**

O impacto de cigarros eletrônicos na função pulmonar ainda não é muito compreendido. Por um lado, conforme o estudo de Chaumont e col., a troca do tabaco tradicional pelo novo dispositivo acarretou aumento do fluxo expiratório forçado<sup>9</sup>. Já os ensaios clínicos de D’Ruiz e col. e de Staudt e col. indicaram que não ocorreu alteração na função pulmonar.<sup>10,11</sup> Contrastando com esses achados, Ferrari e col. relataram que ENDS sem nicotina causaram diminuição do volume expiratório forçado em 1 segundo e do tempo expiratório forçado em indivíduos que já eram fumantes, embora essas alterações não tenham sido muito relevantes<sup>12</sup>. Dessa forma, parece que a vaporização não induz alterações agudas significantes na função pulmonar.

Por outro lado, a oscilometria indicou que o aerossol liberado por esses dispositivos, contendo nicotina, foi capaz de causar obstrução de vias aéreas de forma aguda. Esse efeito, no entanto, parece ser atribuído à nicotina de forma dose-dependente. O uso de ENDS contendo essa substância também foi capaz de diminuir o limiar de urgência à tosse e a sensibilidade desse mesmo reflexo, ambos de forma transitória, de maneira que, em 24 horas, as alterações retornaram aos níveis basais. Esse efeito, contudo, foi dependente da presença de nicotina<sup>1,13</sup>.

Além desses efeitos, o uso de dispositivos eletrônicos ocasionou diminuição da tensão transcutânea de oxigênio, com ou sem a presença de nicotina, lesão epitelial de vias aéreas<sup>14</sup> e alterou a expressão de genes nas vias aéreas de pequeno calibre e em macrófagos alveolares, desestabilizando, assim, a homeostase pulmonar<sup>11</sup>.

## 4.2. Efeitos Cardiovasculares

Alguns cigarros eletrônicos têm a capacidade de elevar a pressão arterial sistólica, embora esses efeitos sejam mais pronunciados com o uso de um cigarro tradicional<sup>15</sup>. A pressão arterial diastólica aumentou, com o uso de ENDS com nicotina<sup>9, 15, 16</sup>, apesar dessa medida parecer reduzida temporariamente, na ausência dessa substância<sup>17</sup>. Em contrapartida, D’Ruiz et col. afirmaram que o uso exclusivo de cigarros eletrônicos ou conjuntamente com cigarros de combustão, por cinco dias, não alterou os valores pressóricos<sup>10</sup>.

A frequência cardíaca apresentou elevação aguda<sup>15,17</sup>, achado que se correlacionou com a presença de nicotina<sup>15</sup>. Esse aumento pode ser explicado pela estimulação do sistema nervoso autônomo (SNA), como se confirmou no estudo de Moheimani e col., no qual houve ativação momentânea do sistema nervoso simpático cardíaco por uso de ENDS contendo nicotina<sup>18</sup>. A ativação do SNA também contribuiu para o aumento do estresse oxidativo<sup>18</sup>.

Segundo Biondi-Zoccai e col., outro efeito observado consistiu no aumento do estresse oxidativo. Esse processo é mediado pelo aumento de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase 2 (NOX2), uma isoforma da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH oxidase), que atua como um importante regulador da trombose associada à ativação plaquetária. Dessa forma, o uso de cigarros eletrônicos, assim como o uso dos tradicionais, foram relacionados a dano endotelial e a aterogênese. Ademais, os ENDS com nicotina causaram diminuição da reserva antioxidante do organismo humano<sup>16</sup>.

Os dispositivos eletrônicos para fumar também exerceram efeitos vasculares, sendo o mais estudado o aumento agudo da rigidez arterial<sup>1,17,19</sup>, evidenciado pela alteração da velocidade da onda de pulso. A rigidez arterial é um fator de risco cardiovascular, independente dos níveis pressóricos.<sup>1</sup> Outra alteração vascular observada foi o aumento do nível plasmático de micropartículas endoteliais, as quais são liberadas após a ativação ou lesão de células endoteliais<sup>11</sup>.

Além disso, houve aumento de células progenitoras endoteliais - efeito que pode ter sido mediado pela nicotina -, e representa alterações endoteliais agudas<sup>5</sup>. Nessa lógica, Chaumont et col. afirmaram que a nicotina foi responsável pelas alterações microvasculares, uma vez que a vaporização dos outros componentes não é capaz de induzir essas mudanças.<sup>19</sup> Assim, as evidências revelaram que o uso de ENDS induz lesão vascular, alteração que está relacionada ao risco cardiovascular.

### **4.3. Nicotina, Outros Componentes e Cessação do Tabagismo**

A nicotina não   o componente mais prejudicial nos cigarros, no entanto, deve-se estar atento aos seus efeitos tóxicos e de dependência.<sup>20</sup> Apesar dessa afirmação, diversas repercussões negativas atribuídas aos cigarros eletrônicos parecem associadas a esse alcaloide, como obstru o das vias aéreas, altera o da fisiologia da tosse, a o simpatomim tica na hemodinâmica pulmonar, diminui o de reservas antioxidantes e mudanças microvasculares<sup>1,13,16,18,19,29</sup>.

Os cigarros de vaporiza o que cont m nicotina fornecem menos dessa substância ao organismo, em compara o ao cigarro de combustão, dessa maneira caracterizando um menor risco cardiovascular<sup>15</sup>. Outra aparente vantagem consiste em esses dispositivos não gerarem monóxido de carbono e outros componentes cancerígenos em compara o ao tabaco tradicional<sup>15</sup>. Entretanto, geram aldeídos<sup>5</sup>, radicais livres e carbonilas voláteis, os quais exercem fun es vasoconstrictoras e de estresse oxidativo<sup>19</sup>. Em vista disso, ao imitar o ato de fumar e ao fornecer nicotina ao organismo, o uso de cigarros eletrônicos pode satisfazer o desejo por esse alcaloide<sup>15</sup>. Assim, o uso de ENDS se apresentou como alternativa ao cigarro de combustão, considerando a menor quantidade de substâncias nocivas produzidas<sup>16</sup>.

### **5. Discussão**

Os resultados desse estudo estão em consonância com a literatura existente. Nessa perspectiva, pesquisas com modelos animais sugeriram que os ENDS produzem toxicidade direta ao tecido pulmonar, diminui o da barreira alveolocapilar, diminui o das respostas imunológicas do hospedeiro<sup>21</sup>, hiperreatividade das vias aéreas<sup>21, 22</sup>, aumento de susceptibilidade a infec es, perda ciliar, diminui o da produ o de muco no trato respiratório<sup>22</sup>.

De acordo com MacDonald e Middlekauf, o uso de dispositivos eletrônicos para fumar promoveu efeitos oxidativos e simpatomiméticos, com o aumento agudo da pressão arterial e frequência cardíaca, promovendo trombogênese e aterog nese<sup>6</sup>. Além disso, constataram-se o aumento do estresse de lipoproteínas de baixa densidade, efeito que predispõe   deposi o de placas de ateroma<sup>6</sup>. Nesse sentido, Conklin e col. relataram que as altera es promovidas não se associaram somente ao cigarro tradicional, mas também às outras formas de uso de tabaco, como cigarros eletrônicos, narguilé e cigarrilhas<sup>23</sup>. Contribuindo para esse raciocínio, uma revisão que integrou estudos com animais revelou diminui o da fun o cardíaca e eleva o de aterosclerose em roedores, além de outros efeitos adversos gerados pela vaporiza o, tais como perda de peso,

aumento de neutrófilos circulantes, inflamação, fibrose sistêmica e alterações no ciclo circadiano<sup>22</sup>.

Ademais, apesar dos aparentes benefícios da troca do cigarro tradicional pelo eletrônico, como a diminuição dos componentes tóxicos, a literatura demonstra que a vaporização não aumentou a taxa de adesão à cessação do tabagismo<sup>24</sup>, ou ainda, como agravante, relacionou-se com menor adesão à suspensão do tabagismo<sup>25</sup>.

Essa revisão incorpora as evidências recentes, coletadas em ensaios clínicos, dos efeitos respiratórios e cardiovasculares do uso de ENDS. A atual literatura a respeito de cigarros eletrônicos e seus efeitos ainda é limitada. Nesse sentido, dificuldades na interpretação e na sistematização de estudos sobre esses dispositivos são decorrentes da variedade de marcas, produtos e composições do líquido eletrônico. Outrossim, a falta de padronização de metodologias e a heterogeneidade da amostra selecionada para ensaios clínicos – que pode conter indivíduos que já utilizaram, ainda utilizam tabaco tradicional ou que nunca fumaram – exercem impacto direto nos resultados. Outra importante limitação consiste no curto período de tempo no qual os pacientes são acompanhados, que não possibilita a avaliação de efeitos a longo da vaporização.

Portanto, é de suma importância que novos estudos longitudinais sejam realizados a fim de investigar efeitos agudos e crônicos. Assim também, variáveis relacionadas, como sexo e idade, devem ser estudadas, possibilitando que a comunidade médica e a população sejam informadas quanto aos possíveis danos à saúde relacionados a essa atividade.

## **6. Conclusão**

Os estudos selecionados apresentaram os efeitos agudos promovidos pelo uso de cigarros eletrônicos nos sistemas respiratório e cardiovascular, sendo a maioria deles dependentes da presença de nicotina. Dentre os principais efeitos decorrentes da vaporização, destacam-se obstrução e lesão de vias aéreas, desestabilização da homeostase pulmonar, estresse oxidativo, elevação da frequência cardíaca, além de aumento da rigidez arterial, de células progenitoras endoteliais e de micropartículas endoteliais. Demonstraram, ainda, que o uso de sistemas eletrônicos liberadores de nicotina pode ser eficaz na terapia de cessação do tabagismo, entretanto de forma não muito eficiente. Em vista disso, torna-se fundamental a realização de novos estudos sobre essa temática, a fim de elucidar melhor os efeitos desses dispositivos a curto prazo, assim como investigar os impactos a longo prazo. Desse modo, a opinião popular sobre esses dispositivos, a qual atualmente é influenciada por interesses comerciais e

desconhecimento geral, poderá ser desconstruída, alicerçada em evidências científicas confiáveis sobre a nocividade do uso de cigarros eletrônicos.

## **6. Referências Bibliográficas**

1. Antoniewicz L, Brynedal A, Hedman L, Lundbäck M, Bossom JA. *Cardiovascular toxicology*. 2019; 19(5): 441-450.
2. Cavalcante TM, et al. Conhecimento e uso de cigarros eletrônicos e percepção de risco no Brasil: resultados de um país com requisitos regulatórios rígidos. *Cadernos de Saúde Pública*. 2017; 33(3).
3. Stone E, Marshall H. Tobacco and electronic nicotine delivery systems regulation. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(1): 67-76.
4. Glasser AM, et al. Overview of electronic nicotine delivery systems: a systematic review. *American journal of preventive medicine*. 2017; 52(2): 33-66.
5. Antoniewicz L, et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis*. 2016; 255: 179-185.
6. MacDonald A, Middlekauff HR. Electronic cigarettes and cardiovascular health: what do we know so far? *Vascular health and risk management*. 2019; 15: 159-174.
7. Tobore TO. On the potential harmful effects of E-Cigarettes (EC) on the developing brain: The relationship between vaping-induced oxidative stress and adolescent/young adults social maladjustment. *Journal of Adolescence*. 2019; 76: 202-209.
8. Visconti MJ, Ashack K. Dermatologic manifestations associated with electronic cigarette use. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 81(4): 1001-1007.
9. Chaumont M, et al. Short halt in vaping modifies cardiorespiratory parameters and urine metabolome: a randomized trial. *American Journal Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2019; 318(2): 331-334.
10. D'Ruiz CD, O'Connell G, Graff DW, Yan XS. Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints and other physiological effects following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017; 87: 36-53.
11. Staudt, MR, Salit J, Kaner, RJ, Hollmann C, Crystal RG. Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respir Res*. 2018; 19: 78-88.
12. Ferrari M, et al. Short-term effects of a nicotine-free e-cigarette compared to a traditional cigarette in smokers and non-smokers. *BMC pulmonary medicine*. 2015; 15(1): 1-9.

13. Dicipinigaitis PV, Chang AL, Dicipinigaitis AJ, Negassa A. Effect of Electronic Cigarette Use on the Urge-to-Cough Sensation. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2016; 18(8): 1763-1765.
14. Chaumont M, et al. Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2019; 316: 705-719.
15. Yan XS, D’Ruiz C. Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2015; 71(1): 24-34.
16. Biondi-Zoccai G, et al. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the Sapienza university of Rome-vascular assessment of proatherosclerotic effects of smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8(6): 1-29.
17. Frazen KF, et al. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vascular medicine*. 2018; 23(5): 419-425.
18. Mohemani R, et al. Sympathomimetic Effects of Acute E-Cigarette Use: Role of Nicotine and Non-Nicotine Constituents. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 9(6): 65-79.
19. Chaumont M, et al. Differential effects of e-cigarette on microvascular endothelial function, arterial stiffness and oxidative stress: a randomized crossover trial. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 1-9.
20. Palmer AM, Brandon TH. Nicotine or expectancies? Using the balanced-placebo design to test immediate outcomes of vaping. *Addictive behaviors*. 2019; 97: 90-96.
21. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2017; 313(2): 193-206.
22. Marczyklo T. How bad are e-cigarettes? What can we learn from animal exposure models? *The Journal of Physiology*. 2020.
23. Conklin DJ, et al. Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019.

24. Patil S, et al. Are electronic nicotine delivery systems (ENDs) helping cigarette smokers quit? - Current evidence. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2020; 49(3): 181-189.
25. Kalkhoran S, Glantz, SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016; 4(2): 116-128.