

# Alterações Genotóxicas, Citotóxicas e Inflamatórias da Mucosa Oral Induzidas pelo Uso de Cigarro Eletrônico: Revisão Sistemática da Literatura

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n3.5536>

*Genotoxic, Cytotoxic, and Inflammatory Alterations of the Oral Mucosa Caused by the Use of Electronic Cigarettes: Literature Systematic Review*

Alteraciones Genotóxicas, Citotóxicas e Inflamatorias de la Mucosa Oral Causadas por el Uso de Cigarrillos Electrónicos: Revisión Sistemática de la Literatura

Thiago Queiroz Moreira<sup>1</sup>; Maria Isabel Domingo Santos<sup>2</sup>; Beatriz Reberte Miyagui<sup>3</sup>; Isabela Hatisuka de Carvalho<sup>4</sup>; Isabela Maria Lisboa da Silva<sup>5</sup>; Nayara Bezerra de Assis<sup>6</sup>; Fernanda Salgueiredo Giudice<sup>7</sup>; Janaina Pereira Dina Torelli<sup>8</sup>; Veronica Quispe Yujra<sup>9</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O aumento do uso de cigarros eletrônicos (*vapes*) tem sido apontado como um novo problema de saúde pública. **Objetivo:** Identificar evidências sobre efeitos do *vape* no estabelecimento de danos celulares e teciduais, e identificar vias carcinogênicas relacionadas ao câncer de cabeça e pescoço e câncer bucal. **Método:** Revisão sistemática, nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Cochrane, com recorte temporal de dez anos (2014-2024). Os descritores foram: *e-cigarettes, vaping, oral cancer, squamous carcinoma e head & neck cancer*, sendo incluídos e analisados 14 estudos originais *in vitro* e *in vivo*, que investigaram alterações em nível molecular e clínico decorrentes da exposição e consumo dos *vapes*. Os estudos foram classificados conforme o risco de vies pelas ferramentas OHAT e ROBINS-E. **Resultados:** Os achados foram agrupados pela predominância dos efeitos genotóxicos, citotóxicos e de alterações de vias inflamatórias e de progressão de células e lesões teciduais de mucosa oral. Os resultados *in vitro* e *in vivo* evidenciaram danos ao DNA, formação de micronúcleos, redução da viabilidade celular, aumento de LDH e ROS, ativação de vias oncogênicas como NF-κB e STAT3 e de vias inflamatórias (aumento de interleucinas) e de progressão (fenótipo de transição epitélio-mesenquimal). **Conclusão:** Em conjunto, os achados demonstram que *vapes* são capazes de ativar vias carcinogênicas de células de cabeça e pescoço e da mucosa oral, além de ativar e acelerar quadros inflamatórios, configurando um microambiente favorável à iniciação, à promoção e à progressão neoplásica e reforçando a necessidade de mais estudos clínicos e investigação de vias próprias ao agente.

**Palavras-chave:** Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina; Genotoxicidade; Carcinogênese; Inflamação; Neoplasias Bucais.

## ABSTRACT

**Introduction:** The increased use of electronic cigarettes (*vapes*) has been identified as a new public health problem. **Objective:** To find evidence on the effects of vaping on the establishment of cellular and tissue damage and to identify carcinogenic pathways related to head and neck cancer and oral cancer. **Method:** Systematic review research in the PubMed, LILACS, SciELO, and Cochrane databases, with a ten-year time frame (2014-2024). Descriptors: *e-cigarettes, vaping, oral cancer, squamous carcinoma, and head & neck cancer*. Fourteen original *in vitro* and *in vivo* studies that investigated alterations at the molecular and clinical level resulting from exposure to and consumption of vapes were included and analyzed. The studies were classified according to the risk of bias using the OHAT and ROBINS-E tools. **Results:** Findings were grouped by the predominance of genotoxic and cytotoxic effects, as well as alterations in inflammatory pathways and cell progression and tissue lesions in the oral mucosa. *In vitro* and *in vivo* results showed DNA damage, micronucleus formation, reduced cell viability, increased LDH and ROS, activation of oncogenic pathways such as NF-κB and STAT3, and inflammatory pathways (increased interleukins) and progression pathways (epithelial-mesenchymal transition phenotype). **Conclusion:** Together, the findings demonstrate that vapes are capable of activating carcinogenic pathways in head and neck cells and oral mucosa. In addition, we consider activating and accelerating inflammatory processes, creating a microenvironment favorable to neoplastic initiation, promotion, and progression. These findings highlight the need for more robust clinical studies and mechanistic investigations focused on agent-specific pathways.

**Key words:** Electronic Nicotine Delivery Systems; Genotoxicity; Carcinogenesis; Inflammation; Mouth Neoplasms.

## RESUMEN

**Introducción:** El aumento del uso de cigarrillos electrónicos (vapeadores) se ha identificado como un nuevo problema de salud pública. **Objetivo:** Identificar evidencias sobre los efectos del vapeo en el daño celular y tisular, así como las vías carcinogénicas relacionadas con el cáncer de cabeza y cuello y el cáncer oral. **Método:** Revisión sistemática con búsqueda en las bases de datos PubMed, LILACS, SciELO y Cochrane, dentro del período de diez años (2014-2024). Los descriptores fueron: *e-cigarettes, vaping, oral cancer, squamous carcinoma e head & neck cancer*. Se incluyeron y analizaron catorce estudios originales *in vitro* e *in vivo* que investigaron alteraciones a nivel molecular y clínico derivadas de la exposición y el consumo de vapeadores. Los estudios se clasificaron según el riesgo de sesgo mediante las herramientas OHAT y ROBINS-E. **Resultados:** Los hallazgos se agruparon según el predominio de efectos genotóxicos y citotóxicos, así como alteraciones en las vías inflamatorias, la progresión celular y las lesiones tisulares en la mucosa oral. Los resultados *in vitro* e *in vivo* mostraron daños en el ADN, formación de micronúcleos, reducción de la viabilidad celular, aumento de LDH y ROS, activación de vias oncogénicas como NF-κB y STAT3, y vias inflamatorias (aumento de interleucinas) y vias de progresión (fenotipo de transición epitélio-mesenquimal). **Conclusión:** En conjunto, los hallazgos demuestran que los cigarrillos electrónicos son capaces de activar vias carcinogénicas en células de cabeza y cuello y mucosa oral, además de activar y acelerar procesos inflamatorios, creando un microambiente favorable para la iniciação, promoción y progresión neoplásica, y reforzando la necesidad de realizar más estudios clínicos e investigar las vias específicas de este agente.

**Palabras clave:** Sistemas Electrónicos de Liberación de Nicotina; Genotoxicidad; Carcinogénese; Inflamación; Neoplasias de la Boca.

<sup>1-9</sup>Faculdade Santa Marcelina (FASM). São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup>E-mail: thiagomoreira.ads@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0005-5229-6530>

<sup>2</sup>E-mail: mariadomingo996@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0005-6695-109X>

<sup>3</sup>E-mail: beatrizrebertemiyagui@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-8635-3744>

<sup>4</sup>E-mail: isabela.hatisuka@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-5881-8794>

<sup>5</sup>E-mail: isabela\_silva@aluno.santamarcelina.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0001-0357-1744>

<sup>6</sup>E-mail: nayarabdeassis@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0007-8691-8929>

<sup>7</sup>E-mail: fernanda.giudice@santamarcelina.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6846-2904>

<sup>8</sup>E-mail: janaina.torelli@santamarcelina.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-9354-1807>

<sup>9</sup>E-mail: veronica.yujra@santamarcelina.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-9469-3407>

**Endereço para correspondência:** Veronica Quispe Yujra. FASM. Rua Cachoeira Utupanema, 40 - Itaquera. São Paulo (SP), Brasil.  
E-mail: veronica.yujra@santamarcelina.edu.br



## INTRODUÇÃO

Criado como alternativa ao cigarro tradicional, o cigarro eletrônico surgiu com o objetivo de ajudar a reduzir ou até mesmo eliminar o tabagismo convencional<sup>1</sup>. Ao remover a combustão do tabaco, esses dispositivos reduziram a exposição a carcinógenos amplamente conhecidos. No entanto, na verdade, surgem efeitos adversos e danos à saúde que contrariam os objetivos iniciais.

Apesar de ter sido pensado para tabagistas crônicos, o cigarro eletrônico rapidamente ultrapassou esse público-alvo e foi adotado como moda entre jovens<sup>2</sup>. Chamado popularmente de *vape*, seu uso tornou-se frequente entre pessoas não fumantes. Sabores atrativos, cores e *designs* chamativos foram alguns dos fatores que o tornaram popular, especialmente entre indivíduos de 15 a 35 anos, como demonstrado por um estudo de coorte estadunidense de 2021 que retratou o uso do cigarro eletrônico como uma epidemia<sup>3</sup>.

O crescente número de evidências correlacionando o uso de *vapes* a diversas patologias reforça ainda mais a preocupação e necessidade de estudos. Em 2020, uma revisão sistemática revelou associações significativas do dispositivo com doenças, incluindo lesões pulmonares agudas e intoxicações graves<sup>4</sup>. Além disso, outra pesquisa na mesma época constatou danos ao DNA e inibição de proteínas de reparo em camundongos expostos ao cigarro eletrônico, reforçando que a percepção inicial de segurança em torno desse dispositivo era equivocada e contribuiu para novos problemas de saúde pública<sup>5</sup>.

O impacto do cigarro eletrônico se mostra particularmente relevante nas regiões de cabeça e pescoço, e, entre elas, nos tecidos e nas células epiteliais de revestimento da mucosa oral, uma vez que estes originam grande parcela das neoplasias malignas dessa região e são áreas diretamente expostas aos aerossóis durante o uso. Esse contexto justifica a realização deste estudo que visa reunir dados moleculares, celulares e clínicos para construir evidências sobre os mecanismos de dano celular do cigarro eletrônico em região de cabeça e pescoço e na cavidade oral.

Assim, o objetivo central desta revisão foi analisar os efeitos celulares e moleculares do uso de cigarros eletrônicos (*vapes*) na região de cabeça e pescoço, enfatizando mecanismos de genotoxicidade, citotoxicidade e inflamação tecidual em mucosa oral. As hipóteses se basearam em investigar a relação entre exposição ou uso de cigarros eletrônicos e processos inflamatórios e sua influência na progressão de lesões teciduais orais inflamatórias ou malignas.

## MÉTODO

A busca dos artigos foi realizada no período de agosto de 2024 a novembro do mesmo ano. A pesquisa primária utilizou inicialmente as palavras-chave em três idiomas de acordo com os critérios de inclusão e com um recorte temporal de dez anos (2014 a 2024).

Como critérios de inclusão, foram incluídos artigos originais dos últimos dez anos nos idiomas inglês, português e espanhol com dados experimentais em modelo animal e análises *in vitro* ou *in vivo*, além de estudos observacionais transversais de exposição, nos quais foram comparados pacientes usuários de *vape* e não usuários.

Como critérios de exclusão, foram excluídos artigos não originais, relatos de caso e revisões sistemáticas, estudos que não abrangiam a região cabeça e pescoço ou cavidade oral, estudos tangenciais, artigos incompletos e em outros idiomas que não inglês, português e espanhol.

Os artigos triados e selecionados foram retirados das plataformas públicas: PubMed, LILACS, SciELO e Cochrane. A busca foi realizada com os seguintes termos controlados por meio do *Medical Subject Headings* (MeSH): “*e-cigarettes and Head & Neck Cancer*”, “*vaping and Head & Neck cancer*”, “*e-cigarettes and oral cancer*”, “*vaping and oral cancer*”, “*e-cigarettes and squamous carcinoma*” e “*vaping and squamous carcinoma*”.

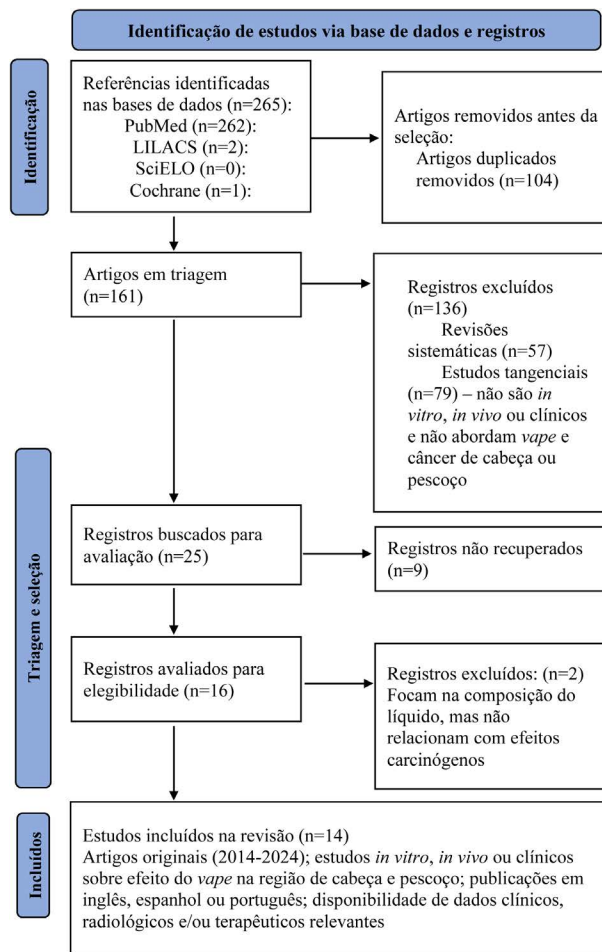
No levantamento primário de busca pelos descritores, foram encontrados 162 artigos, após leitura de título e resumos e aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados 14 artigos para análise, tabulação e revisão completa. Este estudo foi inserido no banco do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)<sup>6</sup>, de acordo às normas da revista, com o ID: 1244636.

A metodologia e o fluxograma de seleção podem ser observados detalhadamente na Figura 1<sup>7</sup>, enquanto a organização das questões de pesquisa PICO está detalhada no Quadro 1.

Toda a amostra foi submetida à análise de risco de viés por meio das ferramentas OHAT<sup>8</sup> para os estudos experimentais, e ROBINS-E<sup>9</sup> para os estudos observacionais de exposição ao *vape*. A categorização dos domínios das pesquisas foi realizada por dois revisores independentes e, na presença de discrepância em algum critério, um terceiro revisor definiu o escore.

Dos artigos da amostra analisados pelo OHAT (n=9), nenhum estudo foi avaliado como de alto risco de viés, todos os estudos apresentaram risco baixo ou moderado na maioria dos domínios do estudo aplicáveis.

Quanto aos estudos analisados pelo ROBINS-E (n=5), os estudos observacionais comprovaram delineamentos e amostras heterogêneas, apresentando risco moderado a



**Figura 1.** Fluxograma de seleção e critérios de inclusão de artigos de acordo com o modelo PRISMA<sup>7</sup>

**Quadro 1.** Estrutura da questão de pesquisa de acordo com a estratégia PICO<sup>10</sup>

Componente (PICO)	Descrição
(P) População/ Amostra	Estudos experimentais ou clínicos sobre carcinogênese de cabeça e pescoço ou de mucosa bucal
(I) Intervenção	Exposição ao cigarro eletrônico e seus produtos
(C) Comparador	Amostras expostas e amostras não expostas
(O) Desfecho	Evidências de genotoxicidade, mutagenicidade, citogenicidade, inflamação e carcinogênese

sério em pelo menos um dos domínios. Contudo, também não foi constatado risco crítico em nenhum artigo. O resultado desta análise consta no Material Suplementar. Nenhum artigo foi excluído nesta fase para elaboração deste manuscrito.

## RESULTADOS

Os 14 estudos analisados em profundidade permitiram o estabelecimento de 2 eixos de evidências: efeitos

genotóxicos, mutagênicos e citotóxicos; e associação com eventos inflamatórios e de progressão de lesões em mucosa oral. Assim, foram descritos os resultados acompanhando essa linha de progressão tumoral.

Agentes genotóxicos são aqueles capazes de interagir com o DNA, produzindo alterações em sua estrutura ou função. Quando essas alterações se estabelecem, ocorre uma mutação. A comprovação da genotoxicidade e da mutagenicidade constitui uma parte importante da pesquisa do câncer<sup>11</sup>.

Na presente revisão, encontram-se cinco estudos investigando diretamente essa genotoxicidade pelo *vape*, pelas vias MAPK, ubiquitinação proteica, sinalização do receptor AhR (*aryl hydrocarbon*), carregamento de tRNA, sinalização das GTPases da família RHo e via Wnt/Ca<sup>2+</sup>. Três artigos apontam que, embora os cigarros eletrônicos possam apresentar níveis mais baixos de carcinógenos em comparação aos cigarros convencionais, o seu uso está longe de ser inofensivo — especialmente em relação aos efeitos genotóxicos nas células da cavidade oral<sup>12-16</sup>.

Hamad et al.<sup>12</sup> avaliaram a expressão gênica após exposição aguda ao *vape*, observando regulação diferencial de dezenas de genes relacionados à resposta a danos no DNA e ao câncer, com destaque para a superexpressão do gene TP53 — reconhecido por sua função na regulação do ciclo celular e na resposta a danos no DNA — e a repressão de MPG, uma glicosilase essencial na via de reparo por excisão de base. Além disso, os efeitos genotóxicos foram dependentes do volume e intensidade das tragadas, evidenciando que o comportamento do usuário influencia diretamente o impacto molecular.

Na mesma linha, Tellez et al.<sup>13</sup> constataram também os efeitos genotóxicos do *vape* em linhagens celulares epiteliais orais da língua expostas a diferentes e-líquidos, nos quais se observou aumento significativo da formação de micronúcleos, peroxidação lipídica e estresse oxidativo — mesmo em dispositivos com ausência de nicotina. Produtos com sabores específicos, como *Blue Pucker* e *Love Potion*, apresentaram maior potencial genotóxico, sugerindo que os aditivos aromatizantes também podem exercer papel crítico nos danos ao DNA.

Com resultados inconclusivos Guo et al.<sup>14</sup> analisaram a formação de sítios apurínicos/apirimidínicos (AP sites), que indicam lesões no DNA e em células orais de usuários de cigarro eletrônico. Os usuários de *vape* apresentaram níveis significativamente menores desses danos (mediana de 3,3 por 10<sup>7</sup> nucleotídeos) em comparação aos fumantes convencionais (5,7). Esses dados paradoxais foram associados à ação bactericida do propilenoglicol sobre a microbiota oral sugerindo uma possível redução da inflamação. No entanto, os autores alertam que essa redução não implica, por si só, menor risco genotóxico,

uma vez que outros mecanismos de dano ao DNA poderiam estar presentes.

Já em nível transcriptômico, Tommasi et al.<sup>15</sup> demonstraram que usuários regulares de cigarros eletrônicos apresentaram mais de mil transcritos diferencialmente expressos nas células da mucosa oral. Embora o número tenha sido inferior ao de fumantes convencionais, a proporção de RNAs não codificantes regulatórios foi maior entre os *vapers*, com potencial de alterar vias como Wnt/Ca<sup>2+</sup> e GTPases da família Rho — ambas relacionadas à carcinogênese.

Quanto à citotoxicidade, que se refere à capacidade de uma substância ou agente causar danos ou morte às células<sup>17</sup>, nesta revisão foram observados efeitos diretos e predominantes da citotoxicidade pelo cigarro eletrônico em três artigos, os quais evidenciaram reduções na viabilidade celular, por meio de diferentes ensaios.

No estudo de Omaiye et al.<sup>18</sup>, a queda da viabilidade celular foi analisada a partir do clássico ensaio MTT, um teste colorimétrico que funciona pela redução do composto MTT por desidrogenases mitocondriais formando cristais roxos de formazan, dessa maneira, a quantidade do corante é diretamente proporcional ao número de células viáveis. Os autores observaram diminuição da formação de formazan, portanto, redução na atividade mitocondrial e celular. Como complemento, foi realizado o ensaio NRU, o qual avalia a capacidade de células vivas e metabolicamente ativas de incorporar e reterem o corante vermelho neutro NR em seus lisossomos. Notou-se redução da absorbância, concluindo-se que houve também diminuição da integridade da membrana lisossomal, constatando, assim, dano celular.

Estendendo esses achados, dois estudos analisaram biomarcadores de lesão tecidual, observando significativo aumento de lactato desidrogenase (LDH) sob uso de cigarro eletrônico<sup>18,19</sup>. Pandarathodiyil et al.<sup>19</sup> analisaram o aumento dos níveis de LDH na saliva dos usuários, confirmando efeitos citotóxicos e nocivos dos cigarros eletrônicos na cavidade e na mucosa bucal.

Somado a esses achados, Yu et al.<sup>20</sup> observaram que a sobrevivência das células foi afetada pelo uso do cigarro eletrônico independentemente do teor de nicotina envolvido e concluíram uma significativa redução da viabilidade celular e na sobrevivência clonogênica de células HaCaT (linhagem de queratinócitos epidérmicos humanos imortalizados), UMSCC10B (linhagem de células de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço derivadas de linfonodo metastático) e HN30 (linhagem de células de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço derivadas de tumor laríngeo primário), resultando em um aumento da taxa de necrose e apoptose, para além do dano no DNA celular pelo aumento do

comprimento da cauda de cometa, biomarcador utilizado para detectar quebras de fita dupla do DNA.

Por fim, ilustrando efeitos moleculares com grande associação clínica, Manyanga et al.<sup>16</sup> verificaram que células cancerígenas orais expostas aos aerossóis de cigarro eletrônico apresentaram resistência à ação da cisplatina, fármaco amplamente utilizado no tratamento de cânceres de cavidade oral. O mecanismo analisado encontrou alterações na expressão de transportadores de influxo e efluxo de drogas (como CTR1, ATP7A e ABCG2), e não depende da presença de nicotina, o que reforça a contribuição dos outros compostos presentes nos aerossóis dos dispositivos eletrônicos.

Dessa forma, os resultados desses artigos demonstraram por diferentes meios que o uso dos cigarros eletrônicos produz efeitos genotóxicos e citotóxicos, resultando em evidentes danos ao DNA (aumento do comprimento da cauda do cometa e acúmulo de focos  $\gamma$ -H2AX, aumento nas quebras de fita de DNA, estresse oxidativo, formação de micronúcleos) e na diminuição da viabilidade celular pelos parâmetros: concentração inibitória de 70% (CI 70), aumento do LDH, taxas aumentadas de necrose, assim como os já mencionados aumento do comprimento da cauda do cometa e acúmulo de focos  $\gamma$ -H2AX, ou seja, aumento nas quebras de fita de DNA.

Os oito artigos com predominância das análises moleculares, as principais células utilizadas nos estudos *in vitro* ou *in vivo*, as vias genotóxicas analisadas, bem como os ensaios e achados diretamente associados à citotoxicidade desta amostra, foram sintetizados na Quadro 2.

Paulatinamente, considerando uma progressão carcinogênica pós iniciação e promoção, um dos contextos nos quais a associação do cigarro eletrônico com o desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço tem sido investigada é o da inflamação — um processo já conhecido como uma condição de risco para a carcinogênese. As evidências literárias em nível celular e clínico apontaram sete estudos que elucidam parcialmente essa correlação.

Estudos *in vitro*, como o de Tsai et al.<sup>21</sup>, observaram que os líquidos dos cigarros eletrônicos, mesmo sem a vaporização, já aumentam a expressão do receptor RAGE — um ator central na inflamação crônica associado à progressão de diversos tipos de câncer. Esse processo é potencializado com a introdução da nicotina presente na maioria dos dispositivos. Além disso, outro marcador inflamatório analisado no estudo, a IL-1 $\alpha$ , evidencia que os próprios componentes químicos presentes nesses líquidos são biologicamente ativos.

Reforçando essa ativação das vias inflamatórias, Robin H. et al.<sup>22</sup> demonstraram que o vapor gerado a partir dos líquidos de cigarro eletrônico eleva a expressão do TNF- $\alpha$

**Quadro 2.** Estudos que analisaram genotoxicidade e citotoxicidade decorrentes da exposição aos componentes dos *e-cigarettes*

Artigo/Tipo de estudo	Amostra	Ensaio	Genes reguladores	Vias de sinalização celular analisadas	Alterações genotóxicas	Viabilidade celular	Conclusões do estudo
Hamad et al. <sup>12</sup> Estudo <i>in vivo</i>	Epitélio da bochecha interna de usuários de <i>vape</i>	<i>Ingenuity Pathway Analysis</i> e RT-PCR	TP53, MAP2K6 e MAPK12	Ciclo celular, vias do câncer e via MAPK	—	—	Tragadas de cigarro eletrônico alteram significativamente a expressão do TP53
Tellez et al. <sup>13</sup> Estudo <i>in vitro</i>	MOE1A, MOE1B e MSK-LEUK1	NRU, ROS-Glo, TBAR, micronúcleos e cometa	hTERT, CDK4R2C, cyclin D1 e P53C234	Vias proliferativas	—	—	E-líquidos causaram toxicidade celular ≥20%, induziram níveis significativos de estresse oxidativo e formação de micronúcleos até 5 vezes maior
Guo et al. <sup>14</sup> Estudo <i>in vivo</i>	Células orais de usuários de <i>vape</i> , tabagistas convencionais e não fumantes	Quantificação de sítios AP	Não especificado	Vias proliferativas	—	—	Níveis de sítios de AP em usuários de cigarros eletrônicos foram significativamente menores do que em não fumantes e fumantes. O propilenoglicol presente no vapor do cigarro eletrônico pode inibir a inflamação induzida por bactérias na cavidade oral
Tommasi et al. <sup>15</sup> Estudo <i>in vivo</i>	Células orais de usuários de <i>vape</i> e tabagistas	RNA-seq e análise de expressão diferencial	NOTCH1 e HERC2	Ubiquitinação proteica, sinalização do AhR, carregamento de tRNA, sinalização das GTPases e Wnt/Ca <sup>2+</sup>	—	—	Identificou-se desregulação de genes de importância crítica e vias moleculares associadas no epitélio oral de usuários de cigarros eletrônicos
Manyanga et al. <sup>16</sup> Estudo <i>in vitro</i>	UM-SCC-1, WSU-HN6 e WSU-HN30	MTT, clonogenicidade, apoptose e RT-qPCR	XPA, MMS19 e ERCC1	Vias proliferativas	—	—	Estresse oxidativo e metaloproteínas
Omaie et al. <sup>18</sup> Estudo <i>in vitro</i>	BEAS-2B (epitélio brônquico humano)	Análise química dos e-líquidos e aerossóis por GC-MS, com quantificação de nicotina e flavorizantes, associada à exposição <i>in vitro</i> de células ao conteúdo dos <i>pods</i> e avaliação de citotoxicidade por MTT, <i>neutral red uptake</i> e liberação de LDH	—	—	Não avaliado diretamente, mas inferido por liberação de LDH e dano celular	MTT, NRU, LDH Redução da viabilidade celular, citotoxicidade aguda em todos os JUUL <i>pods</i>	As concentrações de nicotina e de algumas substâncias químicas aromatizantes nos cigarros eletrônicos são citotóxicas Células cancerígenas expostas a extratos de aerossol de e-cigarro e tratadas com cisplatina apresentam uma diminuição significativa na morte celular, aumento na viabilidade, aumento na sobrevivência clonogênica e aumento da CI 50
Pandarathodiyil et al. <sup>19</sup> Estudo <i>in vivo</i>	Saliva de usuários de <i>vape</i> , tabagistas e não fumantes	Estudo comparativo com coleta de saliva total não estimulada e mensuração da atividade de LDH salivar por ensaio colorimétrico, com posterior comparação estatística entre grupos	—	—	—	Níveis mais elevados de LDH na saliva dos usuários de <i>vape</i> quando comparados aos não fumantes	Efeitos citotóxicos e nocivos dos cigarros eletrônicos na mucosa oral baseados no aumento do nível de LDH
Yu et al. (2015) <sup>20</sup> Estudo <i>in vitro</i>	HaCaT, UMSCC10B e HN30	Exposição de culturas celulares ao extrato de vapor de cigarro eletrônico com e sem nicotina, seguida de avaliação de citotoxicidade e morte celular por Annexin V, <i>trypan blue</i> e ensaio clonogênico, além de análise de danos ao DNA por ensaio cometa neutro e imunomarcagem para γ-H2AX	—	—	Aumento de quebras de DNA (comet assay, γ-H2AX)	Redução na viabilidade e sobrevivência celular e aumento de necrose/apoptose	O vapor do cigarro eletrônico é citotóxico para linhagens de células epiteliais e induz quebras na cadeia de DNA

Legendas: UM-SCC-1, WSU-HN6 e WSU-HN30: Linhagens celulares de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço humano; Via MAPK: proteína ativada por mitógeno; NOTCH1 e HERC2: Genes supressores tumorais; Estresse oxidativo e metaloproteínas: interferem na destoxificação e transporte da cisplatina; MOE1A e MOE1B: Linhagens de células epiteliais orais; MSK-LEUK1: Linhagem estabelecida de uma lesão de leucoplasia displásica adjacente a um carcinoma de células escamosas da língua; CI 50: concentração inibitória 50%; LDH: lactato desidrogenase.



(fator de necrose tumoral alfa) e de vias proliferativas, como as quinases extracelulares reguladas por sinal (ERK).

Na mesma direção, Lima et al.<sup>23</sup> demonstraram que o e-líquido é capaz de induzir alterações fenotípicas importantes em células epiteliais orais, incluindo o aumento da proliferação, migração e invasividade, além da ativação de marcadores da transição epitélio-mesênquima (EMT), como a redução da E-caderina e aumento da vimentina e  $\beta$ -catenina — processos clássicos e centrais na progressão tumoral. Tais alterações foram observadas mesmo em linhagens celulares pré-malignas e malignas, reforçando o papel do cigarro eletrônico não só na iniciação, mas também na aceleração da progressão de lesões pré-existentes.

De forma complementar, Ganesan et al.<sup>24</sup> demonstraram que a exposição de células epiteliais humanas a aerossóis derivados dos cigarros eletrônicos contendo propilenoglicol, glicerol e nicotina resultou em aumento significativo na produção de IL-6, IL-8 e espécies reativas de oxigênio (ROS), indicando uma resposta inflamatória aguda. Essa inflamação sustentada e o estresse oxidativo estão intimamente ligados à ativação de vias oncogênicas, como do Fator Nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e do Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição 3 (STAT3), além de promoverem alterações no microambiente tumoral que favorecem angiogênese, evasão imune e resistência à morte celular programada.

Somado a todos esses processos, Escobar et al.<sup>25</sup> verificaram que a resposta inflamatória não se limita ao dano local do epitélio, uma vez que dados obtidos a partir da análise de fluido gengival e saliva de usuários de cigarro eletrônico mostraram também níveis significativamente elevados de interleucinas (IL6, IL8, IL10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  e GM-CSF) em comparação com não fumantes. Tais alterações imunológicas refletem a ação sistêmica e persistente dos *vapes* que contribuem no estabelecimento de um microambiente pró-tumoral.

Os principais achados e vias inflamatórias analisadas nesta revisão foram sintetizados no Quadro 3.

Conectando esses achados inflamatórios com a clínica, tem-se na presente amostra o estudo de Bardellini et al.<sup>26</sup>, realizado com 90 pacientes — sendo 45 ex-fumantes convencionais e 45 usuários de cigarro eletrônico, por no mínimo seis meses. Esses autores demonstraram que, embora não tenha sido observada maior prevalência global de lesões de mucosa oral (LOM) entre os usuários de cigarro eletrônico em comparação aos ex-fumantes convencionais, houve presença e aumento na ocorrência de três tipos de lesões inflamatórias: estomatite nicotínica, língua pilosa e queilite angular. Tais achados despertam preocupação, visto que são lesões raras em um público jovem como são os usuários de *vapes*, e sugerem que,

mais do que representar um simples paralelo com o tabagismo tradicional, o cigarro eletrônico pode estar associado a um mecanismo complexo e mais agressivo, haja vista os compostos presentes nos e-líquidos — como propilenoglicol, glicerol, flavorizantes e formas alternativas de nicotina — sem mencionar os componentes metálicos do próprio dispositivo; capazes de provocar respostas celulares distintas das causadas pela fumaça do cigarro convencional.

Uma síntese das vias encontradas nos artigos desta revisão e a correlação carcinogênica está representada na Figura 2.

## DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura conseguiu identificar e delinear alguns efeitos biológicos em estudos experimentais e observacionais de células de cabeça e pescoço, e regiões de exposição direta da mucosa oral. Para aprofundar a discussão sobre essas evidências carcinogênicas, optou-se por agrupar os achados genotóxicos e citotóxicos como evidências carcinogênicas moleculares e os eventos inflamatórios em indícios clínicos de progressão.

O artigo de Guo et al.<sup>14</sup> foi o único controverso encontrado nesta revisão, uma vez que a análise dos AP sites no DNA de usuários de *vape* apresentou taxas menores quando comparado ao cigarro convencional, entretanto, os próprios autores destacaram que esse dado isolado não exclui a presença de outros mecanismos genotóxicos em ação. Assim, Hamad et al.<sup>12</sup> constataram e reforçaram a complexidade do dano ao demonstrar alterações significativas na expressão de genes envolvidos no reparo do DNA e na apoptose celular, como TP53 e MPG, após exposição aguda ao aerossol do cigarro eletrônico. Esses achados sustentam a ideia de que o *vape* pode desencadear desequilíbrios moleculares relevantes mesmo em curto prazo. Corroborando essa perspectiva de múltiplas vias, Al-Otaibi et al.<sup>27</sup> observaram que alguns líquidos de cigarro eletrônico expressaram atividade mutagênica após ativação metabólica simulada (fração S9), evidenciando que compostos inicialmente não tóxicos podem se tornar mutagênicos após biotransformação hepática.

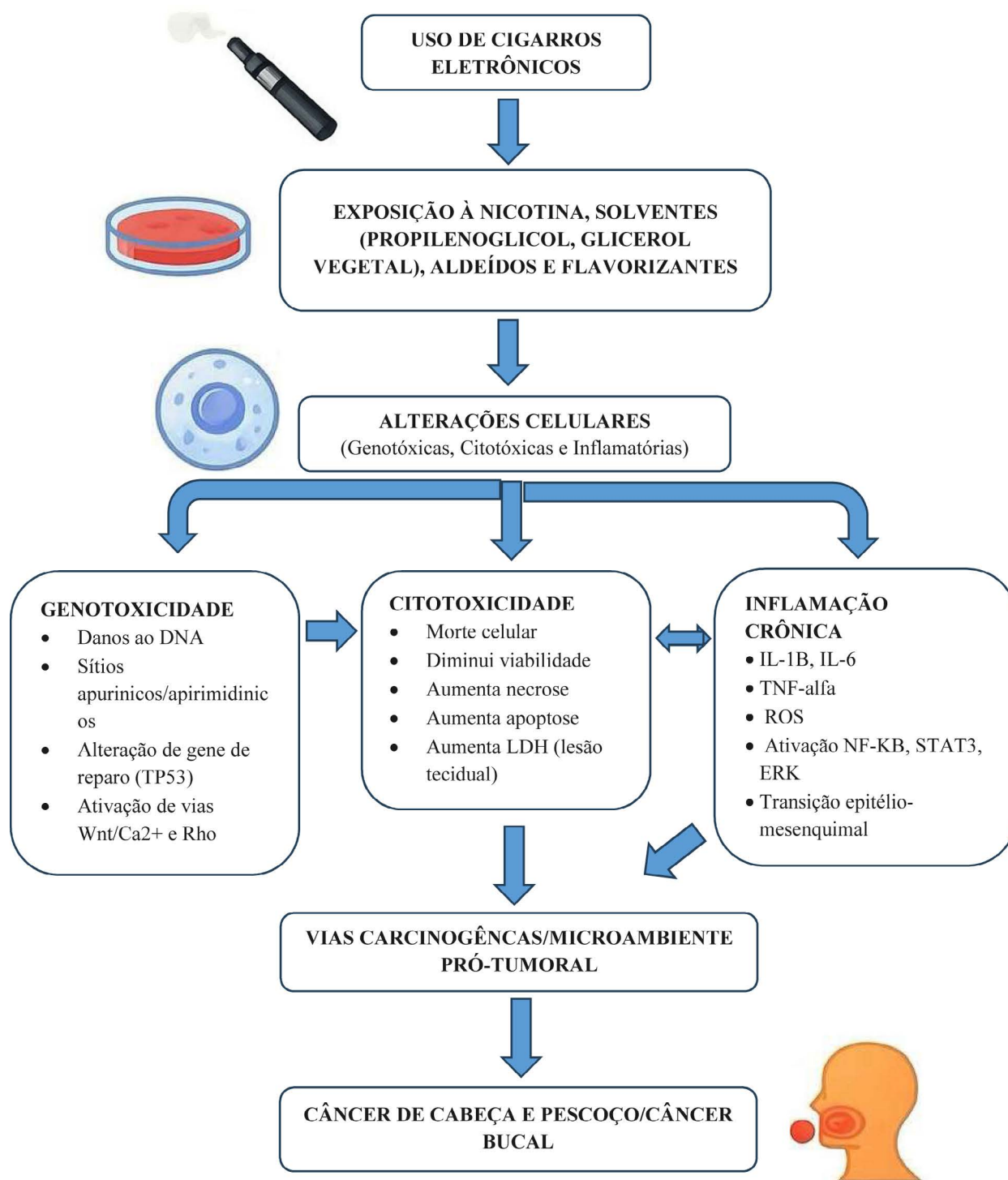
Complementando essas evidências mutagênicas por meio de estudos *in vivo*, os experimentos conduzidos por Tellez et al.<sup>13</sup> com células epiteliais orais demonstraram que diversos e-líquidos induzem à formação de micronúcleos e estresse oxidativo. A presença desses danos, especialmente com flavorizantes específicos, sugere que os aditivos aromáticos utilizados em *vapes* são coadjuvantes significativos na indução de danos celulares, contribuindo para o microambiente carcinogênico. Nesse sentido, uma revisão sistemática recente<sup>12</sup> demonstrou que a

**Quadro 3.** Estudos que analisaram atividade inflamatória e progressão neoplásica

Artigo/Tipo de estudo	Amostra	Análises/Ensaio	Mediadores inflamatórios associados	Marcadores de progressão observados	Tipo de lesão observada
<b>Pandarathodiyil et al.<sup>19</sup></b> Estudo <i>in vivo</i>	Saliva de usuários de <i>vape</i> , fumantes e não fumantes	Compara LDH e pH na saliva de fumantes, <i>vapers</i> e não usuários	Níveis de LDH salivar dos grupos de fumantes e <i>vapers</i> foram maiores do que no grupo controle ( $p>0,01$ ). Não houve diferença de LDH salivar entre os fumantes de <i>vape</i> e convencionais ( $p=0,234$ )	—	Não registrado
<b>Tsai et al.<sup>21</sup></b> Estudo <i>in vitro</i>	Ca9-22 e CAL-27	Avalia invasão celular, inflamação e proteína RAGE comparativas entre grupo controle (sem exposição ao e-líquido) e com exposição	<i>Green Apple</i> : Aumentou IL-1 $\alpha$ e IL-8. Com nicotina, menor aumento. <i>Red Hot</i> : IL-1 $\alpha$ aumentou 580 vezes; com nicotina, 28 vezes. IL-8 subiu 2,2 vezes, mas reduziu em 3,3 vezes com nicotina. Aumento de RAGE em células	MMP-13 diminuído ( <i>Green Apple</i> )	Não registrado
<b>Robin et al.<sup>22</sup></b> Estudo <i>in vitro</i>	CA9-22 (carcinoma escamoso oral) e CAL27 (carcinoma escamoso de língua)	Exposição das células de carcinoma a e-líquidos com diferentes flavorizantes/nicotina, seguida de avaliação de invasão celular, análise de mediadores inflamatórios e proteínas associadas por <i>western blot</i>	Células Ca9-22: NF- $\kappa$ B e ERK aumentaram com <i>Apple</i> EVE e nicotina. Inalterados com <i>Red Hot</i> EVE. JNK e TNF- $\alpha$ aumentaram em todos. Células Cal27: NF- $\kappa$ B e ERK diminuíram com o <i>Apple</i> EVE e com <i>Red Hot</i> EVE. JNK: Diminuiu com <i>Apple</i> EVE e nicotina, mas aumentou com <i>Red Hot</i> EVE e nicotina. TNF- $\alpha$ : Aumentou com <i>Apple</i> EVE e com <i>Red Hot</i> EVE na presença de nicotina	Nas Ca9-22: MMP-9 reduziu com e sem nicotina no <i>Red Hot</i> EVE. MMP-13 apenas aumentou com <i>Red Hot</i> EVE com nicotina. Células Cal27: MMP-9 não foi alterada e MMP-13 diminuiu com o <i>Red Hot</i> EVE sozinho e elevou com nicotina	Não registrado
<b>Lima et al.<sup>23</sup></b> Estudo <i>in vitro</i>	Células de língua normais e de carcinoma de células escamosas de língua	Exposição ao e-líquido em concentrações e avaliação <i>in vitro</i> por HPLC, ensaios de viabilidade/citotoxicidade e análise de marcadores de EMT por imunocitoquímica, expressão proteica e qRT-PCR	IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$	Redução de E-caderina, aumento de vimentina e de $\beta$ -catenina	Não registrado
<b>Ganesan et al.<sup>24</sup></b> Estudo <i>in vitro</i>	Placa subgingival de dentes e fluido gengival crevicular (GCF)	Comparou perfil inflamatório de 5 grupos: fumantes, não fumantes, usuários de cigarro eletrônico, ex-fumantes que usam <i>vape</i> e usuários de ambos	Interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), IFN- $\gamma$ , GM-CSF e TNF- $\alpha$ .	—	Não registrado
<b>Escobar et al. (2021)<sup>25</sup></b> Estudo <i>in vitro</i>	Lavagem de biópsias de raspado nasal superficial (hNECS), de fumantes e não fumantes	Análise estatística após dosagem de mucina e citocinas com prévia exposição das células aos componentes de e-cig.	Aerossol de propilenoglicol: glicérol: elevou IL-1 $\beta$ , IL-15 e IL-10, IFN- $\gamma$ e IL-4; Sal de nicotina: aumento de IL-12p70, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-8; Nicotina de base livre: aumento de IL-12p70, IL-7, IL-8, VEGF. Aumento de VEGF e diminuição de GM-CSF.	Aerossol de glicérol: Aumento de MUC5AC. Nicotina de base livre: Aumento de MUC5AC e MUC5B	Não registrado
<b>Bardellini et al.<sup>26</sup></b> Estudo <i>in vitro</i>	Dois grupos: ex-fumantes e usuários de e-cig	Cada paciente foi examinado para detectar possíveis lesões orais e, se necessário, um <i>swab</i> ou uma biópsia da lesão foi coletada	—	—	Inflamatória: estomatite por nicotina, candidíase hiperplásica, glossite rombóide mediana e candidíase eritematosa. Reativo: melanose, língua pilosa, hiperqueratose. Pré-maligno: líquen plano. Maligno: carcinoma de células escamosas

**Legendas:** MUC5AC e MUC5B: mucinas secretórias que compõem o muco das vias aéreas, atuando na proteção epitelial e sinalizando alterações inflamatórias e disfunções da barreira mucosa; MCP-1, MIP-1 $\beta$  e TARC: quimiocinas envolvidas na regulação da resposta imune e inflamatória; GM-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; MMP-9 e MMP-13: enzimas da família das metaloproteinases que degradam componentes da matriz extracelular, favorecendo invasão celular e metástase tumoral; LDH: lactato desidrogenase; EMT = transição epitélio-mesênquima.





**Figura 2.** Vias carcinogênicas identificadas nos estudos *in vivo* e *in vitro*, nesta revisão

**Legendas:** ROS: espécies reativas de oxigênio, ERK: quinases extracelulares reguladas por sinal, LDH: lactato desidrogenase.

fumaça do narguilé também induz genotoxicidade em células humanas, com resultados positivos em ensaios de micronúcleo, *comet assay* e marcadores de estresse oxidativo, reforçando que diferentes formas alternativas de consumo de tabaco compartilham mecanismos deletérios comuns, embora ainda não seja possível apontar vias exclusivas.

Tommasi et al.<sup>15</sup> e Manyanga et al.<sup>16</sup> apontaram que o cigarro eletrônico interfere em vias moleculares cruciais para o controle celular, promovendo proliferação desregulada, evasão da apoptose e até resistência a quimioterápicos. Tommasi et al.<sup>15</sup> identificaram a desregulação de genes e RNA não codificantes associados à progressão tumoral, enquanto Manyanga et al.<sup>16</sup> demonstraram a redução da

eficácia da cisplatina em linhagens de câncer oral, em razão da modulação de transportadores celulares. Consolidando esses achados, a revisão de Jitareanu et al.<sup>28</sup> reforça que os cigarros eletrônicos induzem estresse oxidativo, danos ao DNA e inflamação crônica na mucosa oral — condições que favorecem o microambiente tumoral. Além disso, a ativação de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) promove a inibição da apoptose, proliferação celular exacerbada e evasão da resposta imune, o que contribui diretamente para a progressão do câncer oral e redução da eficácia terapêutica. Esses dados sustentam que o *vape* exerce efeitos biológicos que ultrapassam a exposição direta, favorecendo a oncogênese.

A análise dos resultados sobre citotoxicidade corrobora a crescente evidência de que o cigarro eletrônico não é inofensivo, dados os seus efeitos na diminuição da viabilidade celular. Os estudos de Omaiye et al.<sup>18</sup> e Pandarathodiyil et al.<sup>19</sup> demonstraram um significativo dano tecidual, indicado pelo aumento dos níveis de LDH. Adicionalmente, foi apontado que o dano não se restringe a uma única via, visto que a exposição ao cigarro eletrônico comprometeu tanto a atividade metabólica mitocondrial quanto a integridade da membrana celular. Anda et al.<sup>29</sup> reforçam esses achados, pois observaram que o aerossol de cigarros eletrônicos institui uma redução dose-dependente da viabilidade celular em epitélio oral, independentemente do teor de nicotina, além de causar estresse oxidativo e quebras de fita dupla no DNA, contribuindo para a citotoxicidade observada.

A dose-dependência ressalta um ponto observado por Yu et al.<sup>20</sup> de que a citotoxicidade ocorre independentemente do teor de nicotina, que a grande maioria dos dispositivos eletrônicos possui. Portanto, os outros componentes do aerossol podem ser os principais agentes tóxicos relacionados ao cigarro eletrônico, o que desafia a percepção popular de que o perigo desses dispositivos estaria unicamente na nicotina, reforçando a ideia de que a “segurança” inicial do dispositivo é falha. Em concordância, Silva et al.<sup>30</sup> abordaram as diferentes e novas formas de apresentação da nicotina que podem vir dissolvidas em diversos compostos como propilenoglicol, glicerol, ácido benzoico, os quais alteram as taxas de concentração da nicotina, bem como alteram as taxas de absorção e promovem irritação nas mucosas.

Finalmente, justificando os achados de aumento de concentração de ROS vistos em alguns dos estudos, Jelic et al.<sup>31</sup> apontaram que níveis elevados de ROS são essenciais para a proliferação celular, sobrevivência e adaptação, processos fundamentais na carcinogênese. As ROS podem induzir senescência celular mediada por p53, levando à expressão de p21, o que pode impactar na resposta ao tratamento e na resistência tumoral. Dessa forma, além

de reproduzirem o papel pró-inflamatório observado nos demais mediadores discutidos, as ROS apresentam uma capacidade de modular a resposta ao tratamento, contribuindo tanto para a resistência terapêutica quanto para a adaptação tumoral em contextos de agressão crônica, como a induzida pelo uso de cigarros eletrônicos.

Em conjunto, os estudos *in vitro*, *in vivo* e os estudos observacionais de exposição mostram evidências e apontam que o uso de cigarros eletrônicos não é isento de riscos de geno e citotoxicidade, e que os efeitos deletérios nas mucosas de cabeça e pescoço são multifatoriais, envolvendo desde alterações epigenéticas até impacto na eficácia farmacológica. Esses achados sinalizam que, apesar de serem frequentemente promovidos como alternativas “menos nocivas” ao cigarro convencional, os *vapes* induzem alterações celulares e moleculares potencialmente carcinogênicas. A variabilidade nos dispositivos, nos líquidos utilizados e nos padrões de uso reforça a necessidade de estudos adicionais com maior amostragem e padronização metodológica.

Quanto aos achados referentes à inflamação, estes revelam especial importância no aumento da expressão de RAGE observado em indivíduos fumantes de cigarro eletrônico. Li et al.<sup>32</sup> demonstraram que o eixo ISG15–RAGE promove ativação de NF- $\kappa$ B/STAT3, intensificando a inflamação e a progressão tumoral, especialmente no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

Relacionando esta mesma via e receptor, Plemmenos et al.<sup>33</sup> demonstraram como o RAGE, ativado pelo ligante HMGB1, desencadeia a via de NF- $\kappa$ B, resultando na redução da E-caderina e no aumento da vimentina, alterações características da EMT. Tal correlação é essencial, haja vista que ela representa um evento chave na progressão tumoral ao favorecer maior invasividade, capacidade metastática e resistência a terapias em carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço. Dessa forma, a superexpressão de RAGE pode ser interpretada não apenas como marcador de inflamação induzida pelo uso de *vapers*, mas também como potencial mediador de uma progressão ao fenótipo maligno.

Evidenciando essa progressão associada à EMT, Liu et al.<sup>32</sup> demonstraram que macrófagos (SPP1<sup>+</sup>) do microambiente tumoral secretam TNF- $\alpha$ , ativando a via NF- $\kappa$ B e promovendo proliferação, migração celular e expressão de osteopontina (OPN) — marcadores associados à invasão e metástase. O mecanismo sugere que a elevação de TNF- $\alpha$  não se limita a um fenômeno inflamatório local, mas atua como mediador funcional, reforçando a criação de um microambiente pró-tumoral, ao favorecer eventos como EMT, remodelamento do estroma e potencial disseminação das células malignas<sup>34</sup>.



Em paralelo à EMT, grande parte dos artigos desta amostra observou um aumento expressivo de diversas interleucinas, sendo as IL-6 e IL-8 recorrentes. Nesse prisma, Xu et al.<sup>35</sup> demonstraram que a expressão elevada de IL-8 está associada à promoção de proliferação celular, migração e invasão tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Esse efeito é mediado pela ativação dos receptores CXCR1 e CXCR2 (receptores de quimiocinas envolvidos na sinalização pró-inflamatória e na migração celular), que desencadeiam a via de sinalização STAT3, inativando PTEN (proteína supressora de tumor) e ativando metaloproteínases (MMP2, MMP9), vimentina e Snail — marcadores clássicos de EMT.

A inibição dessa via com antagonistas de CXCR1/2 ou inibidores de STAT3 bloquearia esses efeitos, sugerindo que a IL-8 atua como mediador funcional da progressão tumoral. Somado a isso, de acordo com a revisão de Španko et al.<sup>36</sup>, a ativação persistente da via de sinalização mediada por IL-6 contribui para um estado inflamatório crônico que favorece tanto a iniciação quanto a manutenção do tumor. Em conjunto, os aumentos de IL-6 e IL-8 observados neste estudo reforçaram o papel dessas citocinas como moduladores centrais do microambiente tumoral nos cânceres de cabeça e pescoço, com a produção exacerbada destas interleucinas criando um cenário pró-inflamatório e propício ao desenvolvimento de neoplasias, ressaltando seu potencial como alvos terapêuticos e biomarcadores de prognóstico<sup>37</sup>.

Algumas dessas hipóteses foram recentemente corroboradas pelo estudo de Pérez-Jardón et al.<sup>38</sup> que, em uma amostragem pareada de usuários de cigarros eletrônicos, conseguiu analisar parâmetros clínicos (presença e ausência de lesões), alterações citológicas (por meio de citologia esfoliativa e coloração *Papanicolaou*) e a expressão dos genes *p16*, *IL1-beta*, *CXCL8*, *TNF* e *KRT13*, importantes na inflamação, regulação do ciclo celular e diferenciação epitelial. Apesar de os resultados não serem totalmente conclusivos, os autores delinearam um possível modelo clínico de estudo e observaram a consistência das alterações citológicas e a supressão molecular de marcadores como p16 e TNF que apontaram para um efeito potencialmente deletério dos cigarros eletrônicos na saúde bucal.

## CONCLUSÃO

Esta revisão demonstrou que o uso de cigarros eletrônicos provoca efeitos expressivos em células de cabeça e pescoço, especialmente em células da cavidade oral, manifestados por alterações genotóxicas, citotóxicas e inflamatórias. Foi possível observar queda da viabilidade celular, ocorrência de danos ao DNA e ativação de

processos inflamatórios, os quais participam da iniciação e da progressão tumoral. Os resultados também evidenciam que esses efeitos não dependem exclusivamente da nicotina, mas incluem a ação de solventes, flavorizantes e outros componentes presentes no aerossol, além da provável associação com a voltagem e temperatura dos dispositivos, o que reforça a complexidade dos mecanismos envolvidos e dificulta a busca por vias exclusivas de sinalização e dano tecidual.

No âmbito genotóxico, estudos apontam alterações na integridade do DNA, formação de sítiosapurínicos/apirimidínicos, expressão diferencial de genes reguladores do ciclo celular e de reparo (como TP53 e MPG) e modulação de vias associadas à carcinogênese, como Wnt/Ca<sup>2+</sup> e GTPases da família Rho. Tais alterações configuram um potencial oncogênico real, sobretudo com o uso prolongado.

Em relação à citotoxicidade, os resultados de diferentes ensaios (MTT, NRU, LDH e Annexin V) evidenciam queda significativa na viabilidade celular, aumento de necrose e elevação dos níveis de LDH, indicando lesão tecidual direta e redução da capacidade de reparo. Notavelmente, tais efeitos ocorrem mesmo na ausência de nicotina, destacando o papel tóxico dos solventes e aromatizantes presentes nos e-líquidos.

Além disso, apesar da escassa produção de estudos controlados que limitam estes resultados, ficou demonstrado que o componente inflamatório emerge como eixo central na progressão tumoral associada ao uso de cigarros eletrônicos. A exposição a vapores do *vape* estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), aumenta a liberação de ROS e ativa vias oncogênicas como NF- $\kappa$ B, STAT3 e ERK. Esse quadro inflamatório persistente foi capaz de instaurar lesões orais inflamatórias e sustentar a progressão tumoral por alterações fenotípicas de maior migração, invasividade e ativação da transição epitélio-mesênquima (redução de E-caderina e aumento de vimentina e  $\beta$ -catenina).

Conjuntamente, esses mecanismos configuram um microambiente favorável à iniciação, à promoção e à progressão neoplásica. Assim, o uso de cigarros eletrônicos não deve ser encarado como uma alternativa segura ao tabagismo tradicional, mas como um novo fator de risco emergente para o câncer de cabeça e pescoço e, mais especificamente, do câncer bucal, exigindo mais pesquisas, regulação sanitária rigorosa e políticas públicas de prevenção e educação em saúde.

Estudos clínicos longitudinais, que permitam dimensionar a magnitude dos danos e esclarecer todos os mecanismos biológicos envolvidos, são essenciais. Tais evidências subsidiariam estratégias de prevenção, fortaleceriam políticas públicas e orientariam a população quanto aos riscos associados a esse consumo.

## CONTRIBUIÇÕES

Thiago Queiroz Moreira e Maria Isabel Domingo Santos contribuíram substancialmente na concepção e no planejamento do estudo; e na obtenção, análise e interpretação dos dados da pesquisa. Beatriz Reberte Miyagui contribuiu na concepção e no planejamento do estudo; e na redação. Isabela Hatisuka de Carvalho contribuiu na concepção e no planejamento do estudo; na interpretação dos dados; e na redação. Isabela Maria Lisboa da Silva contribuiu na interpretação dos dados da pesquisa; e na redação. Nayara Bezerra de Assis contribuiu na concepção e no planejamento do estudo; e na aquisição dos dados da pesquisa. Fernanda Salgueiredo Giudice, Janaina Pereira Dina Torelli e Veronica Quispe Yujra contribuíram na concepção e no planejamento do estudo; e na revisão crítica com contribuição intelectual. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

## DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Os autores utilizaram o ChatGPT (OpenAI, versão GPT-5.3) neste artigo apenas para apoio na organização inicial de dados, esquete da ilustração e revisão de linguagem. A análise, interpretação ou síntese dos resultados são de total responsabilidade dos autores, sem intervenção da inteligência artificial.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

## DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os conteúdos subjacentes ao texto do artigo estão contidos no manuscrito.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

## REFERÊNCIAS

1. Jorge M. Popularidade de cigarro eletrônico entre jovens preocupa estudiosos, que temem danos à saúde bucal e novo estímulo à dependência de nicotina. *Jornal Unesp* [Internet]. 2023 maio 4; [acesso 2025 fev 10]. Disponível em: <https://jornal.unesp.br/2023/05/04/popularidade-de-cigarro-eletronico-entre-jovens-preocupa-estudiosos-que>
2. Ministério da Saúde (BR) [Internet]. Brasília, DF: MS; [sem data]. Narguilé e cigarro eletrônico: modismo entre jovens, 2018 maio 3; [acesso 2025 fev 10]. Disponível

em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quero-parar-de-fumar/noticias/2018/narguilé-e-cigarro-eletronico-modismo-entre-jovens>

3. Gots J, Jordt S, McConnell R, et al. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*. 2019;366:l5275. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5275> Erratum in: *BMJ*. 2019;367:l5980. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5980>
4. Tzortzi A, Kapetanstradaki M, Evangelopoulou V, et al. A systematic literature review of e-cigarette-related illness and injury: not just for the respirologist. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2248. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072248>
5. Tang M, Tang Y. Can electronic-cigarette vaping cause cancer? *J Cancer Biol*. 2021;2(3):68-70. doi: <https://doi.org/10.46439/cancerbiology.2.027>
6. University of York. Centre for Reviews and Dissemination [Internet]. New York: University of York; 2019. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. 2023. [acesso 2025 ago 31]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1006-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
8. National Toxicology Program. OHAT risk of bias rating tool for human and animal studies [Internet]. Research Triangle Park: National Institute of Environmental Health Sciences; 2015. [acesso 2026 maio 18]. Disponível em: [https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/ohat/pubs/riskofbiastool\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/ohat/pubs/riskofbiastool_508.pdf)
9. Julian PT, Higgins RL, Morgan AA, et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environ Inter*. 2024;186(108602):1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108602>
10. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
11. Guedes Pinto T, Magalhães F, Renno A, et al. Does waterpipe smoke induce genotoxicity (DNA damage) in mammalian cells in vivo? A systematic review. *Toxicol Mech Methods*. 2025;35(3):240-9. doi: <https://doi.org/10.1080/15376516.2024.2411381>
12. Hamad S, Brinkman M, Tsai Y, et al. Pilot study to detect genes involved in dna damage and cancer in humans: potential biomarkers of exposure to e-cigarette aerosols. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):448. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12030448>



13. Tellez C, Juri D, Phillips L, et al. Cytotoxicity and genotoxicity of e-cigarette generated aerosols containing diverse flavoring products and nicotine in oral epithelial cell lines. *Toxicol Sci.* 2021;179(2):220-8. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa174>
14. Guo J, Ikuemonisan J, Hatsukami D, et al. Liquid chromatography-nanoelectrospray ionization-high-resolution tandem mass spectrometry analysis of apurinic/apyrimidinic sites in oral cell dna of cigarette smokers, e-cigarette users, and nonsmokers. *Chem Res Toxicol.* 2021;34(12):2540-8. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00308>
15. Tommasi S, Caliri A, Caceres A, et al. Deregulation of biologically significant genes and associated molecular pathways in the oral epithelium of electronic cigarette users. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):738. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030738>
16. Manyanga J, Ganapathy V, Bouharati C, et al. Electronic cigarette aerosols alter the expression of cisplatin transporters and increase drug resistance in oral cancer cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):1821. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81148-0>
17. Kumar V, Abbas A, Fausto N, editores. *Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças.* 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
18. Omaiye E, McWhirter K, Luo W, et al. High-nicotine electronic cigarette products: toxicity of juul fluids and aerosols correlates strongly with nicotine and some flavor chemical concentrations. *Chem Res Toxicol.* 2019;32(6):1058-69. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00381>
19. Pandarathodiyil A, Ramanathan A, Garg R, et al. Lactate dehydrogenase levels in the saliva of cigarette and e-cigarette smokers (vapers): a comparative analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(10):3227-35. doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.10.3227>
20. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol.* 2016;52:58-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.10.018>
21. Tsai K, Hirschi Budge K, Lepre A, et al. Cell invasion, RAGE expression, and inflammation in oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells exposed to e-cigarette flavoring. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6(6):618-25. doi: <https://doi.org/10.1002/cre2.314>
22. Robin H, Trudeau C, Robbins A, et al. Inflammation and invasion in oral squamous cell carcinoma cells exposed to electronic cigarette vapor extract. *Front Oncol.* 2022;12:e917862. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.917862>
23. Lima J, Macedo C, Barbosa G, et al. E-liquid alters oral epithelial cell function to promote epithelial to mesenchymal transition and invasiveness in preclinical oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2023;13(1):3330. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30016-0>
24. Ganesan S, Dabdoub S, Nagaraja H, et al. Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naive oral microbiome. *Sci Adv.* 2020;6(22):eaaz0108. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz0108>
25. Escobar Y, Morrison C, Chen Y, et al. Differential responses to e-cig generated aerosols from humectants and different forms of nicotine in epithelial cells from nonsmokers and smokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(6):L1064-73. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00525.2020>
26. Bardellini E, Amadori F, Conti G, et al. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand.* 2018;76(3):226-8. doi: <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1406613>
27. Al-Otaibi H, Baqasi A, Alhadrami H. Genotoxicity and mutagenicity assessment of electronic cigarette liquids. *Ann Thorac Med.* 2024;19(3):222-7. doi: [https://doi.org/10.4103/atm.atm\\_59\\_24](https://doi.org/10.4103/atm.atm_59_24)
28. Jitareanu A, Agoroaei L, Aungurenci O, et al. Electronic cigarettes' toxicity: from periodontal disease to oral cancer. *Appl Sci.* 2021;11(20):9742. doi: <https://doi.org/10.3390/app11209742>
29. Anda S, Sugimoto H, Yamada T, et al. Mechanisms of e-cigarette vape-induced epithelial cell damage. *Cells.* 2023;12(21):2552. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12212552>
30. Silva A, Moreira J. Sais de nicotina e nicotina sintética: novos desafios para um velho problema. *Rev Bras Cancerol.* 2022;68(4):e-202846. Disponível em: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n4.2846>
31. Jelic M, Mandic A, Maricic S, et al. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(1):22-28. doi: [https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt\\_862\\_16](https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_862_16)
32. Li J, Tan J, Wang T, et al. cGAS-ISG15-RAGE axis reprogram necroptotic microenvironment and promote lymphatic metastasis in head and neck cancer. *Exp Hematol Oncol.* 2024;13(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00531-5>
33. Plemmenos G, Tzimogianni V, Fili C, et al. Contributing role of high mobility group box 1 signaling in oral cancer development and therapy. *Life (Basel).* 2023;13(7):1577. doi: <https://doi.org/10.3390/life13071577>
34. Liu C, Wu K, Li C, et al. SPP1<sup>+</sup> macrophages promote head and neck squamous cell carcinoma progression by secreting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *J Exp Clin Cancer Res.* 2024;43(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03255-w>



35. Xu Q, Ma H, Chang H, et al. The interaction of interleukin-8 and PTEN inactivation promotes the malignant progression of head and neck squamous cell carcinoma via the STAT3 pathway. *Cell Death Dis.* 2020;11(5):405. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2627-5>
36. Španko M, Strnadová K, Pavlíček A, et al. IL-6 in the ecosystem of head and neck cancer: possible therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11027. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222011027>
37. Wallis SP, Stafford ND, Greenman J. Clinical relevance of immune parameters in the tumor microenvironment of head and neck cancers. *Head Neck.* 2015;37(3):449-59. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23736>
38. Pérez-Jardón A, Carvalho BFDC, Chamorro-Petronacci CM, et al. Impact of electronic nicotine delivery systems on oral mucosa: a cytopathological and molecular study. *J Oral Pathol Med.* 2026;55(3):331-9. doi: <https://doi.org/10.1111/jop.70095>

Recebido em 8/12/2025  
Aprovado em 9/4/2026

