



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**“Relação dos danos Causados pelos E-cigarros na cavidade
oral”**

Sílvia Paula Mendes de Oliveira

Orientador

Filipe Poças de Almeida Coimbra

Porto, 2019

“Relação dos danos Causados pelos E-cigarros na cavidade oral”

Autor: Sílvia Paula Mendes de Oliveira

Estudante do 5º ano do curso de Mestrado Integrado de Medicina Dentária

Contacto: 201406682@fmdup.pt

Orientador: Dr. Filipe Coimbra

Professor Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

“O relógio não manda em mim,
eu é que mando no relógio”

António Maria de Oliveira

Sr. Meu Pai

Agradecimentos

Entrar nesta casa, neste curso, foi para mim uma grande conquista, aqui cresci, amadureci como pessoa e claro, aprendi uma nova profissão, adquiri uma nova paixão. Por isso, quero agradecer a todos que contribuíram para esta evolução e que concretizasse o mestrado integrado, com a entrega desta monografia.

Inicialmente quero agradecer ao meu orientador Professor Filipe Coimbra, que ironicamente deu o pontapé de entrada na minha entrada na FMDUP, sendo um dos júris da minha entrevista para ingressar no curso de Medicina Dentária e que no desenvolvimento deste projeto, foi sempre uma pessoa prestável para tirar dúvidas, para corrigir em tempo mais que útil, entusiasta com o tema desde o início. Obrigada Professor.

Agradecer também à minha família, pela compreensão dos dias ausentes, pela paciência, pelo apoio nos meus piores dias, à minha Mãe Anabela pelo orgulho demonstrado e pelo entusiasmo pelo meu trabalho, aos meus irmãos Paulo e Sónia por toda a ajuda que precisei nestes tempos, desde boleias a desabafos bem como à minha prima Marta. E como família vai além do sangue, dos laços biológicos, tenho muito que agradecer aos meus amigos pelo entendimento dos meus sucessivos “hoje não posso, tenho coisas da faculdade”, por todo o apoio e por partilharem comigo momentos épicos das nossas vidas.

Este percurso não seria o mesmo sem a minha binómia Sandra, que para além da cumplicidade clínica, é uma cúmplice em toda a vida académica e fora dela. Obrigada Bini.

Agradecer aos meus amigos que a faculdade me deu, que foram cruciais nesta etapa, pelas conversas, pelos cappuccinos e gargalhadas que aliviaram cada dia. Obrigada meninos por tudo.

Quero agradecer a uma pessoa muito especial, que a vida quis, que não estivesse presente fisicamente nesta caminhada, meu Pai, Sr. António, que durante a sua luta contra o cancro, sempre me deu forças para nunca me abalar, me perguntava

e queria se sentir envolvido pela minha nova profissão, perdeu a batalha um ano após de eu ter entrado na faculdade, e desde daí me acompanhou em cada dia bom, como em cada dia mau, a ele recorri muitas vezes para partilhar e pedir conselhos. Hoje ele estará com os seus olhos brilhantes de orgulho, pelo que conseguimos juntos. Obrigada Pai.

Por fim, quero agradecer à pessoa mais importante da minha vida, eu, por mesmo não me sentindo capaz, não desisti e sempre fui para a frente, mesmo quando o meio envolvente não era a favor das minhas decisões.

Resumo

Os cigarros eletrónicos têm sido usados, desde 2003, com grande adesão pelo pressuposto de serem seguros para a saúde e ajudarem na cessação tabágica. Os efeitos a longo prazo eram e ainda são desconhecidos, não havendo estudos concretos sobre biossegurança. Embora o vapor do cigarro eletrónico seja menos prejudicial que o consumo de cigarros na forma tradicional, com todos os efeitos adversos, como o desenvolvimento do cancro oral, caries, periodontite, é de extrema importância avaliar os efeitos dos E-cigarros, uma vez que existem muitas dúvidas sobre a sua segurança na saúde oral. Com esta monografia pretendemos fazer uma revisão bibliográfica sobre as possíveis complicações da utilização dos cigarros eletrónicos na saúde oral. Recorremos às bases de dados Pubmed, e Scopus e selecionamos 32 artigos. Com esta pesquisa, aclaramos alguns conceitos sobre a constituição dos E-cigarros, bem como os efeitos adversos na cavidade oral. Concluindo, que este dispositivo de consumo de nicotina, é um potenciador de algumas patologias orais, como a candidíase, que o mentol é um aroma associado à etiologia da doença periodontal, que a presença de sabores doces se comparam aos dos alimentos cariogénicos. Alguns estudos foram feitos sobre o cancro oral associado ao E-cigarro, deixando algumas incongruências. Há necessidade de uma maior evidência científica e mais estudos para avaliar os efeitos a longo prazo.

Palavras-chave

E-cigarette, e-vapor, electronic nicotine, oral health, oral cancer, mucosa oral, nicotina, propileno glicol

Abstract

Since 2003, electronic cigarettes (e-cigarettes) have been enjoying great popularity under the assumption that they are safe and that they help quit the smoking habit. Long term effects were then unknown and have remained so, with no specific studies on biosafety. Even though the steam released by electronic cigarettes is less harmful than that associated with regular tobacco consumption, including all its adverse effects such as oral cancer, cavities and periodontitis, the assessment of the effects of e-cigarettes is of utmost importance, given that there are many concerns over their safety on oral health. Herein, a bibliographic review over possible complications of electronic cigarettes associated with oral health has been performed. PubMed and Scopus were used as databases, out of which 32 papers were selected. This work sheds light on some concepts regarding e-cigarettes' composition, as well as their adverse effects on the oral cavity. It was concluded that this nicotine consumption device can trigger some oral pathologies, such as candidiasis, that menthol aroma is associated with periodontal disease aetiologies, and that sweet flavourings are comparable to those in carcinogenic foods. Some studies have been conducted on the relationship between oral cancer and e-cigarettes, with a few contradictory results. There is a need for stronger scientific evidence and further studies on long term effects.

Índice Geral

Agradecimentos.....	V
Resumo	VII
Palavras-chave	VII
Abstract.....	VIII
Introdução.....	1
Materiais e Métodos.....	5
Anatomia da Cavidade oral.....	7
E-cigarros	9
Dependência tabágica.....	9
Origem do E-cigarro	9
Diferentes tipos de E-cigarros.....	10
Constituintes do líquido do E-cigarro.....	11
Nicotina	11
Propileno glicol.....	13
Glicerina	13
Aromatizantes	13
Metais pesados	14
Relação dos danos Causados pelos E cigarros na cavidade oral.....	15
Periodontite	15
Candidíase.....	17
Cárie Dentária	17
Cancro oral	18
Desenvolvimento craniofacial.....	19
Discussão	21
Conclusão.....	23
Referências	25
Anexos.....	27

Índice Tabela

Tabela 1 Termos usados na pesquisa bibliográfica.....	5
---	---

Índice de abreviaturas

Candida albicans - *C. albicans*

Cigarro eletrónico - E-cigarro

National Institutes of Health - NIH

N-nitrosornicotina - NNN

Organização Mundial de Saúde - OMS

Produto de Tabaco de Risco Modificado - MRTPs

Recetores de transitório ankirina 1 - TRPA1

Recetores nicotínicos da acetilcolina - nAChR

Ressonância magnética funcional - fMRI

Sangramento por sondagem - HPS

Streptococcus mutans - *S. mutans*

Tomografia computadorizada de emissão de fotão único - SPECT

Tomografia por emissão de antielectrões - PET

Introdução

De acordo com o relatório intitulado “Epidemia mundial de tabaco 2007”, da Organização Mundial de Saúde (OMS), a pandemia do tabagismo atingia cerca de mil e duzentos milhões de fumadores (1/3 da população com mais de 15 anos de idade), dos quais 5 milhões morrem anualmente. A este número ainda se deve somar seiscentos mil indivíduos que morrem devido a serem consumidores passivos, perfazendo um total de seis milhões de mortes por ano (média de 1 morte a cada seis segundos), sendo considerada a 6ª causa de morte de doença em todo mundo e uma das maiores ameaças de sempre à saúde pública. Mesmo com acesso à informação do malefício da inalação do fumo resultante da combustão do tabaco (e até mesmo o seu consumo sob outras formas) prevê-se alcançar os mil milhões de mortes ao longo do presente século(1, 2).

Relativamente ao panorama nacional, em 2016, segundo estimativas elaboradas pelo “Institute of Health Metrics and Evaluation”, morreram em Portugal aproximadamente 11844 pessoas por doenças relacionadas ao seu consumo, o que corresponde à morte de uma pessoa a cada 50 minutos. Destas, 9263 eram homens (78,2% do total de óbitos) e 2581 eram mulheres (21,8% do total de óbitos). O tabaco foi responsável por 46,4 % das mortes por doença pulmonar obstrutiva crónica, 19,5 % das mortes por cancro, 12 % das mortes por infeções respiratórias do trato inferior, 5,7 % das mortes por doenças cérebro-cardiovasculares e 2,4 % das mortes por diabetes(3).

A ingestão do fumo através do cigarro convencional possui duas fases, uma gasosa, composta por monóxido de carbono, amónia, cetonas, formaldeído, acetaldeído e acroleína, entre outras substâncias. A outra fase é a particulada, contém nicotina, alcatrão com 48 substâncias cancerígenas, como níquel, arsénico, benzopireno, cádmio, chumbo, e vestígios de produtos usados na produção agrícola do tabaco.

Os malefícios causados pelo consumo de tabaco são graduais, havendo um hiato de vários anos entre o início da sua utilização e a altura em que a saúde dos fumadores começa a revelar-se atingida. As principais patologias associadas localizam-

se nos sistemas respiratório, cardiovascular, nervoso, digestivo e reprodutor (4), para além dos variados efeitos carcinogéneos que ocorrem em todo o organismo, inclusivamente nas estruturas do aparelho estomatognático (lábio, pavimento da boca, língua, rebordo alveolar, palato e trígono retromolar). A sua utilização nas diversas formas de consumo aumenta o risco de neoplasias orais de 5 a 9 vezes, segundo Pinheiro et al (2002), registam-se por ano cerca de 1500 casos novos de cancro oral, dos quais cerca de 1250 em homens e de 250 em mulheres. Os mesmos autores referem que a taxa de mortalidade para o cancro oral em Portugal aumentou cerca de 24% de 1988 a 1998, passando de 7.7 em 1998 para 9.6 por 100.000 habitantes em 1998, sobretudo em homens de idade jovem e de meia-idade, seguindo um padrão em que o aumento é cada vez mais elevado em camadas etárias sucessivamente mais jovens, sugerindo um efeito de coorte. O cancro oral é em Portugal responsável por 4% das mortes nos homens, sendo nestes a 5ª causa de morte por doença oncológica. A percentagem destes doentes que fuma (cerca de 75%) é 2 a 3 vezes maior do que a da população em geral. (5) (6)

A cultura, comportamentos e a farmacologia do tabaco cria dependência pela nicotina, de igual modo a outras substâncias psicotrópicas. A adição nicotínica acontece devido à sua ligação aos recetores nicotínicos de acetilcolina. Quando ocorre a ligação, provoca a abertura do canal, permitindo a saída do potássio para o meio extracelular e a entrada de sódio e cálcio para o interior da célula, iniciando um potencial de ação (estímulo nervoso). Assim, quando a nicotina se liga aos recetores nicotínicos, tem rápido efeito estimulante, seguido de efeito depressor duradouro. Produz uma mistura de efeitos inibitórios e excitantes. Em virtude deste bloqueio ocorre a síntese de mais recetores nicotínicos para suprir os que estão bloqueados, que não é permanente, assim, aumenta o número de recetores (principalmente no cérebro) levando à tolerância/dependência. Além disso, o fumador irá desenvolver uma associação entre o ato de fumar com os estímulos provenientes do uso de tabaco(7).

O consumo do tabaco e nicotina pode ser feito através de várias formas, como o cigarro, charuto, cigarrilha, tabaco de mascar, entre outros. Em 2003 surge o cigarro eletrónico (E-cigarro) pelo farmacêutico Hon Lik(8), com o objetivo de auxiliar na

cessação tabágica. Este dispositivo é formado por uma bateria e um cartucho com líquido (pode ser com óleos, essências e nicotina) que irá ser atomizado através do atomizador. Através deste, o fumador tem acesso à nicotina, sem estar em contacto com as substâncias do cigarro convencional e como tal, sem os malefícios da queima do tabaco(9). A mesma pode ser doseada em várias concentrações, sendo o próprio utilizador a decidir a quantidade pretendida, regulando o doseador. Pode também gradualmente reduzi-la e até optar por cartuchos sem nicotina. Nestes líquidos, estão presentes propileno glicol e a glicerina vegetal, que servem como humectantes e ajudam na produção do fumo, para além destas existem também essências com sabor.

Muitos estudos foram realizados desde então, para verificar a segurança desta nova forma de consumo. Havendo grande controvérsia, por um lado estudos que referem não haver riscos, outros alertam que o uso de sabores apelativos podem aumentar o desejo de utilização, o que vai contra o objetivo da sua genesis, havendo maior adesão a este dispositivo e sendo este uma ponte de ligação ao cigarro convencional. Outros estudos chegam a conclusões de efeitos igualmente nefastos para a saúde pública e oral(10).

Assim, perante um *boom* de utilizadores destes dispositivos, torna-se oportuno a revisão bibliográfica deste tema de modo a avaliar os seus constituintes e seus efeitos na cavidade oral, de modo a desmistificar alguns mitos sobre os E-cigarros e relacionar os seus efeitos na cavidade oral.

Materiais e Métodos

Para a pesquisa bibliográfica recorreu-se às bases de dados Pubmed e Scopus. Os termos utilizados foram: em “E-cigarette AND oral cavity”, “E-cigarette AND oral cancer”, “E-cigarette AND oral health”, “electronic nicotine AND oral health” e “e-cigarette flavor AND safety”. Selecionaram-se artigos em inglês, português e espanhol, publicados o mais recente possível, por ser um tema no auge das descobertas, assim colocou-se o filtro de 1 ano. Nesta revisão os artigos foram selecionados a partir da leitura dos resumos. Utilizou-se como critérios de seleção a proximidade do abstract à pesquisa pretendida, o número de citações, artigos free fulltext e como “Research Funder” a NIH (National Institutes of Health).

Foram igualmente incluídos na revisão bibliográfica artigos relacionados e recomendados durante a pesquisa. Foram também consultados livros como complemento de informação, nomeadamente sobre anatomia e farmacologia. No final da pesquisa, foram incluídas 39 referências.

Tabela 1 Termos usados na pesquisa bibliográfica

Palavra-chave	Filtros	Número de artigos pesquisados	Número final de artigos lidos	Número de artigos incluídos
E-cigarette AND safety	Free fulltext; 1 anos	91	12	5
E-cigarette AND oral cancer”	Free fulltext; 1 ano; NIH	25	14	3
E-cigarette AND oral health	Free fulltext; 1 ano; NIH	33	13	8
electronic nicotine AND oral health	Free fulltext; 1 ano; NIH	56	12	5
E-cigarette flavor AND safety	Free fulltext; 1 ano; NIH	14	8	3

Anatomia da Cavidade oral

Entre as fossas nasais e a região supra-hioidéa, encontra-se a cavidade oral. Esta é limitada anteriormente pelos lábios e posteriormente pelo istmo das fauces, acima pela abóbada palatina e por baixo pela língua e pavimento da boca. Lateralmente pelas bochechas e mucosa jugal. A cavidade oral pode ser dividida em duas partes: a mais anterior, denominada zona vestibular limitada pelos dentes, osso alveolar, lábios e bochecha, e a mais posterior denominada cavidade oral propriamente dita, constituída pela língua, pavimento da boca, palato duro e palato mole, e pelas glândulas salivares. Estas duas áreas comunicam entre si quando os dentes estão desencostados.(11)

A cavidade oral é revestida por uma membrana mucosa constituída por um epitélio pavimentoso estratificado, podendo ser queratinizado, como o caso do palato duro e da gengiva aderida, ou por um epitélio de recobrimento, não queratinizado. Este epitélio apoia-se num córion constituído por tecido conjuntivo denso, denominado de lâmina própria. Por baixo deste tecido, encontra-se uma submucosa, apoiada em músculo estriado ou em perióstio dependendo da zona considerada.

Os dentes estão inseridos nos alvéolos, que são parte integrante do periodonto. Este, é o conjunto de tecidos que formam o órgão de sustentação e proteção do dente. De acordo com a função, divide-se em:

- Periodonto de proteção, que compreende a gengiva e a junção dentogengival.
- E o periodonto de inserção constituído por cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar(12).

De referir que a mucosa oral possui várias glândulas salivares menores que formam a submucosa, e que juntamente com as maiores são responsáveis pela produção da saliva.

A drenagem linfática da cavidade oral é feita através de uma rede que inclui: os gânglios submentonianos, os gânglios submandibulares e os gânglios jugulares. Os primeiros drenam o conteúdo linfático vindo dos lábios, da parte anterior do pavimento oral e do ápice da língua. Os segundos drenam a zona mais posterior da

cavidade oral. Quanto aos gânglios da cadeia jugular também podem drenar a partir da cavidade oral ou servir como intermediários entre os gânglios linfáticos mais superficiais e as cadeias ganglionares profundas(13).

E-cigarros

Dependência tabágica

Antes de iniciar este capítulo, é de extrema importância entender o porquê do enorme número de fumadores. Isto deve-se a vários fatores, hábitos culturais, dependência química e emocional/comportamental. Após consumo continuado do tabaco, é libertado o neurotransmissor dopamina para o núcleo *accumbens*, que irá dar a sensação de prazer, recompensa ou reforço. Aliado a este bem estar a nicotina é aditiva e provoca dependência física no utilizador(14)

Como maior impacto e dificuldade da cessação tabágica, está a dependência, que consiste no uso compulsivo de uma determinada substância, neste caso específico a nicotina presente no tabaco, que leva a incapacidade em limitar o consumo, levando em casos de pausa prolongada a uma síndrome de abstinência. Deve-se ao facto de a rápida absorção disponibilizar uma grande quantidade no organismo, que provoca um efeito sobre o cérebro de dependência, física e psicológica, através da associação do ato de fumar com os estímulos provenientes do uso da nicotina. Isto leva a mudanças de comportamentos, fenómenos cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem com a presença constante desta substância no organismo, resultantes da sensação de prazer e de relaxamento(15).

A interrupção abrupta do hábito tabágico leva à síndrome de abstinência, como se de uma droga se tratasse, mas com menor severidade, com mudanças comportamentais, como irritabilidade, agressividade, distúrbios de sono ou ansiedade, podendo também levar a quedas de tensão arterial. A dependência psicológica é mais importante para o retorno do vício da nicotina, e é responsável pelo insucesso da cessação tabágica a longo prazo.

Origem do E-cigarro

No término do século XX, a sociedade apercebeu-se da relação entre o declínio da saúde e o consumo de tabaco. A relação direta entre o hábito de fumar e o grande

aumento da incidência do cancro do pulmão, e da doença pulmonar crónica, entre outras doenças, levou a que este hábito seja menos aceite pela sociedade. Em 2003, após a morte do seu pai, vítima de neoplasia pulmonar e fumador ativo, o farmacêutico chinês Hon Lik, desenvolveu um dispositivo que permitia inalar nicotina, substância responsável pelo vício tabágico, sem os malefícios do tabaco convencional, o denominado Cigarro eletrónico – “E-cigarro”. (8). Este dispositivo também foi pensado para auxiliar na cessação tabágica, através da diminuição progressiva da nicotina, o utilizador, vai diminuindo a concentração de nicotina de forma gradual, podendo até, usar o dispositivo sem nicotina, mantendo apenas o vício de boca.

Diferentes tipos de E-cigarros

O cigarro eletrónico clássico é composto por 3 elementos principais. A bateria, o atomizador e o cartucho. A bateria é a parte responsável por fornecer energia à utilização do dispositivo. O atomizador utiliza a energia para, como o nome indica, atomizar o líquido que dará origem ao vapor. Por fim, o cartucho, é onde se encontra o líquido a atomizar (9).

Inicialmente, o cigarro eletrónico tinha o *design* semelhante ao cigarro convencional, onde geralmente até a ponta simulava a brasa. Hoje tem um aspeto diferente, também conhecido como “caneta”, tecnologia mais segura e não tão descartáveis como os da primeira geração.

Depois do sucesso do cigarro eletrónico, começaram-se a desenvolver outros dispositivos. Um deles é o Vaporizador ou Vape, uma variante do E-cigarro, com um sistema eletrónico inteligente e mais seguro. Podem ter até 3 sistemas de aquecimento: por condução, por convecção (quando a essência não entra em contacto com o atomizador) e um sistema híbrido. São constituídos por um sistema eletrónico alimentado por uma ou mais baterias, o atomizador que faz conexão com a bateria e a resistência, isto tudo está encaixado num *tank*, e ainda possui o reservatório para o líquido, exteriormente possui o bucal (16).

Outro dispositivo de alternativa ao cigarro convencional e ao cigarro eletrónico, são os Produto de Tabaco de Risco Modificado (MRTPs), ou mais especificamente, os

produtos de tabaco aquecido. Sendo o mais consistente o IQOSTM, desenvolvido pela Philips Morris International. Com um desenho semelhante a uma caneta laser, possui uma abertura onde se insere o cigarro (HEETS ou heatsticks), que é diferente do convencional. Nessa abertura possui uma lâmina para fixar o cigarro, ficando apenas o filtro no exterior do dispositivo. O suporte possui uma resistência que aquece o cigarro abaixo dos 350°C, de forma que um aerossol seja produzido para se poder inalar. Por norma é guardado num dispositivo semelhante a uma powerbank, onde o IQOS é carregado quando não está em utilização. Simula muito de perto a experiência de fumar o cigarro convencional(17).

Constituintes do líquido do E-cigarro

Os E-cigarros, contém menos componentes que o cigarro convencional, são compostos por um líquido, uma mistura de propileno glicol, nicotina e aromatizantes. O teor de nicotina vai variando de 0 a 34mg/ml. O vapor podem conter partículas finas de sabores, aromas, glicerol, propilenoglicol, nicotina, traços de carcinogéneos, metais pesados e outros produtos químicos.(18)

Nicotina

A nicotina é usada pelos humanos há milhares de anos, pelos seus efeitos psicoativos, tornando-se a substância responsável pela tolerância e dependência, sendo extraída pela primeira vez das folhas de tabaco pelos médicos alemães Wilhelm Heinrich Posselt e Karl Ludwig Reimann(19). É um alcaloide forte, na sua forma pura é um líquido claro com um odor característico. Em contacto com o oxigénio fica castanha. É uma amina composta por anéis de piridina e pirrolidina. Quando se encontra em meio alcalino, a nicotina tem propriedades lipofílicas. Esta é a razão pela qual a nicotina a pH fisiológico (pH=7.3) atravessa as membranas celulares(20). A absorção ocorre desde a mucosa oral e pelo trajeto respiratório ate chegar aos pulmões, incluindo a pele e intestinos(20). O cigarro apresenta 800 mg de tabaco por unidade, dos quais 9 a 17 mg são de nicotina. Dez por cento deste valor é absorvido pelo indivíduo fumador. A maior taxa de absorção ocorre no pulmão e menores quantidades são absorvidas pela boca e nasofaringe(15). Após a ingestão das diversas formas, mastigada ou inalada, é metabolizada pelo fígado. O processo metabólico

pode ser categorizado em duas fases. Na fase I há oxidação da nicotina através de múltiplas vias, este leva à formação de vários metabólitos como a cotinina e nornicotina, desmetil cotinina, trans-3-hidroxicotinina e ido d- (3-piridil) -g-metilaminobutico. Depois disso, na fase II, há N e O-glucuronidação dos metabólitos e excreção via urina, fezes, bile, saliva, suor, etc. 5 a 10% da eliminação é por via renal (excreção de nicotina inalterada). No entanto, há reabsorção da bexiga quando o pH urinário é alto. Há evidências de que a nitrosação da nicotina *in vivo* pode levar à formação de N-nitrosonornicotina (NNN) e 4- (metilnitrosamino) -1- (3-piridil) -1-butanona, que são conhecidos por serem altamente carcinogénicos. A inflamação na cavidade oral aumenta o risco de nitrosação endógena. No consumo de nicotina sem queima, a absorção é mais lenta, tendo iguais picos de níveis venosos. Estes picos caem bruscamente após o fumo, sendo que no caso do E-cigarro os níveis mantêm-se constantes(19).

No cérebro, a nicotina atua nos subtipos $\alpha 4$, $\alpha 2$ e $\alpha 7$ dos recetores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) no córtex e no hipocampo, permitindo a abertura de canais catiónicos e promovendo excitação neuronal e maior libertação de neurotransmissores. Na medula, inibe os reflexos espinhais e causa relaxamento do músculo esquelético. Esse processo ocorre devido a uma estimulação das células inibitórias de Renshaw, no corno ventral da medula espinhal. Deste modo, não se pode afirmar que a nicotina é simplesmente excitatória ou inibitória. Em baixas doses, promove uma hiperatividade e em altas doses, sedação. (15)

Devido à diminuição da saúde dos fumadores, começou-se a dar importância à toxicidade da nicotina no cérebro e os seus efeitos nos comportamentos, incluída dependência e a função cognitiva. Estes conhecimentos foram possíveis através de técnicas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de antielectrões (PET), tomografia computadorizada de emissão de fotão único (SPECT) e ressonância magnética funcional (fMRI), que tornou possível estudar as ações da nicotina e do cigarro em circuitos cerebrais e processos subjacentes à dependência e cognição no cérebro humano *in vivo*(21). Posto isto, foi colocado como base para os regulamentos mundiais de segurança do tabaco e outros produtos contendo nicotina, que a dose letal para adultos é de 30-60mg, aproximadamente a quantidade de nicotina pura

extraída de cinco cigarros ou 10mL de solução diluída de nicotina (considerando apenas a quantidade de nicotina existente no cigarro e não pela quantidade realmente absorvida). Vários estudos demonstram que um consumo de mais de 0,5g de nicotina é suficiente para provocar a morte de um adulto(22).

Propileno glicol

Também conhecido pela nomenclatura orgânica propano-1,2-diol, pois é um álcool diol, viscoso, amargo, transparente e sem cheiro, um bom solvente com água, acetona e clorofórmio (23). 1,2-propanodiol tem imensas aplicações, é um solvente para aromatizantes usados na pastelaria, bem como para tintas de impressão de embalagens alimentares. É igualmente um humectante para manter alimentos secos e na consistência ideal. Na indústria farmacêutica tem como finalidade ser solvente estabilizador de vitaminas. Também é usado para criar fumo, por exemplo em artes cénicas, efeito esperado no E-cigarro, de modo a criar a experiência de fumar.

Em relação à toxicidade, estudos em animais demonstram que após 90 dias de exposição a este vapor, verifica-se um aumento de células caliciformes e mucina na mucosa nasal. Poderá causar irritação das vias aéreas em humanos após exposição aguda(20, 24).

Glicerina

É um álcool, denominado de glicerol, que à temperatura ambiente (25°C) se encontra no estado líquido, higroscópico, inodoro, viscoso com sabor doce(23).

Tem aplicações vastas, desde humectante, solvente e agente suavizante em pastelaria, usado em óleos, sabonetes e cosméticos. Também aparece nas pastas dentífricas para conferir brilho, viscosidade e suavizar o sabor.

É considerado seguro para o consumo humano, estando descrito na bibliografia um único caso de pneumonia lipóide associada ao uso do cigarro eletrónico, embora investigadores sejam um pouco reticentes a este caso, visto que a glicerina é um álcool e não um lípido(20).

Aromatizantes

Os sabores usados nos E-cigarros, de forma opcional, são geralmente seguros quando ingeridos oralmente. O seu efeito após o aquecimento (para alguns sabores)

ainda é desconhecido, podendo ser irritante para as vias aéreas. Como exemplo o Diacetil, sabor usado nas pipocas, é seguro para consumo, mas quando aquecido e inalado de forma constante, pode provocar bronquite irreversível.

Estudos demonstram que o vapor produzido por E-líquidos com sabores é mais citotóxico do que os não aromatizados e menos nefasto que o fumo de tabaco. Estudos *in vitro* também mostraram suscetibilidade de células das vias aéreas à infeção viral após inalação dos aromatizantes. Embora não haja evidência científica até ao momento que demonstre perigo nos sabores no vapor, os seus derivados sugerem mais riscos para a saúde decorrentes com o uso prolongado(25).

Metais pesados

Durante estudos efetuados, descobriram metais pesados nos E-cigarros, como iões de cádmio, níquel, chumbo entre outros. O cádmio é nefrotóxico com potencial carcinogénico. Igualmente como o níquel quando inalado, podendo causar alergia por contacto. O aerossol do E-cigarro apresentou maior concentração de níquel que cigarros convencionais da marca Marlboro. A origem dos metais pesados no E-cigarros, não é muito bem explícita, poderá resultar na produção dos líquidos, pela reação catalítica através do aquecimento dos filamentos de aquecimento de níquel-cromo, chumbo pela solda dos componentes. (8, 26)

Relação dos danos Causados pelos E cigarros na cavidade oral

Os E-cigarros são relativamente recentes no mercado o que dificulta na caracterização dos seus efeitos na saúde oral, não existindo estudos de longo prazo. No entanto, algumas pesquisas sobre os efeitos colaterais foram efetuadas, concluindo que a xerostomia foi o mais prevalente, numa pesquisa em 2014 (quase dez anos após a entrada dos E-cigarros no mercado). Verificou-se num estudo caso-controlo, realizado com fumadores de E-cigarros e Ex-fumadores de cigarro convencional (cessação há mais de 6 meses), um aumento estatisticamente significativo da prevalência da estomatite nicotínica, língua pilosa e queilite angular. Saraswathi et al concluíram num estudo, a presença de lesões melanocíticas iguais aos fumadores convencionais, amins policíclicas como a nicotina e benzopirenos, ativam a produção de melanina.(18)

Há especulações sobre alterações do fluxo sanguíneo da mucosa oral no consumo dos E-cigarros, um estudo piloto, realizado em 2016, consistia na avaliação do fluxo, antes e depois do vaporizar, concluiu que há um aumento transitório na perfusão capilar, mas que após 30 de minutos do vaporizar, voltou à normalidade. (27)

Tem sido relatados casos de lesões provocadas pelo dispositivo, devido ao sobreaquecimento da bateria interna, por vezes levando à explosão, como consequência, várias lesões orais, desde fratura dentária e dento-alveolar, avulsão, ulceração traumática, hematoma, tatuagem, perfuração do palato, por vezes com extensão para a cavidade nasal, queimaduras e posteriormente necrose que levam a défices de tecidos moles, que requerem a cirurgia corretiva(27).

Periodontite

Os dentes estão suportados pelo tecido periodontal, composto abundantemente por fibroblastos gengivais, fibras do ligamento periodontal, células epiteliais. Após expostas a stress provocado pelo contacto a substâncias tóxicas, presentes no tabaco e suas variantes, as células incitam respostas inflamatórias, provocando assim a doença periodontal. Há uma relação causal entre tabagismo e

perda de dentes, nível de inserção periodontal, bolsas periodontais, perda de osso alveolar, juntamente com destruição do tecido conjuntivo e matriz extracelular(28) (29).

Estudos mostraram que fumadores apresentam, maior perda de inserção clínica e profundidade de sondagem ($\geq 4\text{mm}$). Nestes pacientes o sangramento por sondagem (HPS) é camuflado pelo efeito vasoconstritor da nicotina. Segundo um estudo desenvolvido nesta faculdade pela Professora Maria de Lurdes Lobo Pereira, consoante a dosagem da nicotina e tempo de exposição provoca diferentes efeitos na cavidade oral, como alteração da morfologia e a proliferação de células provenientes de osso alveolar. Esta suscetibilidade depende do estadio celular, sendo maior durante a adesão ao substrato. Os resultados sugerem que a toxicidade direta da nicotina sobre as células osteoblásticas pode contribuir para os efeitos nefastos do tabagismo no tecido ósseo da cavidade oral, contribuindo para a doença periodontal (30).

Sobre os efeitos dos E-líquidos na cavidade oral, há um estudo, que relaciona os aromas usados com o stress oxidativo no epitélio gengival. Por exemplo, o agente aromatizante de mentol teve resultados num aumento stress de carbonila e libertação de IL-8. O mentol age em recetores de transitório ankirina 1 (TRPA1) para ativar respostas inflamatórias, a ativação de recetores TRPA por e-cigarros aerossóis conduzirão respostas mediadas por COX-PGE2 nos tecidos periodontais, levando ao aumento de respostas inflamatória e pró-fibrótica e pró-carcinogénicas. Interfere assim, na proliferação dos fibroblastos, diminuído estatisticamente significativo, levando à apoptose dos fibroblastos gengivais, 48 horas após exposição com o E-cigarro(27, 31, 32).

Carbonilação de proteínas leva à produção de anticorpos que podem levar à destruição da matriz e perda óssea durante a periodontite. Os carbonilos/aldeídos presentes no E-líquidos, são responsáveis, pela indução da toxicidade oral, mostrando resposta inflamatória significativa (COX2), danos no DNA e comprometer a saúde periodontal (31).

Candidíase

O fumo do tabaco é um fator de risco para infeções orais, como periodontite, caries e candidíases. Literatura mostra que os gases alteram as relações entre *Prphyromonas gingivalis* e o hospedeiro resultando em doença periodontal. Apesar, desta bactéria vir referenciada nos estudos como a responsável, outros microrganismos como a *Candida albicans*, foram encontrados nas bolsas periodontais. A *C. albicans* está relacionada com candidíases orofaríngeas, em pacientes com distúrbios sistémicos, como *diabetes mellitus*, neutropenias e imunodeprimidos como o caso dos pacientes com SIDA.

Ao consumir o E-cigarro, o vapor entra logo em contacto com a cavidade oral, e claro, com o microbioma oral. Este vapor, possui radicais livres, resultando da atomização do E-liquido, levando a danos nas células da mucosa oral, que despoletam um défice no sistema imunitário.

Alanazi et al, em Janeiro de 2019, publicaram o primeiro estudo a demonstrar os efeitos do E-cigarro sobre a *C. albicans*. Mostrando que em contato com o vapor, esta aumenta a sua capacidade de invasão na membrana epitelial, promovendo o seu crescimento e a transição e expressão de patogenicidade.

O artigo demonstra também, que a presença da nicotina pouco interfere no crescimento e comprimentos das suas hifas, apenas diferem na expressão dos genes SAP, como SAP2, SAP3 e SAP9, genes associados no desenvolvimento e virulência da *C. albicans*.

Resultados do estudo concluíram, também, que co-culturas de *C. albicans*, expostas ao vapor, aumentaram a diferenciação das células epiteliais e diminuiu o seu crescimento. Mostrou mudanças morfológicas significativas do fungo diploide. (33)

Cárie Dentária

Doença com maior prevalência, afetando cerca de 90% da população, resulta da destruição do tecido dentário através da atividade bacteriana, potenciada pela alimentação dita cariogénica, normalmente, alimentos ricos em sacarose.

Os E-líquidos possuem sabores açucarados e acídicos (sacarídios, esters, ácidos e aldeídos), estudos foram efetuados para avaliar o seu risco cariogénico. Concluíram que *Streptococcus mutans*, quando exposto ao vapor, os esteres presentes fornecem uma fonte adicional de alimento, aumentando o potencial cariogénico. Possuindo capacidade de degradar os materiais restauradores, como resina composta e adesivos.(34)

A exposição nicotínica, resulta numa resposta inflamatória pulpar, podendo levar à necrose pulpar. Também potência a formação do biofilme e da atividade de *S. mutans*. Os metabolitos resultantes, diminui pH local, aumentando a desmineralização do esmalte e da dentina. (26)

Cancro oral

Os E-cigarros foram desenvolvidos pelo impulso do motivo da morte do pai do inventor, de modo a consumir nicotina sem o risco cancerígeno. A verdade é que poucos estudos existem sobre o poder carcinogénico da nicotina, no entanto, os já existentes, indicam que a nicotina pode suprimir a apoptose e induzir a migração de células do carcinoma de células escamosas da orofaringe, mais recentemente (2018) outro estudo provou que possuía capacidade de provocar a migração de células displásicas, por via do recetor de fator de crescimento epidérmico. Sabe-se que leva à formação de NNN, um potencial indutor do carcinoma epidermoide oral, verificado em estudos com o cigarro convencional, com isto viu-se a necessidade de verificar o risco carcinogénicos dos E-cigarros. (27)

Estudos foram efetuados para verificar o índice de genotoxicidade e citotóxicidade do vapor, com e sem nicotina, foram analisadas amostras de urina e sangue periférico de ratos, Yu et al, verificaram a presença de danos de DNA de leucócitos, como diminuição e fragmentos da cadeia de DNA simples e dupla. Concluíram então que o vapor era um agente indutor de quebras de DNA nas linhas celulares epiteliais normais e carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço.(27, 35, 36)

No entanto, outros estudos, provaram que as células da cavidade oral, apresentavam valores de micronúcleos (elementos indicativos da instabilidade genómica e podem ter aplicação clínica em testes de rastreio para categorias de risco) semelhantes ao grupo controlo saudável.(27)

Desenvolvimento craniofacial

Para muitas mulheres fumadoras convencionais, a gravidez, é um motivo para a cessação tabágica e boas práticas saudáveis, para bem do seu bebé, nisto, devido à sua propaganda “segura”, recorrem ao cigarro-eletrónico, pois, os seus efeitos secundários são tidos como ligeiros. (37)

Kennedy et al, investigaram o efeito do aerossol do E-cigarro e dos seus aromatizantes, no desenvolvimento craniofacial, em animais. Provaram que o produto aromatizado, desenvolveu anomalias craniofaciais, como a fenda mediana. Os aromas de pudim, banana, canela, mentol e cola, possuíam taxas de citotoxicidade mais elevadas nas células epiteliais pulmonares. Sabores como bagas, caramelo e canela, afetavam as células tronco embrionárias humanas. (38)

A produção de químicos na aerossolização pode ter efeitos diferenciais e esses efeitos podem várias entre tipos de células, como desenvolvimento dos músculos da mastigação e occipitais, e na cartilagem.

Quando expostos aos vapores, os embriões tiveram defeitos craniofaciais dramáticos, nomeadamente, anomalias oculares, hipoplasia frontonasal e fenda mediana, acompanhados pela redução da cartilagem craniana, muscular e deficiência nas células sanguíneas do tecido facial. (38, 39)

Discussão

Com a intenção de consumir nicotina de uma forma saudável ou simular o ato de fumar, sem os riscos da queima do tabaco, foi desenvolvido o E-cigarro, pelo farmacêutico Hon Lik em 2003. Até ao momento há ainda controvérsia sobre a sua salubridade e pouco conhecimento sobre a ação no organismo, os riscos e benefícios.

Em relação aos benefícios, o fator de peso, é a diminuição da exposição a substâncias nocivas. Também auxiliam na cessação tabágica pelo desmame nicotínico através da capacidade de regular a quantidade de nicotina dispensada.

Este benefício, pode também ser um risco, pois o consumidor pode inalar maior concentração de nicotina, pois é ele que manipula o cartucho. Aliado a isto, os sabres apelativos, podem dificultar na cessação bem como aliciar os mais jovens e não fumadores a consumo deste produto. Contudo, segundo Truman et al, constatou, que a utilização dos cigarros eletrónicos favoreceu a cessação tabágica. E que os seus utilizadores apresentam menor dependência nicotínica.

A nicotina é responsável por desenvolver algumas doenças na cavidade oral, e como tal, para analisar o risco deste dispositivo, mensuraram a concentração de nicotina no sangue dos fumadores. Verificou-se uma maior concentração nestes fumadores quando comparado aos fumadores de cigarro convencional. Esta maior concentração de nicotina faz com que haja uma alteração do fluxo sanguíneo, devido ao efeito vasoconstritor da nicotina, mas após 30 minutos, os valores voltam ao normal.

É uma perceção comum nos usuários dos cigarros eletrónicos, que este dispositivo é seguro, não prejudicial para a saúde, em boa verdade, possuem menos substância tóxicas que os convencionais. Eles possuem aerossóis viscosos feitos de propileno glicol e glicerina juntamente com os sabores doces, fornecem alimento adicional às bactérias cariogénicas como o *S. mutans*, alterando assim o equilíbrio do microbioma oral, aumentando o índice de cárie nos consumidores dos E-cigarros. O que também pode estar relacionado com a xerostomia uma das queixas relatadas no estudo de Jun Ho Cho.(26)

As células do tecido gengival são os primeiros alvos dos aerossóis dos E-cigarros, provocando stress oxidativo nos fibroblastos do ligamento periodontal e danos no ADN, este acontecimento está mais acentuado com a presença dos aromatizantes. Alterando o poder regenerativo das células periodontais. A presença de nicotina camufla os sinais clínicos da doença periodontal inibindo o sangramento gengival.

O E-cigarro foi promovido como não-cancerígeno e um substituto seguro para o tabaco, tem ganho bastante popularidade, em 2018, registavam-se 18 milhões de E-fumadores, dos quais 16% jovens. (8) O estudo da carcinogenicidade é urgente, já existem alguns estudos, uns concluíram que há potencial carcinogénico, pelos danos causados no ADN, diminuição da apoptose. Outros estudos, usando os micronúcleos como biomarcadores, concluíram que não haviam diferenças estatisticamente significativas para afirmar o potencial carcinogénico dos E-cigarros. (35) A verdade é que em alguns dos estudos efetuados, eram usados fumadores de cigarros eletrónicos que tinham historial de fumadores convencionais. Ou seja, podem enviesar os dados obtidos. E o tempo de consumo dos E-cigarros ainda não ser suficiente para obter dados concretos sobre a sua citotoxicidade.

Há um estudo, em animais, sobre os seus efeitos na gestação, onde conclui que o seu consumo pode trazer efeitos adversos ao desenvolvimento craniofacial. Mais estudos deverão ser efetuados, uma vez que os cigarros eletrónicos são dados como seguros associados apenas efeitos leves. (38)

Recentemente tem-se verificado um aumento de interesse nos efeitos do E-cigarro na saúde, principalmente no último ano têm sido publicados novos estudos sobre seus efeitos na cavidade oral, tendo sido esses usados para desenvolver este trabalho. Havendo ainda lacunas sobre os constituintes do E-líquido, principalmente dos aromatizantes, não havendo grande controlo sobre a sua produção, e os seus efeitos.

Conclusão

Os E-cigarros são menos nocivos que os cigarros convencionais, mas possuem componentes não inofensivos, dos quais os seus efeitos a longo prazo são ainda desconhecidos, nomeadamente o seu potencial cancerígeno. No entanto já apresentam efeitos na cavidade oral, como fator etiológico da cárie, e doença periodontal.

Contudo, os danos observados não podem ser atribuídos exclusivamente ao uso do E-cigarros, uma vez que a maioria dos utilizadores de vaporizadores também tem histórico de consumo de cigarros industrializados. Continuando a ser necessários mais estudos sobre os seus efeitos na cavidade oral.

Referências

1. Organization WH. The top 10 causes of death 2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].
2. Organization WH. Tobacco [Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>].
3. Nunes E. Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo. In: Saúde D-Gd, editor. 2017.
4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* (London, England). 2006;367(9524):1747-57.
5. Pinheiro PS TJ, Bray F, Amado J, Matos E, Miranda AC, Limbert E. Cancer in Portugal. IARC Technical Publication 2012.
6. OMD. GUIA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE | INTERVENÇÃO PRECOCE NO CANCRO ORAL.
7. Dorothy K. Hatsukami PD, Lindsay F. Stead, B.A., M.Sc., and Prakash C. Gupta, Ph.D. Tobacco Addiction: Diagnosis and Treatment. 2008;371(9629):2027-38.
8. Lohler J, Wollenberg B. Are electronic cigarettes a healthier alternative to conventional tobacco smoking? *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2019;276(1):17-25.
9. Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB. The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century? *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia*. 2014;40(5):564-72.
10. Mishra S. Are e-cigarettes beneficial for public health: Hume's guillotine - The debate continues? *Indian heart journal*. 2017;69(6):810-3.
11. Standring S, editor. *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice*. Forty-first edition. ed: New York : Elsevier Limited, 2016.; 2016.
12. de Ferraris MEG, Munoz AC. *Histologia e embriologia bucodental: GUANABARA*; 2006.
13. Cawson RA, Odell EW. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*: Churchill Livingstone; 2008.
14. Planeta CS, Cruz FC. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. 2005;32:251-8.
15. Moisés Tolentino Bento da Silva FLODA, Francisca Helvira Cavalcante Félix, Antônio Felipe Leite Simão, Rodrigo de Freitas Guimaraes Lobato, Francisca Cléa Florenço de Sousa, Marta Maria França Fonteles, Glaucé Socorro Barros Viana, Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos. *Álcool e nicotina: mecanismos de dependência*. 2009.
16. Britton J, Arnott D, McNeill A, Hopkinson N, Physicians TAGotRCO. Nicotine without smoke-putting electronic cigarettes in context. *British Medical Journal*. 2016;353.
17. Adriaens K, Gucht DV, Baeyens F. IQOS(TM) vs. e-Cigarette vs. Tobacco Cigarette: A Direct Comparison of Short-Term Effects after Overnight-Abstinence. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(12).
18. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta odontologica Scandinavica*. 2018;76(3):226-8.
19. Mishra A, Chaturvedi P, Datta S, Sinukumar S, Joshi P, Garg A. Harmful effects of nicotine. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2015;36(1):24-31.
20. Yuki D, Sakaguchi C, Kikuchi A, Futamura Y. Pharmacokinetics of nicotine following the controlled use of a prototype novel tobacco vapor product. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2017;87:30-5.
21. Jasinska AJ, Zorick T, Brody AL, Stein EA. Dual role of nicotine in addiction and cognition: a review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology*. 2014;84:111-22.
22. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of toxicology*. 2014;88(1):5-7.
23. R. Pânico WHPeJ-CR. *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds*1993.

24. Ruddick JA. Toxicology, metabolism, and biochemistry of 1,2-propanediol. *Toxicology and applied pharmacology*. 1972;21(1):102-11.
25. Physicians RCo. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction. London RCP; 2016.
26. Cho JH. The association between electronic-cigarette use and self-reported oral symptoms including cracked or broken teeth and tongue and/or inside-cheek pain among adolescents: A cross-sectional study. *PloS one*. 2017;12(7):e0180506.
27. Sultan AS, Jessri M, Farah CS. Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2018.
28. Vinhas AS, Pacheco JJ. Tabaco e doenças periodontais. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2008;49(1):39-45.
29. Ara T, Kurata K, Hirai K, Uchihashi T, Uematsu T, Imamura Y, et al. Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 2009;44(1):21-7.
30. De Lurdes M, Pereira L, Adelina Costa M, F C Carvalho J, Helena M, Fernandes R. Efeito da Nicotina na Morfologia e Proliferação de Células de Osso Alveolar Humano em Diferentes Fases de Diferenciação2019.
31. Sundar IK, Javed F, Romanos GE, Rahman I. E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts. *Oncotarget*. 2016;7(47):77196-204.
32. Willershausen I, Wolf T, Weyer V, Sader R, Ghanaati S, Willershausen B. Influence of E-smoking liquids on human periodontal ligament fibroblasts. *Head & face medicine*. 2014;10:39.
33. Alanazi H, Semlali A, Chmielewski W, Rouabhia M. E-Cigarettes Increase *Candida albicans* Growth and Modulate its Interaction with Gingival Epithelial Cells. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(2).
34. Kim SA, Smith S, Beauchamp C, Song Y, Chiang M, Giuseppetti A, et al. Cariogenic potential of sweet flavors in electronic-cigarette liquids. *PloS one*. 2018;13(9):e0203717.
35. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Babot Marquillas C, Buschini A, Lazzaretti M, et al. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk. *Scientific reports*. 2017;7(1):2028.
36. Franco T, Trapasso S, Puzzo L, Allegra E. Electronic Cigarette: Role in the Primary Prevention of Oral Cavity Cancer. *Clinical medicine insights Ear, nose and throat*. 2016;9:7-12.
37. Wagner NJ, Camerota M, Propper C. Prevalence and Perceptions of Electronic Cigarette Use during Pregnancy. *Maternal and child health journal*. 2017;21(8):1655-61.
38. Kennedy AE, Kandam S, Olivares-Navarrete R, Dickinson AJG. E-cigarette aerosol exposure can cause craniofacial defects in *Xenopus laevis* embryos and mammalian neural crest cells. *PloS one*. 2017;12(9):e0185729.
39. Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2012;34(4):529-37.

Anexos

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Revisão bibliográfica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

20/05/2019

Silvia Paula Mendes Oliveira

O / A investigador(a)



PARECER

(Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Silvia Paula Mendes de Oliveira, com o título: *“Relação dos danos Causados pelos E-cigarros na cavidade oral”* está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

20/05/2019

Julio Boey de Almeida Coimbra

O(A) Orientador(a)

