



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

Tereza Raquel Hora Santos

**RELAÇÃO ENTRE O USO DE CIGARROS
ELETRÔNICOS E AS DOENÇAS PERIODONTAIS**

ARACAJU
AGOSTO
2024

TEREZA RAQUEL HORA SANTOS

**RELAÇÃO ENTRE O USO DE CIGARROS
ELETRÔNICOS E AS DOENÇAS PERIODONTAIS**

Projeto apresentado ao Departamento de Odontologia como requisito parcial à conclusão da disciplina de Tópicos Especiais em Orientação e Defesa do TCC.
Área de conhecimento:
Periodontia

Orientador(a): Prof. Dra. Margarete Aparecida Meneses de Almeida

**ARACAJU
2024**

RELAÇÃO ENTRE O USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS E AS DOENÇAS PERIODONTAIS

Aracaju, / /

Projeto apresentado ao Departamento de Odontologia como
requisito parcial à conclusão da disciplina de Tópicos Especiais
em Orientação e Defesa do TCC.

Profa. Dra. Margarete Aparecida Meneses de Almeida
Orientadora

1º Examinador

2º Examinador

Dedico este trabalho à pessoa mais elegante
e sábia que já conheci, minha segunda mãe, Conceição Hora (*in memoriam*)

Agradecimentos

Trilhar novos caminhos, eis a nossa sina. O fim de um ciclo traz consigo a melancolia da despedida. Mas esse, em especial, traz também a realização de um sonho de infância. Se a vida é o que acontece no caminho, a minha vem sendo repleta de amor e não posso deixar de agradecer a quem percorre esse trajeto ao meu lado.

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida e por todas as bênçãos derramadas sobre mim. Em especial, quero agradecer por ter me concedido saúde para viver esse propósito presente no meu coração desde cedo.

Agradeço aos meus pais, meus grandes amores e parceiros dessa vida. Cada passo desse percurso só foi possível pois tenho ao meu lado uma fonte de apoio incondicional. Crescer em uma casa repleta de amor e respeito me moldou e me permitiu acreditar que nenhum sonho é impossível, basta trabalhar duro para realizá-lo. Meu pai, minha primeira e eterna inspiração, obrigada por me ensinar valores invioláveis de humildade, caráter e responsabilidade. Você será para sempre meu herói. Minha mãe, meu porto seguro e dona do coração mais lindo que já vi, obrigada por me ensinar a ter empatia, respeito pelo próximo e por ser meu alicerce todos os dias. Aos dois, agradeço por me permitirem ser quem eu sou e sonhar os meus sonhos comigo. Vocês são meu lar, aonde quer que eu esteja. Nossa família é meu bem mais precioso, amo vocês infinitamente.

Agradeço ao meu irmão, minha pessoa favorita nesse mundo, por ser meu maior apoiador e melhor amigo desde que nasci. Viver ao seu lado é ter a certeza de que nunca estarei sozinha. Seu talento e alegria de viver me inspiram e me fazem querer voar cada vez mais alto. Seremos um pelo outro até o fim, amo você.

Agradeço à minha orientadora, minha grande inspiração e guia nessa trajetória. Professora Dra. Margarete é a personificação de um verdadeiro educador. É uma das profissionais mais dedicadas, habilidosas e inteligentes que já conheci, dona de uma didática que jamais vi em nenhum outro lugar. Além disso, é dona também de um coração imenso, capaz apenas de fazer o bem por onde passa. Jamais conseguirei agradecer por tudo que representa para mim, mas espero que saiba que mudou minha trajetória. Te ter como mestre é, sem dúvidas, o meu maior presente da graduação. Te amo, te admiro e sei que esse é apenas o início de uma

parceria que seguirá pelas próximas fases. Sou sua fã número 1.

Agradeço também ao professor Dr. Guilherme Macedo, por todos os ensinamentos, incentivo e apoio. Aprender de perto com uma referência do seu nível é motivo de grande honra e felicidade para mim. Admiro imensamente a sua ética profissional, dedicação, competência e amor pelo que faz. Levarei todas as experiências com imenso carinho e direi com orgulho que faz parte da minha história. Aos dois, agradeço por despertarem em mim a paixão pela periodontia e por me permitirem fazer parte desse projeto de excelência que é a Perio-UFS, vocês foram essenciais para tornar esse sonho mais feliz e completo.

Agradeço à minha família: meus avôs; tios (as) e primos (as), por me ofertarem sempre aconchego e abrigo. Em especial, à minha madrinha Conceição Hora (*in memoriam*) e minhas avós Terezinha (*in memoriam*) e Pureza (*in memoriam*), por terem sido fontes de sabedoria e proteção durante seu tempo na terra. A saudade de vocês só é passível de ser suportada devido às memórias eternas dos bons momentos.

Agradeço também a Iris, minha amiga companheira de todas as horas e dificuldades, você é luz na minha vida. À minha eterna dupla, Emmily, por toda a parceria, momentos de alegria e por me fazer melhor. Aos meus amigos Alysson, Tiffany e colegas de turma, obrigada por dividirem esse percurso comigo e tornar tudo mais leve. Aos meus amigos de infância e aqueles que conheci ao longo desse caminho, obrigada por sempre estarem ao meu lado. Todos vocês ocupam um espaço especial no meu coração, guardados com muito amor.

Por fim, agradeço a todos os professores que participaram da minha formação. Desejo poder servir com minha profissão a quem mais precisar e nunca perder o brilho nos olhos ao exercê-la.

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim:
esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois
desinquieta. O que ela quer da gente é coragem. O que Deus
quer é ver a gente aprendendo a ser capaz de ficar alegre a
mais, no meio da alegria, e mais alegre ainda no meio da
tristeza! “

ROSA, João Guimarães. Grande Sertão: Veredas, página 293.

RESUMO

Os cigarros eletrônicos são dispositivos que simulam o uso de cigarros convencionais a partir da transformação de um líquido em aerossol. Apesar de serem vendidos pela indústria como produtos inócuos ao organismo, apresentam fisiopatologia similar aos cigarros convencionais. Devido a essa semelhança, além da presença de outros componentes nocivos, os cigarros eletrônicos vêm sendo associados a interferências nas doenças periodontais. Assim, o objetivo deste trabalho consiste em analisar, através da literatura, as possíveis relações entre o uso de cigarros eletrônicos e as doenças periodontais. De forma mais específica, busca também investigar quais componentes são responsáveis por estas relações e comparar o impacto do uso destes dispositivos ao uso dos cigarros convencionais nas doenças periodontais. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados SciELO e PUBMED. Os termos de busca utilizados foram: “electronic cigarettes AND periodontal disease” e “electronic cigarette AND periodontics”. Foram selecionados 40 trabalhos, sendo incluídos estudos descritivos; estudos ecológicos; estudos transversais; estudos de coorte; estudos de caso-controle e ensaios clínicos e excluídas as revisões de literatura. Os estudos apontaram que o uso de cigarros eletrônicos interferem nas doenças periodontais, alterando a liberação de células relacionadas ao processo inflamatório e a diversidade do microbioma oral. Além disso, foi observado que não só a nicotina é responsável por estas consequências, mas também os solventes e flavorizantes presentes na composição dos dispositivos. Por fim, constatou-se que os cigarros convencionais produzem maiores taxas de efeitos deletérios em comparação aos eletrônicos. Em vista da análise dos resultados, pode-se concluir que os usuários de cigarros eletrônicos são mais suscetíveis às doenças periodontais.

Palavras-chave: Cigarros Eletrônicos, Doenças Periodontais, Medicina Periodontal

ABSTRACT

Electronic cigarettes are devices that simulate the use of conventional cigarettes by transforming a liquid into an aerosol. Despite being sold by the industry as products that are harmless to the body, they present a pathophysiology similar to conventional cigarettes. Due to this similarity, in addition to the presence of other harmful components, electronic cigarettes have been associated with interferences in periodontal diseases. Therefore, the objective of this work is to analyze, through literature, the possible relationship between the use of electronic cigarettes and periodontal diseases. More specifically, it also pursue to investigate which components are responsible for these relationships and compare the impact of using these devices to the use of conventional cigarettes on periodontal diseases. A literature review was perform in the SciEIO and PUBMED databases. The search terms used were: “electronic cigarettes AND periodontal disease” and “electronic cigarette AND periodontics”. 40 works were selected, including descriptive studies; ecological studies; cross-sectional studies; cohort studies; case-control studies and clinical trials and literature reviews were excluded. Studies have shown that the use of electronic cigarettes interferes with periodontal diseases, altering the release of cells related to the inflammatory process and the diversity of the oral microbiome. Furthermore, it was observed that not only nicotine is responsible for these consequences, but also the solvents and flavorings present in the composition of the devices. Finally, it was found that conventional cigarettes produce higher rates of harmful effects compared to electronic cigarettes. In view of the results, it can be concluded that e-cigarette users are more susceptible to periodontal diseases.

Keywords: Electronic Nicotine Delivery Systems, Periodontal Diseases, Periodontics

SUMÁRIO

1 Introdução.....	10
2 Objetivos.....	13
3 Metodologia.....	14
4 Revisão bibliográfica.....	15
5 Resultados.....	28
6 Discussão	47
7 Conclusão.....	66
8 Referências.....	67

1 Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o tabagismo é considerado uma das principais causas de morte, sendo classificado como um dos maiores problemas de saúde mundial, totalizando cerca de 5,4 milhões de mortes por ano. No Brasil, esse número é de aproximadamente 220.000 mortes (KNORST *et al.*, 2014; ROM *et al.*, 2015). No mercado, há disponível grande diversidade de produtos relacionados a essa prática, sendo divididos em: produtos de tabaco queimados (cigarros convencionais, charutos, cachimbo, cigarros de palha); produtos de tabaco não geradores de fumaça (fumo para mascar) e produtos de tabaco aquecidos/vaporizados (narguilé e cigarros eletrônicos) (KUWABARA *et al.*, 2020). Todas essas formas, apesar de diferentes apresentações, possuem em comum a liberação de toxinas e o potencial fator de risco para desenvolvimento de diversas patologias, como câncer; doenças cardiovasculares; doenças pulmonares e doenças endócrinas (ROM *et al.*, 2015).

Atualmente, encontram-se em ascensão os chamados cigarros eletrônicos, também conhecidos como “vapes” ou “pods”. São dispositivos eletrônicos que simulam o uso de cigarros convencionais, promovendo a liberação de um aerossol, o qual pode conter nicotina e outros elementos. Ao invés de realizarem diretamente a queima do tabaco, induzem a transformação de um líquido em vapor; produzindo assim a fumaça que será inalada (MEO; ASIRI, 2014).

Os cigarros eletrônicos são vendidos pela indústria como uma alternativa mais saudável e segura em comparação aos cigarros convencionais, sendo disseminada pelos meios de comunicação a ideia de que evitam a formação dos efeitos tóxicos resultantes da queima do tabaco e apresentam essências cuja composição é inócua ao organismo. Entretanto, os estudos clínicos demonstram que os vapes apresentam uma fisiopatologia similar aos cigarros convencionais, de forma que resultam em efeitos nocivos ao organismo, como danos respiratórios e cardiovasculares devido à presença de nicotina na maioria dos dispositivos e do vapor produzido, assim como ocorre nos outros produtos derivados do tabaco. Além disso, os diversos itens presentes no líquido armazenado pelo cigarro eletrônico são associados a processos inflamatórios e danos teciduais no organismo (THIRION-ROMERO *et al.*, 2019).

Assim como nos cigarros convencionais, a cavidade oral recebe interferências dos cigarros eletrônicos. O contato direto do vapor com os tecidos orais pode provocar alterações na morfologia celular, mudanças no DNA das células e indução de citocinas pró-inflamatórias. A literatura destaca interferências dos vapes nos tecidos periodontais, sendo relatadas diversas formas de ação (HOLLIDAY *et al.*, 2021).

Doença periodontal é o termo que abrange as duas principais patologias que acometem esses tecidos: a gengivite e a periodontite. Ambas constituem-se como um processo inflamatório iniciado a partir do acúmulo do biofilme dentário, resultando na infiltração de células de defesa no tecido conjuntivo. Caso o desafio bacteriano não seja combatido a partir da desorganização do biofilme, há o início de um processo de alterações que serão visíveis clinicamente, como sangramento à sondagem; edema e eritema na região da gengiva marginal, constituindo assim um quadro de gengivite. (JAN; LANG, 2018; SOCRANSKY *et al.*, 1998). Já a periodontite conceitua-se como “uma doença inflamatória crônica multifatorial, associada a um biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental”. Clinicamente, a periodontite além dos sinais cardinais da inflamação nos tecidos periodontais apresenta também aprofundamento patológico do sulco clínico, tornando-se uma bolsa periodontal (≥ 4 mm); perda de inserção clínica e possível perda óssea (KINANE, 2001; STEFFENS; MARCANTONIO, 2018).

As doenças periodontais são determinadas por seu fator etiológico. Entretanto são influenciadas também por fatores relacionados aos vícios (tabagismo e etilismo) e funcionamento sistêmico do organismo. Dessa forma, há a interferência na progressão da doença e na resposta do hospedeiro frente ao desafio bacteriano, ocorrendo uma modificação de sua expressão. (KINANE, 2001).

O tabagismo é considerado, de forma bem estabelecida, o principal fator modificador das doenças periodontais. Essa relação é estabelecida a partir do entendimento dos mecanismos de ação do fumo no periodonto. A nicotina presente nos cigarros promove não só a destruição de células de colágeno e fibroblastos, mas também aumenta a proliferação de células responsáveis pela reabsorção óssea. Além disso, o fumo altera características da defesa imunológica do

organismo, reduzindo o número de anticorpos e aumentando a concentração de mediadores inflamatórios nos tecidos periodontais (KINANE, 2001; OBEID; BERCY, 2000).

Com o advento dos cigarros eletrônicos e sabendo da sua similaridade com os cigarros convencionais, é necessário estudar também a sua relação com as doenças periodontais. Devido à presença de nicotina em grande parte dos dispositivos, os estudos clínicos evidenciam que os processos de dano tecidual e reabsorção óssea também podem ser visualizados em usuários dos cigarros eletrônicos. Soma-se a isso, o fato de que o vapor produzido gera efeitos sistêmicos semelhantes à fumaça inalada dos outros tipos de cigarros, resultando em interferências na resposta imune dos tecidos periodontais e seu processo de cicatrização. Pesquisas clínicas relacionaram o vapor produzido pelos vapes à promoção de apoptose e necrose celular no epitélio gengival (ATUEGWU *et al.*, 2019; MOHAJERI *et al.*, 2024). Além disso, os produtos que compõem os líquidos vaporizados nos cigarros eletrônicos são associados a diversos mecanismos de dano aos tecidos periodontais. O contato direto entre os tecidos e o vapor resultante dos líquidos tem sido relacionado a efeitos deletérios nas células do ligamento periodontal e modificações na microbiota periodontal. Também é relatado pela literatura que os produtos derivados desse vapor podem causar carbonilação de proteínas, ocasionando maior perda óssea durante a periodontite (JAVED, F. *et al.*, 2017; JEONG, W. *et al.*, 2020).

Dessa forma, devido ao crescimento do número de usuários dos cigarros eletrônicos e ao entendimento dos possíveis mecanismos de interferência nos tecidos periodontais, é de interesse da literatura o estudo da relação entre o uso dos vapes e as doenças periodontais.

2 Objetivos

2.1 Geral

- Analisar, através da literatura, as possíveis relações entre o uso de cigarros eletrônicos e as doenças periodontais.

2.2 Específicos

- Verificar, através da literatura, as interferências dos cigarros eletrônicos que apresentam nicotina em sua composição nas doenças periodontais, ressaltando suas consequências.
- Investigar na literatura quais compostos presentes nos cigarros eletrônicos apresentam influências nas doenças periodontais.
- Comparar, através da literatura, o impacto nas doenças periodontais do uso dos cigarros eletrônicos em relação aos cigarros convencionais.

3 Metodologia

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura conduzida nas bases de dados digitais SciELO e PUBMED.

Os descritores selecionados para a busca foram obtidos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), sendo eles “electronic cigarette”; “periodontal disease” e “periodontics”. Foi utilizado também o operador booleano “AND”, para realizar a pesquisa relacionando os termos propostos. Assim, os termos de busca definidos foram: “electronic cigarettes AND periodontal disease” e “electronic cigarette AND periodontics”.

A partir dos resultados gerais da busca, foram selecionados inicialmente os trabalhos realizando a leitura do título e do resumo, sendo escolhidos aqueles que apresentavam o estudo da relação dos temas propostos. Em seguida, os trabalhos foram lidos na íntegra e aplicados os seguintes critérios de inclusão e exclusão para obtenção dos resultados finais:

- Critérios de inclusão:
 - Estudos observacionais e experimentais, sendo eles: estudos descritivos; estudos ecológicos; estudos transversais; estudos de coorte; estudos de caso-controle e ensaios clínicos.
 - Para os trabalhos que realizaram avaliações clínicas, foi utilizado como critério de inclusão a utilização de parâmetros clínicos, tais quais: profundidade de sondagem, índice de sangramento, índice de placa e/ou nível de inserção clínico.
- Critérios de exclusão:
 - Trabalhos de revisão de literatura.
 - Para os trabalhos que realizaram avaliações clínicas, foi utilizado como critério de exclusão a utilização do Exame Periodontal Simplificado (EPS) como método de diagnóstico.
 - Trabalhos que abordavam tecidos peri-implantares e doenças peri-implantares.
 - Trabalhos publicados antes de 2014.

4 Revisão Bibliográfica

4.1 Histórico e epidemiologia dos cigarros eletrônicos

Os cigarros eletrônicos foram desenvolvidos na China, no ano de 2003. O farmacêutico que desenvolveu o produto, o chinês Hon Lik, tinha o objetivo de criar um dispositivo para auxiliar usuários de cigarros convencionais a abandonarem gradualmente o vício. Entretanto, apenas atingiu maior popularidade a partir da entrada no mercado dos Estados Unidos, no ano de 2006. Em 2010 já existiam diversas empresas comercializando os chamados “e-cigarros”. Desde então, seu uso apresenta progressiva evolução, possuindo diversas formas de produção e passando a ser considerado atualmente o produto de tabaco mais consumido nos Estados Unidos entre jovens (WALLEY *et al.*, 2019).

No Brasil, a ascensão de tais produtos pode ser vista numericamente. Uma pesquisa realizada em 2015 pelo BHSU-3 (III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira), com pessoas na faixa etária de 12 a 65 anos, constatou que a prevalência do uso de cigarros eletrônicos era de 0,4%. Já em um levantamento de 2022, estudo Covitel (Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em Tempos de Pandemia) no Brasil, foi constatado que a prevalência do uso desses dispositivos subiu para 12,2% na população entre 18 a 65 anos (MENEZES *et al.*, 2023).

Os cigarros eletrônicos têm suas vendas concentradas majoritariamente na internet. São vendidos como produtos mais saudáveis; seguros; com menor custo e mais aceitáveis socialmente, comparados aos cigarros convencionais. A publicidade propaga que devido à ausência da combustão do tabaco, os vapes estão isentos de produtos tóxicos, como monóxido de carbono e alcatrão, além de serem compostos por substâncias que não desencadeiam vício nem efeitos nocivos sistemicamente. Dessa forma, há uma ampliação do uso de tais dispositivos; principalmente entre os jovens. De acordo com pesquisas realizadas através de um levantamento entre jovens do ensino médio na Flórida, cerca de metade da amostra avaliada acredita que os cigarros eletrônicos não produzem malefícios à saúde e 40% acredita serem mais seguros que cigarros convencionais (BERNAT *et al.*, 2018).

A maioria das marcas que comercializam esses produtos são irregulares e

não seguem o que a legislação determina. Diversos países baniram a venda, sendo o Brasil um deles. Desde 2009, a partir da resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC 46 28/08/2009), é proibido comercializar, anunciar e importar qualquer um desses produtos. Todavia, as vendas online acontecem de forma explícita e ampla, facilitando o acesso aos dispositivos (MENEZES *et al.*, 2023).

Além da imagem de ser um produto mais saudável, muitas vezes o cigarro eletrônico é vendido como um método de auxílio para cessação do uso de cigarros convencionais. Entretanto, há a necessidade de pesquisas controladas e mais conclusivas para que essa afirmação seja constatada cientificamente e este método seja ampliado (PEPPER; BREWER, 2014). A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que esses dispositivos promovem efeitos nocivos para a saúde de seus usuários e são uma porta de entrada para não fumantes serem introduzidos ao vício de nicotina. Quanto aos que já são tabagistas, afirma não recomendar o uso dos cigarros eletrônicos como terapia de substituição de nicotina, devido aos potenciais danos e presença similar da substância, de forma que não apresentam-se eficazes na cessação do tabagismo (BRAVO-GUTIÉRREZ, 2021).

4.2 Composição dos cigarros eletrônicos

Os cigarros eletrônicos são organizados em uma estrutura, geralmente metálica ou plástica, que contém internamente uma bateria de lítio; um atomizador e um cartucho, sendo o último responsável por armazenar o líquido da essência. Externamente, apresentam uma estrutura de bocal, onde o usuário iniciará a aspiração e um botão de acionamento. O design é modificado a cada geração e as alterações visam características que agradem seu público-alvo (ROM *et al.*, 2015; WALLEY *et al.*, 2019).

Os vapes contêm grande diversidade em sua produção no mercado e podem ser diferenciados entre si pela estrutura relacionada ao tamanho da bateria; tipo da bateria e capacidade de recarga; tipo de cartucho para armazenamento do líquido e capacidade de troca, além do design externo. Assim, tais dispositivos são divididos em gerações, totalizando quatro gerações. A primeira dispõe do fato de tanto a bateria quanto o armazenamento do líquido não apresentarem capacidade

de recarga, tornando assim o dispositivo descartável. Seu design assemelha-se ao formato dos cigarros convencionais e possuem tamanhos menores em relação aos seus subsequentes. A segunda geração é caracterizada por aparelhos com baterias recarregáveis e com cartuchos de armazenamento da essência que podem ser substituídos, tornando-os reutilizáveis. São conhecidos por assemelharem-se a pen drives. Já a terceira geração apresenta diversas semelhanças com a segunda, distinguindo-se por apresentar dispositivos maiores e com baterias de maior potencial. Seu design externo é desenvolvido em formatos retangulares (ELTORAI; CHOI, 2019; OZGA *et al.*, 2022). Por fim, encontra-se a quarta geração, majoritariamente representada pela marca norte-americana “JUULS”. Tais dispositivos dispõem de um design mais minimalista, sendo amplamente utilizados pelo fato de assemelharem-se a pen drives e serem ainda menores que os da segunda geração, passando muitas vezes despercebidos em público (WALLEY *et al.*, 2019). Em relação à quantidade de nicotina presente em tais dispositivos há uma progressão, sendo menor na primeira geração e com maiores proporções na última (OZGA *et al.*, 2022).

A ativação do dispositivo pode ocorrer através do ato da sucção no bocal pelo usuário ou por um botão na estrutura externa do dispositivo. Assim, o circuito é ligado e a bateria é acionada, ativando o atomizador que aquece o líquido e transformando para o estado de vapor. Dessa maneira, é produzida uma fumaça, em forma de vapor, a qual retorna pela região do bocal e é inalada (ROM *et al.*, 2015).

A essência que é vaporizada no cigarro eletrônico, conhecida também como “e-líquido”, é composta por solventes; flavorizantes e geralmente também apresenta nicotina. Os componentes dessa mistura são associados a diversas alterações patológicas resultantes no organismo do usuário, sendo responsáveis por parte dos efeitos nocivos do uso dos cigarros eletrônicos (ELTORAI; CHOI, 2019).

O estudo dos elementos que compõem as essências é fundamental para a compreensão do funcionamento desses dispositivos no organismo humano. Os solventes mais utilizados são o propilenoglicol e a glicerina vegetal, associados separadamente a infecções do trato respiratório, irritação ocular e nasal, assim como

a um potencial carcinogênico. Quando interagem entre si, apresentam potencial de produção de espécies reativas de oxigênio, as quais podem desencadear alterações cardiovasculares e neurodegenerativas. Além disso, são associados também a liberação de outras toxinas como nitrosaminas; metais; compostos orgânicos voláteis; formaldeído e acetaldeído, produtos de impureza do tabaco (KNORST *et al.*, 2014).

Os flavorizantes são introduzidos com o objetivo de tornar esses dispositivos mais atrativos e palatáveis. Dispõem de grande diversidade no que se refere aos sabores utilizados, desde sabores de frutas até menta e derivados. Os efeitos de tais substâncias no corpo ainda não são completamente elucidados e sua variação na formulação dificulta esse processo de apuração. Entretanto, sabe-se que compostos amplamente encontrados, como diacetilo e maltol, são associados a respostas pró-inflamatórias das células epiteliais. A exposição aos flavorizantes também é associada à redução na resposta imunológica das células do epitélio da mucosa bronquial (ELTORAI; CHOI, 2019, SOULE *et al.*, 2021). O uso desses componentes produz uma redução da percepção do risco do consumo dos cigarros eletrônicos, ampliando a crença da ausência de efeitos nocivos associados a eles. Dessa forma, aumentam o consumo de produtos do tabaco por indivíduos que não consumiriam caso se deparassem apenas com sua forma convencional de apresentação (DEVITO; KRISHNAN-SARIN, 2017).

A nicotina é o principal componente do tabaco responsável pela dependência química do produto. Em comparação às outras toxinas liberadas pelos cigarros em suas diversas formas, ela não é a principal responsável pelo desencadeamento da fisiopatologia das doenças relacionadas ao tabagismo. Entretanto, o vício desenvolvido com o uso da nicotina leva ao uso crônico dos produtos relacionados ao tabaco, o que resulta nas consequências em diversos sistemas do organismo. A nicotina adentra o corpo do usuário por via do vapor inalado e é rapidamente levada ao sistema pulmonar, onde será absorvida e transportada para o sistema cerebral. Uma vez nele, interage com receptores colinérgicos específicos e promove a liberação de diversos neurotransmissores, dentre eles a dopamina. Dessa forma, é responsável por uma sensação de prazer, indução de relaxamento e redução da ansiedade, sendo desenvolvido um ciclo vicioso associado à necessidade do uso

para promoção das sensações citadas (ROM *et al.*, 2015).

Nos cigarros eletrônicos, a nicotina está suspensa no “e-líquido” e adentra o organismo por via do vapor inalado ao acionar o dispositivo. A concentração de nicotina por dispositivo é extremamente variável, podendo estar entre 0 a 36 mg/ml. Pesquisas mostram que, em alguns dispositivos, a cada 30 tragadas há a liberação de uma quantidade de nicotina equivalente ao consumo de 1 cigarro convencional. A proporção de emissão pode variar por diversas características, sendo elas a composição do líquido, a frequência de uso do indivíduo, o tipo de resistência e voltagem da bateria do dispositivo, possibilitando um aumento no consumo de nicotina sem o indivíduo estar ciente (MEO; AL ASIRI, 2014). Ou seja, devido à variação da liberação da nicotina a partir das características do dispositivo, reduzir a quantidade da substância nos líquidos não necessariamente resulta na redução da exposição do usuário à nicotina, sendo esta extremamente variável (SOULE *et al.*, 2021).

Atualmente, a literatura também evidencia a presença dos chamados “sais de nicotina” nos cigarros eletrônicos, que são resultantes da interação da nicotina com ácidos. Existem mais de 6 ácidos utilizados, sendo o principal o ácido benzóico. A presença desses sais também pode influenciar na proporção de nicotina disponibilizada, reduzindo o PH do líquido e facilitando sua absorção (HARVANKO *et al.*, 2020).

Apesar de não ser estabelecida a relação direta entre quantidade de nicotina disponível e quantidade que será exposta ao indivíduo a cada tragada, as informações referentes à quantidade de nicotina por dispositivo são importantes para evidenciar a capacidade de dependência química gerada pelos cigarros eletrônicos e auxiliar na elucidação do seu possível efeito nocivo, muitas vezes negado pelas empresas e mídias com o objetivo de ampliar as vendas (DEVITO; KRISHNAN-SARIN, 2017).

Além dos malefícios resultantes dos compostos dos cigarros eletrônicos, os seus usuários também são afetados pelo contato direto com o vapor produzido. Apesar de não produzirem a queima do tabaco como os cigarros convencionais, os quais liberam nesse ato dezenas de toxinas reconhecidamente cancerígenas, os “e-

cigarros” produzem vapores que estão associados à produção de citocinas pró-inflamatórias e infecções do trato respiratório (BRAVO-GUTIÉRREZ, 2021).

4.3 Efeitos sistêmicos dos cigarros eletrônicos

Em relação ao sistema respiratório, diversas alterações associadas ao uso dos cigarros eletrônicos são relatadas pela literatura. Inúmeras pesquisas constataram a produção de células pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio no pulmão e citotoxicidade, os quais desencadeiam alterações imunológicas e de defesa do sistema respiratório; aumento da resistência à troca gasosa; fragmentação de fibroblastos com consequente redução do reparo tecidual; disfunções do tecido endotelial e outras alterações. Essas respostas dependem não só da concentração de nicotina presente no líquido, mas também dos outros componentes utilizados, como os flavorizantes. Devido às manifestações apresentadas, com significativo número de casos reportados, foi estabelecida uma conexão, nomeada de EVALI (Síndrome de Lesão Pulmonar associada ao uso de Cigarros Eletrônicos). A síndrome é caracterizada por dispnéia, febre, leucocitose, sintomas gastrointestinais e opacidade em vidro fosco bilateral, sendo este último sinal similar ao visualizado em pacientes diagnosticados com COVID-19. Atualmente, a principal substância presente nesses dispositivos que é associada a tal manifestação é o acetato de vitamina E (O'CALLAGHA *et al.* 2022; GARAVAGLIA *et al.*, 2023).

Uma vez que os produtos presentes nas partículas do vapor atuam sistemicamente, o sistema cardiovascular do indivíduo também é afetado. Inicialmente, uma substância que notadamente causa alterações nesse sistema é a nicotina, visto que ativa o sistema nervoso simpático. Atua na liberação de diversas catecolaminas, que promoverão o aumento da frequência cardíaca e uma sobrecarga no funcionamento do sistema. Tais efeitos, ocorrendo a longo prazo, podem resultar em uma falência cardíaca e no desenvolvimento de arritmias. A nicotina também é um vasoconstrictor, promovendo um aumento da pressão arterial. Outros elementos presentes nos “e-cigarros” que são associados a alterações cardiovasculares são os solventes, sendo eles o propilenoglicol e a glicerina vegetal. Eles estão relacionados na literatura à acidose metabólica; lesões renais agudas e

síndromes de sepse. Por fim, os flavorizantes presentes nos dispositivos eletrônicos também estão associados a alterações do sistema cardiovascular. Isso ocorre pois resultam na formação de aldeídos reativos, os quais são considerados pela literatura como os principais indutores de doenças cardíacas associadas à combustão dos cigarros (ROSE *et al.*, 2023).

A relação entre a cavidade oral e o sistema respiratório também é digna de nota. Devido à relação anatômica existente, a literatura reporta interferências da microbiota oral no sistema respiratório. As interações são vistas principalmente em indivíduos que estão fazendo uso de ventilação mecânica em hospital, mas podem ser visualizadas de forma geral. Devido à dispersão de bactérias presentes na cavidade oral para as vias aéreas inferiores alterações patológicas podem ser desencadeadas no funcionamento desse sistema (FISCHER *et al.*, 2021).

A cavidade oral é a porta de entrada para o vapor produzido. Este, adentra e segue pelo trato respiratório, a partir de onde entrará em contato com a superfície pulmonar e assim promoverá seus efeitos sistêmicos. O vapor inalado, além de apresentar temperaturas elevadas, é constituído por cerca de $6,25 \times 10^{10}$ partículas, de tamanhos aproximados entre 100-600 nm, as quais se depositam no sistema respiratório, principalmente na região alveolar (CHAFFEE *et al.*, 2021).

Os cigarros eletrônicos também estão associados a alterações na cavidade oral. O contato direto do vapor produzido com a mucosa oral pode provocar toxicidade direta às células, resultando em mudanças do DNA; interferências no reparo tecidual e morfologia das células. Assim, as células do epitélio oral são induzidas à produção de citocinas pró-inflamatórias, com significativo estresse oxidativo (SILVA *et al.*, 2022). Outro fator relatado é a interferência da viscosidade dos “e-líquidos”, a qual facilita a deposição de espécies cariogênicas e a formação de biofilme bacteriano. De acordo com a literatura, a microbiota também apresenta-se afetada, modificando os micro-organismos residentes e podendo levar a um estado de disbiose. Além disso, a relação entre a saúde periodontal e o uso de cigarros eletrônicos, devido às interferências apresentadas, é um tópico de relevância atual para as pesquisas científicas (CHAFFEE *et al.*, 2021).

4.4 Tecidos periodontais

O periodonto compreende os seguintes tecidos: gengiva; osso alveolar; ligamento periodontal e cemento radicular. Tais tecidos são divididos em periodonto de proteção, responsável pela cobertura cervical externa dos dentes e manutenção da integridade da mucosa mastigatória e periodonto de sustentação, responsável pela inserção e manutenção do dente na cavidade oral. Existem diversos exames utilizados para avaliar o estado de saúde desses tecidos, sendo o exame de sondagem o mais certificado pela literatura; o qual avaliará não só a profundidade de sondagem mas também o índice de sangramento e o nível de inserção clínico; complementado pelo exame radiográfico, responsável por conceder informações acerca de possíveis perdas ósseas (JAN; LANG, 2018).

O biofilme, principal fator etiológico das doenças periodontais, é resultado do acúmulo de micro-organismos que colonizam a superfície dentária, formando uma comunidade complexa e tridimensional de diversas espécies que interagem entre si. Assim, o processo de formação do biofilme passa por diversas fases de fortalecimento das ligações e maturação. Didaticamente, Socransky dividiu as bactérias visualizadas nos biofilmes dentários em “complexos bacterianos”, de forma que alguns estão associados ao estado de saúde e outros à presença da doença. O chamado complexo vermelho é conhecido por agrupar as bactérias nomeadas como periodontopatógenas, sendo elas: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. A presença das espécies citadas na amostra está relacionada com o desenvolvimento das doenças periodontais. Entretanto, não são responsáveis isoladamente pelo processo de desenvolvimento das doenças, sendo necessária a interação entre espécies e resposta do hospedeiro para desencadear a doença (SOCRANSKY.; HAFFAJEE, 2005).

A patogênese das doenças periodontais consiste em sucessivas etapas iniciadas a partir do acúmulo do biofilme. As bactérias que compõem a estrutura do biofilme liberam produtos bacterianos e fatores quimiotáticos, os quais promovem o recrutamento de células inflamatórias para os tecidos periodontais. Na fase inicial, histologicamente pode-se observar majoritariamente a presença de neutrófilos, responsáveis pela tentativa de conter o processo infeccioso em sua fase mais

precoce. Com o objetivo de fagocitar e destruir as bactérias presentes no sulco gengival, os neutrófilos liberam enzimas tóxicas, a exemplo de metaloproteinasas da matriz e conteúdo lisossômico, que resultam em danos teciduais, gerando uma inflamação de baixo grau. Caso o desafio bacteriano seja debelado, o mecanismo de defesa apresenta-se suficiente para prevenir o estabelecimento do quadro da doença inflamatória. Nos tecidos clinicamente saudáveis, esse regime estável entre a inflamação de baixo grau e a presença permanente do biofilme bacteriano pode persistir por muitos anos, sem que haja apresentação de doença. Entretanto, a progressão do acúmulo de biofilme dentário sem sua respectiva desorganização resulta em maior desafio bacteriano, de forma que as células inflamatórias não são capazes de combater a infecção e são cada vez mais recrutadas. Como resultado, ocorre a vasodilatação e a maior permeabilidade vascular, levando a um maior escoamento do fluido para fora dos vasos e facilitando a passagem das células de defesa dos vasos para os tecido. Dessa forma, desenvolve-se um infiltrado inflamatório denso, em que os sinais clínicos da inflamação, como sangramento e edema gengival, passarão a ser visíveis clinicamente, estabelecendo um quadro de gengivite. Além disso, os fibroblastos se degeneram via apoptose celular, aumentando o espaço disponível para a infiltração de leucócitos. Ocorre então a destruição do colágeno, resultando em sua redução até os epitélios juncional e sulcular. Nessa fase, as mudanças ainda são reversíveis, visto que não houve destruição do aparato de inserção (JAN; LANG, 2018; KINANE, 2001).

O processo inflamatório pode se manter restrito ao periodonto de proteção. Entretanto, em pacientes que apresentam resposta exacerbada ao desafio bacteriano, esse processo pode avançar e atingir as estruturas responsáveis pela inserção dentária, como ligamento periodontal; osso alveolar e cemento radicular, progredindo para a periodontite. Histologicamente, as doenças apresentam a mesma composição, sendo distintas pelo fato da periodontite dispor de uma maior concentração de infiltrado leucocitário na densidade total de células plasmáticas (acima de 50%), comparada à gengivite (concentração se limita até 30%). Clinicamente, a periodontite consiste no aumento da profundidade do sulco clínico, o qual passa a ser nomeado de bolsa periodontal e apresenta profundidade a partir de 4 mm, além da perda óssea associada. O desenvolvimento da bolsa periodontal

ocorre devido à migração apical do epitélio juncional ao longo da superfície radicular para as áreas carentes de colágeno, visando manter intacta a barreira epitelial. À medida que a bolsa se aprofunda, a placa bacteriana se prolifera apicalmente em um nicho úmido e anaeróbico, favorável para muitas das espécies consideradas como patógenos periodontais. Dessa forma, há a persistência do processo inflamatório e da destruição contínua do colágeno, com progressiva perda dos tecidos de inserção. Além disso, inicia-se também o processo de ativação osteoclástica, de forma que, para evitar a disseminação das bactérias, há um estímulo de reabsorção do osso frente ao infiltrado inflamatório (JAN; LANG, 2018; KINANE, 2001).

A evolução do processo patológico das doenças periodontais em determinado sítio depende da presença do fator etiológico. Todavia, esse processo também pode ser influenciado por outras condições sistêmicas que modificam a resposta do hospedeiro frente ao desafio bacteriano. Existem diversos fatores investigados pela literatura como possíveis fatores modificadores da doença periodontal, sendo o tabagismo estabelecido como o principal (JOHNSON; GUTHMILLER, 2007).

4.5 Tabagismo como fator de risco

A nicotina presente na maioria dos produtos derivados do tabaco apresenta mecanismos diretos de interferência no periodonto. É encontrada na forma de cotinina, seu principal metabólito, na saliva; no fluido gengival e nas superfícies radiculares, após seu processo de absorção e difusão sistêmica. Nesses sítios, está relacionada à inibição da produção do colágeno e dos fibroblastos, assim como ao aumento da atividade da colagenase, enzima protease responsável por gerar danos teciduais ao periodonto. Além disso, a nicotina promove o aumento de mediadores inflamatórios relacionados à reabsorção óssea, como prostaglandinas e interleucina 1-beta (IL-1 β) (OBEID; BERCY, 2000).

O fumo também afeta diversos mecanismos da resposta imunológica do hospedeiro, tanto a inata, quanto a adaptativa. Estudos clínicos demonstram que os danos teciduais ocasionados por células inflamatórias, como leucócitos

polimorfonucleares, são acentuados em indivíduos tabagistas. Além disso, as evidências apontam redução da produção da imunoglobulina G (IgG), anticorpo que compõe a linha de defesa contra patógenos (no periodonto destaca a ação especialmente contra a espécie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*). Mediadores pró-inflamatórios, a exemplo da interleucina 8 (IL-8) e fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α), também encontram-se elevados no fluido crevicular gengival dos indivíduos fumantes (JOHNSON; GUTHMILLER, 2007).

A relação entre o consumo de cigarros e suas consequências nos tecidos periodontais é dose dependente. Ou seja, a quantidade de cigarros fumados pelo indivíduo afeta a progressão das alterações, de forma que um indivíduo que fuma 01 cigarro ao dia terá impactos menos significativos que um indivíduo que fuma 10 unidades ao dia (TONETTI, 1998).

Como consequência desses mecanismos, estudos clínicos demonstram que tabagistas apresentam maiores profundidades de sondagem e perda de inserção clínica. Além disso, a resposta às terapias periodontais, tanto a terapia básica quanto a cirúrgica, demonstra-se menos eficaz em comparação a indivíduos não fumantes. Em relação à terapia relacionada à causa, as evidências constataam que o tratamento de indivíduos que não apresentam o vício do cigarro resulta em maiores reduções na profundidade de sondagem. Já na terapia cirúrgica, pesquisas demonstram que fumantes apresentam cerca de 50 a 60% de ganho de inserção clínica em comparação aos indivíduos que nunca fumaram (JOHNSON; GUTHMILLER, 2007).

4.6 Relação entre os cigarros eletrônicos e as doenças periodontais

O estudo epidemiológico do KNHANES 2013-2015 constatou na presente amostra uma relação entre uso de vapes e doenças periodontais, passando a ser considerado na pesquisa como um fator de risco. Os autores sugerem que usuários de cigarros eletrônicos apresentam uma maior probabilidade de desenvolver doenças periodontais em comparação a não usuários e ex-usuários (JEONG, W. *et al.*, 2020). Devido ao grande número de adeptos, os cigarros eletrônicos passaram a ser foco de diversas linhas de pesquisa. Em relação aos efeitos nos tecidos

periodontais, esses dispositivos se destacam devido tanto à similaridade em relação aos cigarros convencionais, quanto à diversidade apresentada em sua composição (ALQOBALY, L. *et al.*, 2022).

Os cigarros eletrônicos são relacionados à produção de um estresse oxidativo resultante de espécies reativas de oxigênio nas células dos tecidos que recebem contato direto com o vapor produzido. A partir da entrada pela cavidade oral, difunde-se pelos tecidos e provoca a absorção de componentes tóxicos pelo organismo, como formaldeído e acetaldeído, além de inúmeros compostos orgânicos e metais. Estes apresentam potencial carcinogênico e de danos ao DNA dos tecidos, dentre eles os tecidos periodontais. A exposição direta aos vapores produzidos pelos líquidos é associada, na literatura, a efeitos nocivos nas células do ligamento periodontal e nos fibroblastos presentes na gengiva (ANDRIKOPOULOS, G. I. *et al.*, 2019).

Além disso, a presença de nicotina na maioria dos dispositivos produz interações com os tecidos periodontais com mecanismos semelhantes a de outros produtos derivados do tabaco. Estudos demonstram que os níveis de cotinina, metabólito da nicotina utilizado como marcador ideal para sua quantificação, são similares tanto em usuários de cigarros convencionais, quanto de vapes. Concordante a esse dado, a literatura reporta associações da nicotina à inibição do desenvolvimento de fibroblastos nos tecidos gengivais, às funções de defesa dos neutrófilos no mecanismo da inflamação e às células do ligamento periodontal, de forma equivalente ao relatado em pacientes usuários de cigarros (ATUEGWU *et al.*, 2019; MOKEEM, S. *et al.*, 2018).

Os componentes dos “e-líquidos” também são relatados na literatura como produtores de estresse oxidativo. Estudos evidenciaram que dispositivos que não contém nicotina, assim como os que contém, promovem apoptose e necrose de células dos tecidos pelos quais são absorvidos, sendo relacionados a mecanismos de citotoxicidade. Esses processos podem ser visualizados nos fibroblastos presentes nos tecidos gengivais, interferindo no reparo do periodonto (ANDRIKOPOULOS, G. I. *et al.*, 2019).

Como consequências clínicas, as pesquisas evidenciaram que usuários de cigarros eletrônicos apresentaram índices mais elevados de placa; maiores profundidades de sondagem e de perdas ósseas comparados a indivíduos não fumantes. As diferenças são visualizadas também na comparação da necessidade de tratamento periodontal, de forma que usuários de cigarros eletrônicos apresentaram maiores necessidades de tratamento, comparados a pacientes não tabagistas (ALQAHTANI, A. S. *et al.*, 2022; ALQOBALY, L. *et al.*, 2022).

5 Resultados

Foram selecionados, após aplicação da metodologia proposta, 40 artigos. Os trabalhos variam de estudos acerca da metodologia de ação dos cigarros eletrônicos sobre as doenças periodontais; consequências clínicas dessa relação e interferências do uso dos dispositivos eletrônicos na resposta ao tratamento periodontal. Além disso, alguns artigos selecionados avaliaram também o efeito do uso de cigarros eletrônicos sem nicotina em sua composição nos tecidos periodontais.

Da amostra total, 26 trabalhos investigaram os mecanismos de interferência do uso de cigarros eletrônicos nas doenças periodontais (quadro 1). Dentre eles, 7 artigos analisaram as mudanças resultantes na microbiota oral dos usuários de cigarros eletrônicos. Já os outros 19 artigos avaliaram os mecanismos inflamatórios e de danos celulares resultantes nos tecidos periodontais devido ao uso dos vapes, associando a prováveis interferências nas doenças periodontais.

Em relação aos dados clínicos, cerca de 10 artigos avaliaram diretamente os parâmetros relacionados ao diagnóstico das doenças periodontais, analisando sua prevalência entre usuários de cigarros eletrônicos (quadro 2). Dentre esses trabalhos, 5 deles utilizaram dados secundários obtidos por estudos nacionais. Já os outros 5 artigos avaliaram dados clínicos obtidos a partir de estudos transversais, de coorte ou de caso-controle.

No que diz respeito à interferência na resposta ao tratamento periodontal, foram selecionados 4 artigos que abordaram a questão (quadro 3). Todos eles promoveram avaliações prévias e tratamento periodontais posteriormente para usuários de cigarros eletrônicos diagnosticados com doenças periodontais, para que na reavaliação pudesse ser analisada a resposta dos tecidos.

Dentre os trabalhos já citados, 7 artigos analisaram também a interferência de cigarros eletrônicos que não contém nicotina em sua composição, os quais serão objetos de estudo na discussão em seguida.

Quadro 1: Estudos que avaliaram mecanismo de interferência

Autores; ano de publicação; desenho de estudo; revista de publicação	Amostra	Objetivos do trabalho	Parâmetros analisados	Resultados	Conclusão
THOMAS, S. C. <i>et al.</i> ; 2022; estudo longitudinal; American Society for Microbiology	Usuários de cigarros convencionais (N=27); usuários de cigarros eletrônicos (N=28); não tabagistas (N=29)	Investigar o efeito do uso de cigarros eletrônicos na composição do microbioma gengival, além de relacionar a parâmetros clínicos e níveis de citocinas	Níveis de IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-1b, TNF-a; diversidade taxonômica alfa e beta; profundidade de sondagem; sangramento à sondagem	O microbioma oral de usuários de cigarros eletrônicos é único e promove respostas inflamatórias únicas em seu usuário, existindo em um meio termo em relação ao microbioma de usuários de cigarros convencionais e de indivíduos não tabagistas.	Sugere que o microbioma subgengival dos usuários de cigarros eletrônicos foi mais compatível a saúde em comparação ao de usuários de cigarros convencionais, mas menos compatível em comparação a não fumantes
SUNDAR, I. K. <i>et al.</i> ; 2016; estudo experimental; Oncotarget	Foram utilizadas células de fibroblastos do ligamento periodontal, além de células progenitoras do epitélio gengival, obtidas em modelo 3D. As amostras foram expostas ao vapor produzidos por cigarros eletrônicos com e sem nicotina	Determinar os mecanismos de inflamação epitelial no tecido gengival provocados pelo aerosol produzido pelo cigarro eletrônico com flavorizante nas células do epitélio oral e nos fibroblastos do ligamento periodontal.	Níveis de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de danos ao DNA (IL-8; PGE ₂ ; COX-2 e RAGE)	Em ambos os grupos, foi observado que o uso de flavorizantes produz o aumento da secreção de IL-8; PGE ₂ ; COX-2 e RAGE. Além disso, foi encontrado um aumento significativo dos marcadores de dano ao DNA, como resultado do estresse oxidativo e da resposta inflamatória.	O aerosol dos cigarros eletrônicos produziu um aumento no estresse oxidativo e na resposta inflamatória no epitélio gengival, majoritariamente associado ao uso de flavorizantes nos dispositivos. O uso crônico do vape pode levar a alterações moleculares que resultam em uma maior suscetibilidade do usuário às doenças periodontais
ALI, D. <i>et al.</i> ; 2022; estudo de caso-controle; BMC Oral Health	Usuários de cigarros convencionais (N=19); usuários de cigarros	Comparar as condições periodontais e os níveis de IL-15 e IL-18 presentes na	Exames clínicos e radiográficos para obter índice de placa; perda de inserção clínica;	Os parâmetros clínicos periodontais não apresentaram diferença significativa.	Apesar de apresentarem condições periodontais similares, a resposta

	eletrônicos (N=18); não tabagistas com periodontite (N=18); não tabagistas sem periodontite (N=19)	saliva entre usuários de cigarros eletrônicos, usuários de cigarros convencionais e indivíduos que não fazem uso de nenhum produto derivado do tabaco	profundidade de sondagem; índice gengival (GI); perda óssea e número de dentes ausente. Amostras de saliva para avaliar níveis de IL-15 e IL18	Entretanto, os níveis de IL-15 e IL-18 apresentaram-se significativamente e maiores entre usuários de cigarros eletrônicos e convencionais	imunoinflamatória a nível molecular foi exacerbada em usuários de cigarros eletrônicos e convencionais, sem diferenças entre eles.
PARK, B. <i>et al.</i> ; 2023; estudo transversal; BMC Microbiology	Usuários de cigarros eletrônicos (N=75); não tabagistas (N=75)	Determinar quais são as alterações provocadas pelo uso dos cigarros eletrônicos no microbioma oral, tanto na saliva quanto no ambiente subgengival. Além disso, avaliar se essas alterações resultam em parâmetros clínicos indicativos de doença periodontal.	Análise da composição do perfil microbiano a partir do gene rRNA 16S utilizando o sequenciamento por Amplicon para avaliação da inflamação gengival. Foi avaliada também a diversidade da composição microbiológica entre os grupos nos sítios de estudo analisando a diversidade alfa e a beta.	O uso de cigarros eletrônicos pode provocar alterações no microbioma, além de aumentar significativamente e o risco do desenvolvimento de inflamação gengival, a qual pode gerar consequências visíveis clinicamente. O uso desses dispositivos ocasiona uma disbiose da microbiota oral	O uso dos cigarros eletrônicos foi significativamente associado a uma maior probabilidade de inflamação gengival em seus usuários, desenvolvendo alterações clínicas compatíveis ao diagnóstico de doença periodontal
KARAASLAN, F.; DIKILITAS, A.; YIGIT, U; 2020; estudo transversal; Australian Dental Journal	Usuários de cigarros convencionais com periodontite (N=19); usuários de cigarros eletrônicos com periodontite (N=19); ex tabagistas com periodontite (N=19)	Avaliar os efeitos do uso de cigarros convencionais; de cigarros eletrônicos e da cessação do tabagismo nos marcadores de estresse oxidativo, nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e nos parâmetros clínicos periodontais em pacientes com doença periodontal.	Exame clínico com os parâmetros: índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e perda de inserção clínica. Além disso, análise dos níveis de TNF- α , IL-8, GsH-PX, 8-OhdG presentes no fluido crevicular gengival	Níveis de TNF- α demonstraram-se maiores nos usuários de cigarros convencionais e de cigarros eletrônicos. Níveis de GsH-PX maiores nos ex tabagistas. Em relações aos parâmetros clínicos, não houve diferença significativa	O estudo concluiu que tanto o uso de cigarros convencionais quanto o de cigarros eletrônicos causaram efeitos negativos sobre os marcadores de estresse oxidativo e citocinas inflamatórias.
GANESAN, S. M. <i>et al.</i> ; 2020; estudo caso-	Usuários de cigarros convencionais (N=25);	Investigar o funcionamento e estrutura do complexo que	Análise do nível de interleucinas (IL-2; IL-4; IL-6; IL8 e IL-10),	Os usuários de cigarros eletrônicos apresentaram	O uso dos cigarros eletrônicos apresentou o

controle; Science Advances	usuários de cigarros eletrônicos (N=20); não tabagistas (N=25); ex usuários de cigarros convencionais que atualmente utilizam cigarros eletrônicos (N=25); usuários de cigarros eletrônicos e cigarros convencionais simultaneamente (N=28)	forma o microbioma subgengival de usuários de cigarros eletrônicos para avaliar os efeitos causados por esses dispositivos. Além disso, buscou analisar o impacto gerado por esse microbioma resultante do uso do vape na resposta imunológica do usuário.	além do fator de necrose tumoral (TNF- α), do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), análise do DNA, a partir do fluido crevicular gengival e placa subgengival	maiores níveis de citocinas inflamatórias, tais quais IL-2; IL-6; GM-CSF; TNF- α e menores níveis de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, quando comparados a não fumantes. Foram visualizadas alterações na diversidade alfa, que encontrou-se aumentada, nos fatores de virulência, na formação do biofilme e na resistência a antibióticos.	potencial de alterar o equilíbrio microbiano do hospedeiro, resultando em um significativo risco de desenvolvimento das doenças periodontais.
IBRAHEEM, W. I. <i>et al.</i> ; 2020; estudo caso-controlado; Archives of Oral Biology	Usuários de cigarros convencionais (N=30); usuários de cigarros eletrônicos (N=30); usuários de narguilé (N=30); não tabagistas (N=30)	Comparar os níveis de RANKL (ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B) e de OPG (osteoprotegerina) presentes no fluido crevicular gengival entre usuários de cigarros convencionais, de cigarros eletrônicos e de narguilé.	Exame clínico e radiográficos para obter os seguintes parâmetros: índice de placa; sangramento à sondagem; profundidade de sondagem; perda de inserção clínica e perda óssea marginal. Avaliação dos níveis de RANKL e de OPG a partir do fluido crevicular gengival	Todos os índices avaliados foram significativamente e maiores entre usuários de cigarros eletrônicos; cigarros convencionais e narguilé em comparação a não tabagistas. O estudo também mostrou que não houve diferença significativa entre esses 3 grupos	O uso de cigarros convencionais, cigarros eletrônicos e narguilé foi associado ao aumento da expressão tanto do RANKL quanto da OPG no fluido crevicular gengival.
ALQAHTANI, S. <i>et al.</i> ; 2020; estudo transversal; Experimental Biology and Medicine	Usuários de cigarros eletrônicos (N=14); não tabagistas (N=16)	Avaliar mudanças na composição da saliva, a partir da análise de metabólitos, entre usuário de cigarros eletrônicos e indivíduos que	Avaliação da presença de citocinas inflamatórias e perfil dos metabólitos a partir da análise de amostras de saliva	O uso de cigarros eletrônicos foi associado à presença de diferentes perfis metabólicos. Diversos metabólitos foram	Amostras coletadas dos usuários de cigarros eletrônicos evidenciaram a presença de processos inflamatórios, os quais

		nunca utilizaram produtos derivados do tabaco.		encontrados, tais quais cotinina e indicadores da presença de ácido araquidônico. O metabolismo do ácido araquidônico está relacionado à produção de prostaglandinas, as quais também podem ser visualizadas na amostra	demonstram-se como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças periodontais.
MOKEEM, S. A. <i>et al.</i> ; 2018; estudo transversal; Environmental Toxicology and Pharmacology	Usuários de cigarros convencionais (N=39); usuários de cigarros eletrônicos (N=37); usuários de narguilé (N=40); não tabagistas (N=38)	Comparar os parâmetros periodontais (clínicos e radiográficos) relacionados à inflamação, além da avaliação dos níveis de IL-1 β ; IL-6 e cotinina presentes na saliva entre usuários de cigarros convencionais; de cigarros eletrônicos, de narguilé e indivíduos não tabagistas.	Avaliações clínicas e realização de radiografias, para obtenção dos resultados referentes ao índice de placa; profundidade de sondagem; perda de inserção clínica; sangramento à sondagem e perda óssea marginal. Além disso, análise dos níveis de cotinina; IL-1 β e IL-6 a partir de amostras de saliva	Níveis de cotinina encontrados são similares em usuários de cigarros eletrônicos; convencionais e narguilés. Devido a esse resultado, já que o tempo de uso dos cigarros eletrônicos era significativamente menor, o estudo levantou a hipótese de que os seus usuários com histórico de longo tempo de uso (acima de 10 anos) apresentem níveis de citocinas inflamatórias significativamente e mais elevadas	O estudo concluiu que os usuários de cigarros convencionais e de narguilé apresentaram níveis mais elevados de cotinina; IL-1 β e IL-6 em comparação a usuários de cigarros eletrônicos e não tabagistas. Entretanto, reforçou que os resultados referentes aos usuários de vapes foram obtidos a partir de histórico recente de uso, de forma que são necessários mais estudos que avaliem o uso a longo prazo.
ALDAKHEEL, F. M. <i>et al.</i> ; 2020; estudo transversal; Archives of Oral Biology	Foram selecionados usuários de cigarros eletrônicos, de cigarros convencionais e indivíduos não tabagistas com e sem	Quantificar bactérias patogênicas isoladas a partir de amostras de biofilme subgengival de usuários de cigarros convencionais e	Avaliação clínica e radiográfica para obter os seguintes parâmetros: índice de placa; índice gengival; perda de inserção clínica; profundidade de	Os níveis referentes à <i>A. actinomycetemcomitans</i> ; <i>P. gingivalis</i> e <i>T. forsythia</i> foram significativamente e mais altos em usuários de cigarros	A quantificação de bactérias periodontopatogênicas presentes no biofilme subgengival de usuários de cigarros eletrônicos e de

	periodontite	de cigarros eletrônicos com periodontite. Além disso, buscou também comparar esses resultados à análise de indivíduos que não fazem uso de produtos derivados do tabaco, com e sem periodontite	sondagem e perda óssea marginal. Obtenção de amostras de biofilme subgingival para realização de cultura e análise dos microrganismos presentes. Em destaque, foram avaliados os níveis de <i>A. actinomycetemcomitans</i> ; <i>P. gingivalis</i> ; <i>P. intermedia</i> ; <i>T. denticola</i> e <i>T. forsythia</i>	convencionais e eletrônicos em comparação a não tabagistas com periodontite. Os níveis referentes à <i>P. intermedia</i> e <i>T. denticola</i> não apresentaram diferença significativa entre os grupos	cigarros convencionais foram significativamente e similares, além de ser maior do que a visualizada em indivíduos não tabagistas.
SANCILIO, S. et al.; 2016; estudo transversal; Clinical Oral Investigations	Foram obtidos fibroblastos presentes na gengiva de áreas retromolares retiradas durante exodontias de terceiros molares, com consentimento dos doadores. Esses tecidos foram submetidos à exposição des essências presentes em cigarros eletrônicos de dois tipos, contendo ou não nicotina	Analisar quais são os efeitos dos líquidos presentes nos cigarros eletrônicos sobre os fibroblastos gengivais. Além disso, buscou também comparar a citotoxicidade induzida nos fibroblastos gengivais pelos cigarros eletrônicos que contém nicotina assim como os que não contém nicotina na composição de sua solução.	Foram avaliados os níveis de atividade metabólica celular presente; nível de apoptose resultante e produção das espécies reativas de oxigênio.	A atividade metabólica dos fibroblastos foi reduzida de forma proporcional à dose de solução e de exposição a ela. As espécies reativas de oxigênio nas soluções sem nicotina apresentaram menor nível em comparação aos que apresentavam nicotina, mas ainda significativa para provocar alterações no sistema. Os níveis da proteína pró apoptótica Bax apresentaram-se elevados após exposição a ambas soluções	O uso de cigarros eletrônicos produziu estresse oxidativo e aumento da expressão de proteínas pró apoptóticas, como a in-Bax, nos fibroblastos gengivais. Esses resultados foram mais expressivos quando utilizados cigarros eletrônicos que contém nicotina. Entretanto, os cigarros eletrônicos livres de nicotina também apresentaram danos celulares e estresse oxidativo significativos
NELSON, J.M.; CUANDRA, G.A.; PALAZZOLO,	Cepas das bactérias <i>S. gordonii</i> , <i>S. mitis</i> , e <i>S. oralis</i>	Investigar o impacto causado pelos cigarros eletrônicos sem	As curvas de crescimento foram observadas em	A exposição à nicotina e ao aerosol derivado dos cigarros	Os resultados indicaram que a fumaça derivada de cigarros

D.L.; 2019; estudo experimental; International Journal of Environmental Research and Public Health	foram expostas a: essências de cigarros eletrônicos sem nicotina; essências de cigarros eletrônicos com nicotina; aerosol produzido por cigarros eletrônicos com e sem nicotina e fumaça produzida por cigarros convencionais.	flavorizantes no crescimento planctônico de três bactérias comensais orais e comparar com os resultados obtidos em cigarros convencionais submetidos aos mesmos experimentos.	intervalos de 2 horas, indo até 8 horas após exposição.	eletrônicos não demonstrou alterar significativamente e a curva de crescimento das bactérias no estudo. Já a exposição à fumaça dos cigarros convencionais demonstrou impacto significativo na resistência e crescimento das três espécies testadas	convencionais foi significativamente e mais prejudicial ao crescimento e formação do biofilme de <i>S. gordonii</i> , <i>S. mitis</i> , e <i>S. oralis</i> em comparação ao uso de cigarros eletrônicos sem flavorizantes, contendo ou não nicotina.
SANCILIO, S. <i>et al.</i> ; 2017; estudo experimental; Journal of Periodontology	Amostras de fibroblastos gengivais foram submetidos a diferentes tipos de exposição separadamente. Foram utilizados os seguintes tipos de essências: e-líquido contendo 1 mg/ml de nicotina; e-líquido sem nicotina em sua composição; aerosol do e-líquido que contém 1 mg/ml de nicotina; aerosol do e-líquido que não contém nicotina. Por fim, houve um grupo controle	Avaliar as mudanças relacionadas à produção de colágeno e estrutura dos lisossomos nos fibroblastos presentes da gengiva após a exposição ao e-líquido de cigarros eletrônicos, comparando entre líquidos que contém e não contém nicotina. Além disso, busca destrinchar os mecanismos moleculares que provocam a citotoxicidade responsável pelas mudanças encontradas.	Foram avaliados os seguintes parâmetros: atividade da enzima desidrogenase láctica (LDH); quantificação da concentração de lisossomos e de colágeno tipo 1.	Liberação de LDH: mostrou-se aumentada nas amostras expostas a nicotina. As amostras tratadas sem nicotina apresentam citotoxicidade ligeiramente significativa. Liberação de colágeno tipo 1 mostrou-se reduzida nas amostras expostas a nicotina. A concentração lisossômica demonstrou aumento tanto nas amostras tratadas sem nicotina quanto nas tratadas com nicotina	As essências vaporizadas nos cigarros eletrônicos, principalmente as que apresentaram nicotina em sua composição, geraram citotoxicidade aos fibroblastos gengivais, resultando em interferências na patogênese das doenças periodontais.
YE, D. <i>et al.</i> ; 2020; estudo transversal piloto; Journal of Periodontology	Usuários de cigarros convencionais (N=12); usuários de cigarros eletrônicos (N=12); não tabagistas (N=12); usuários	Comparar entre usuários de cigarros eletrônicos, de cigarros convencionais, usuários duais (que utilizam simultaneamente e ambos os	Foram medidos nas amostras de saliva os níveis de cotinina e de biomarcadores, como PGE-2 e IL-1 β . Já nas amostras de fluido crevicular gengival foram	Níveis de PGE-2 mostraram-se mais elevados em usuários de cigarros convencionais e ainda mais alto em usuários de ambos os produtos. Em	Determinados biomarcadores inflamatórios foram afetados por produtos derivados do tabaco. Além disso, enfatizou a necessidade de estudos

	de cigarros eletrônicos e cigarros convencionais simultaneamente (N=12)	produtos) e não tabagistas a resposta nos marcadores de saúde oral referentes ao estresse oxidativo; inflamação e fatores de crescimento.	medidos os níveis de biomarcadores de imunidade; estresse oxidativo; dano tecidual e fatores de crescimento.	relação aos marcadores de inflamação e estresse oxidativo analisados no fluido gengival, todos os níveis encontrados foram maiores em usuários duais	clínicos transversais e longitudinais para avaliar os efeitos do uso de cigarros eletrônicos nas doenças periodontais.
YANG, I. <i>et al.</i> ; 2023; estudo transversal; Oral Diseases	Usuários de cigarros eletrônicos (N=18); não tabagistas (N=18)	Comparar o microbioma oral de usuários de cigarros eletrônicos e não usuários. Além disso, também buscou comparar o microbioma oral de indivíduos que usam exclusivamente os cigarros eletrônicos e os que utilizam também cigarros convencionais de forma associada.	Foi realizado o isolamento do DNA e o sequenciamento de 16S rRNA. Foram coletadas amostras de fluido oral a partir da utilização de swabs em regiões de língua; palato; mucosa oral e gengiva queratinizada.	Em relação à diversidade alfa, não houve diferença significativa entre usuários de cigarros eletrônicos e não usuários. Em usuários duais os resultados demonstraram o desenvolvimento de um microbioma distinto, em relação à diversidade alfa e beta, dos indivíduos que só utilizam vapes. Essa diferença é representativa pelo fato de levar à formação de uma microbiota periodontopatogênica	Há uma especificidade no que diz respeito à microbiota de usuários de cigarros eletrônicos. Os resultados demonstraram que essa alteração leva ao desenvolvimento de um microbioma oral mais suscetível ao desenvolvimento das doenças periodontais
PUSHALKAR, S. <i>et al.</i> ; 2020; estudo transversal; iScience	Usuários de cigarros convencionais (N=40); usuários de cigarros eletrônicos (N=40); não tabagistas (N=39)	Avaliar os efeitos produzidos pelo aerosol dos cigarros eletrônicos no microbioma salivar e na resposta imunológica do hospedeiro.	Foram utilizadas amostras de saliva, as quais foram analisadas utilizando o sequenciamento 16S rRNA. O estudo avaliou a diversidade taxonômica obtida nas amostras; concentração de determinadas	Usuários de cigarros eletrônicos apresentaram uma diversidade beta significativamente diferente. Foi visualizado também que <i>Porphyromonas</i> e <i>Veillonella</i> foram encontradas em maior	Usuários de cigarros eletrônicos apresentaram um microbioma específico e diverso. Sua composição tornou esses indivíduos mais suscetíveis às infecções e ao desenvolvimento de patologias orais, a exemplo

			citocinas (IL-1 β e IL-6) e suscetibilidade das células epiteliais à infecção.	concentração nas amostras dos usuários de cigarros eletrônicos. Além disso, o estudo evidenciou que usuários de vape, em comparação a indivíduos não tabagistas, apresentam maiores concentrações de citocinas pró-inflamatórias.	das doenças periodontais.
WILLERSHAUS EN, I. <i>et al.</i> ; 2014; estudo experimental; Head & Face Medicine	Foram selecionados 6 E-líquidos diferentes, alguns apresentando em sua composição nicotina e propileno glicol, sendo diferenciados entre si pelos flavorizantes. As células do ligamento periodontal foram expostas em incubação aos líquidos separadamente, durante 96 horas.	Analisar a influência dos diferentes tipos de essências utilizadas nos cigarros eletrônicos sobre a viabilidade e proliferação dos fibroblastos do ligamento periodontal.	Após exposição foram medidos os níveis de migração celular; ATP e a viabilidade celular.	Amostras expostas a essências flavorizadas por mentol apresentaram significativa redução da migração celular em comparação ao grupo controle e às células expostas a nicotina e redução do crescimento celular	O uso de flavorizantes de mentol produziu danos aos fibroblastos do ligamento periodontal, sendo necessária uma proibição de sua adição aos cigarros eletrônicos.
SU, L. <i>et al.</i> ; 2023; estudo transversal; American Chemical Society Omega	Amostras de cultura de células epiteliais gengivais foram expostas individualmente ao aerosol de 4 diferentes tipos de cigarros eletrônicos disponíveis no comércio e outras amostras foram expostas à fumaça produzida por cigarros	Mensurar os efeitos celulares do uso de cigarros eletrônicos e cigarros convencionais nas células epiteliais gengivais.	Os parâmetros analisados foram a viabilidade celular, apoptose celular, nível de espécies reativas de oxigênio; de metaloproteínas; de colágeno tipo 1 e de mediadores inflamatórios	O uso de cigarros convencionais afetou de forma mais acentuada a viabilidade celular e a apoptose celular em comparação ao uso de cigarros eletrônicos. Em relação à produção de mediadores inflamatórios, como COX2, de	Os cigarros convencionais produziram maior toxicidade às células epiteliais gengivais em comparação aos cigarros eletrônicos. Entretanto, os resultados também evidenciaram padrões inflamatórios referentes ao

	convencionais, ambas apresentando nicotina em sua composição em diferentes concentrações.			espécies reativas de oxigênio, produção de MMP1/3 e redução dos níveis de colágeno demonstraram-se acentuados após a exposição de cigarros eletrônicos, mas ainda mais após exposição a cigarros convencionais	uso dos dispositivos eletrônicos. Além disso, houve variação em relação aos diferentes flavorizantes utilizados.
VERMEHREN, M. F. <i>et al.</i> ; 2020; estudo experimental; Toxicology in Vitro	Amostras de células de fibroblastos gengivais foram expostas, separadamente, a: aerossol de cigarros eletrônicos com nicotina e flavorizante e fumaça de cigarros convencionais. Houve um grupo teste	Comparar os efeitos do uso de cigarros eletrônicos e dos cigarros convencionais nos fibroblastos gengivais utilizando os parâmetros de proliferação; atividade metabólica; apoptose celular e formação de espécies reativas de oxigênio	Parâmetros utilizados: proliferação; atividade metabólica; apoptose celular e formação de espécies reativas de oxigênio	Os resultados evidenciaram aumento significativo da atividade metabólica em ambos os grupos, entretanto o grupo que utilizou cigarros convencionais apresentou maior aumento. Não foram visualizados indícios de apoptose celular em nenhum grupo. No grupo dos cigarros convencionais foi visualizada formação de espécies reativas de oxigênio.	Em comparação aos efeitos provocados pelos cigarros convencionais, os cigarros eletrônicos aparentaram resultar em menor citotoxicidade aos fibroblastos gengivais. Entretanto, são necessários mais estudos para que as condições do experimento sejam aprimoradas e os resultados se tornem mais fidedignos.
ROUABHIA, M. <i>et al.</i> ; 2017; estudo experimental Journal of Cellular Physiology	Amostras de tecidos epiteliais gengivais foram expostas ao aerossol resultante de cigarros eletrônicos, todos apresentando nicotina em sua composição em igual	Avaliar os efeitos do aerossol produzido por cigarros eletrônicos nas células epiteliais gengivais	Parâmetros utilizados: adesão celular; morfologia celular; apoptose celular e expressão caspase-3.	Foram visualizadas mudanças na morfologia celular das amostras passando para formatos largos irregulares, sendo sugestivo de efeitos tóxicos. Foi visualizado	A exposição de células epiteliais ao aerossol de cigarros eletrônicos promoveu modificações no formato celular e aumento de mecanismos indutores de apoptose. Esses efeitos

	concentração			também um aumento na atividade LDH e na apoptose celular das células epiteliais gengivais. Por fim, o estudo apresentou também um aumento na atividade da caspase-3	comprometeram a estrutura da gengiva, de forma que promoveram um maior potencial de desenvolvimento de doenças periodontais e de mecanismos de inflamação de dano tecidual.
AKRAM, Z. <i>et al.</i> ; 2021; estudo transversal; Journal of Dentistry	Usuários de cigarros convencionais (N=30); usuários de cigarros eletrônicos (N=30)	Avaliar parâmetros periodontais e níveis de CTX e de MMP-8 em sítios saudáveis e em sítios com doença periodontal em usuários de cigarros eletrônicos e de cigarros convencionais. Além disso, buscou avaliar se os níveis de CTX e de MMP-8 são preditores confiáveis de perda de inserção clínica a longo prazo em sítios com periodontite.	Mapeamento periodontal completo, níveis de CTX e de MMP-8 avaliados a partir de amostras do fluido crevicular gengival. Os participantes foram avaliados inicialmente e novamente em 2 reavaliações, sendo uma após 3 meses e a outra após 6 meses.	Os valores de MMP-8 e de CTX apresentaram correlações positivas em relação aos parâmetros periodontais em ambos os grupos. Aumento de sangramento à sondagem nos usuários de cigarros eletrônicos e aumento de profundidade de sondagem nos usuários de cigarros convencionais.	Usuários de cigarros convencionais apresentaram maiores progressões de doença periodontal em comparação aos usuários de cigarros eletrônicos.
BEKLEN, A.; UCKAN, D.; 2021; estudo experimental; Human and Experimental Toxicology	Células epiteliais gengivais foram expostas em ambiente controlado a diferentes concentrações de líquidos de cigarros eletrônicos sem flavorizantes, algumas das amostras com nicotina e outras sem, durante 24 horas	Analisar o efeito do uso de propilenoglicol e glicerina vegetal presentes em cigarros eletrônicos sem flavorizantes, associados ou não à nicotina, nas células epiteliais gengivais.	Foram avaliadas as expressões das interleucinas IL-6; IL-8 e MMP-9, além da avaliação de citotoxicidade e viabilidade celular	Todos os resultados indicaram a presença de citotoxicidade nas células após a exposição, sendo agravada nas amostras que continham também nicotina. A redução da viabilidade das células foi proporcional à quantidade de propilenoglicol presente no	O uso de cigarros eletrônicos estimulou o sistema de defesa das células epiteliais gengivais, visto que os níveis de citocinas inflamatórias demonstraram-se maiores. Produtos presentes em todos os dispositivos, como o propilenoglicol e

				líquido. Houve também aumento significativo de citocinas inflamatórias	glicerina vegetal, foram associados a promoção de citotoxicidade às células gengivais.
EL-MOUELHY, A. <i>et al.</i> ; 2022; estudo experimental; Journal of Periodontal Research	Amostras de células mesenquimais gengivais e fibroblastos gengivais foram isoladas e expostas separadamente ao aerosol ou fumaça produzido por cigarros eletrônicos; cigarros convencionais e Cannabis	Avaliar o efeito do aerosol produzido pelo cigarro eletrônico; da Cannabis e da fumaça de cigarros nas células mesenquimais gengivais e fibroblastos gengivais	Foi avaliada a proliferação celular; viabilidade celular; despolarização mitocondrial e expressão dos genes ATM, Oct4 e Nanog	Usuários de Cannabis e de cigarros convencionais apresentaram índices mais elevados de produção de espécies reativas de oxigênio e de estresse oxidativo; além de maiores danos ao DNA, em comparação a usuários de cigarros eletrônicos.	A fumaça produzida por cigarros convencionais e o Cannabis promoveu efeitos deletérios na viabilidade celular e na proliferação de células gengivais.
RAMENZONI, L. <i>et al.</i> ; 2022; estudo experimental; Toxics	Foi desenvolvida uma máquina para simular em condições reais a exposição de vapor ou fumaça. Esta foi utilizada em amostras de células epiteliais gengivais	Comparar a citotoxicidade, morte celular e resposta inflamatória promovidos pelo aerosol do cigarro eletrônico e pela fumaça dos cigarros convencionais nas células epiteliais gengivais.	Foram avaliados níveis de mediadores inflamatórios, como IL-8 e IL-6; morfologia celular e a viabilidade celular	Em relação à toxicidade e apoptose celular, foi visualizado aumento significativo nas amostras que foram expostas ao aerosol dos cigarros eletrônicos. No que se refere aos níveis de citocinas inflamatórias, foi visualizado um aumento significativo em ambos os grupos	Cigarros eletrônicos produziram efeitos deletérios nas células epiteliais gengivais, aumentando o nível de apoptose celular e estimulando maiores padrões de inflamação no tecido. Foi observado também que as mudanças também ocorrem em tempos de exposição curtos.
ALANAZI, H.; ROUABHIA, M.; 2022; estudo experimental; Toxicology Reports	Foi utilizado um modelo derivado de células epiteliais gengivais e de fibroblastos extraídos da gengiva. As amostras foram separadas, de	Avaliar os efeitos do aerosol produzidos pelos cigarros eletrônicos, com e sem nicotina em sua composição, na mucosa	Foram avaliadas as estruturas do tecido, nível de LDH; de citocinas e de Ki-67	Foram observadas mudanças nas estruturas celulares, referentes à produção de colágeno, além de aumento de	A exposição das células gengivais ao aerosol produzido por cigarros eletrônicos, contendo ou não nicotina, teve o potencial de

	forma que algumas foram expostas a aerossol de cigarros eletrônicos contendo nicotina; outras a aerossol sem nicotina. Houve um grupo controle	gingival, além de analisar os níveis de LDH; MMPs e Ki-67 após a exposição.		mediadores inflamatórios, principalmente IL-6, tanto nas amostras que receberam nicotina quanto nas que não receberam. A produção do marcador de proliferação celular Ki-67 apresentou-se reduzida.	induzir a desregulação da estrutura do tecido; aumento da produção de MMPs e de citocinas inflamatórias, de forma que puderam provocar danos ao tecido e a resposta inflamatória dele.
CHOPYK, J. <i>et al.</i> ; 2021; estudo transversal; <i>Frontiers in Microbiology</i>	Usuários de cigarros eletrônicos (N=12); não tabagistas (N=12)	Avaliar a diversidade de composição da microbiota da cavidade oral de usuários de cigarros eletrônicos em comparação a indivíduos não tabagistas	As amostras de saliva foram avaliadas a partir do sequenciamento 16S rRNA e em seguida a partir da avaliação taxonômica.	Foi visualizada um aumento significativo na presença das seguintes bactérias nas amostras dos usuários de cigarros eletrônicos: <i>Haemophilus</i> , <i>Rothia</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Solobacterium</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Alloprevotella</i> , and <i>Aggregatibacter</i> . Além disso, foi visualizado um aumento da diversidade alfa nos usuários de vape, em comparação ao grupo controle.	O uso de cigarros eletrônicos promoveu uma maior diversidade alfa e variações na comunidade microbiana oral, de forma que essas alterações podem ser associadas a inflamação e desenvolvimento de doenças periodontais.

Quadro 2: Estudos que avaliaram consequências clínicas

Autores; ano de publicação; desenho de estudo; revista de publicação	Participantes da amostra	Objetivos do trabalho	Parâmetros analisados	Resultados	Conclusão
MOHAJERI, A. <i>et al.</i> ; 2024; estudo ecológico;	Usuários regulares de cigarros eletrônicos (N=38), usuários	Investigar a relação entre uso de cigarros eletrônicos e aspectos de	As informações referentes à saúde periodontal foram obtidas a	Usuários regulares de cigarros eletrônicos foram cinco	A partir dos dados foi sugerido que o uso de cigarros eletrônicos é um

Healthcare	não regulares de cigarros eletrônicos (N= 512) e indivíduos que nunca utilizaram cigarros eletrônicos (N=2321).	saúde periodontal . Os dados foram obtidos do estudo nacional realizado nos Estados Unidos PATH 2016-2018	partir de perguntas realizadas aos indivíduos, sobre sangramento gengival; perda óssea ao redor dos dentes e perda dentária	vezes mais prováveis a apresentarem perda óssea ao redor dos dentes em comparação a indivíduos que nunca utilizaram esses dispositivos.	possível fator de risco para as doenças periodontais nos Estados Unidos.
ATUEGWU, N. C. <i>et al.</i> ; 2019; estudo ecológico; International Journal of Environmental Research and Public Health	Usuários a longo prazo de produtos eletrônicos com nicotina (N=329); usuários a curto prazo (N= 8.298) ; indivíduos que relataram nunca ter feito uso (N= 9.632)	Investigar se há relação entre o uso de cigarros eletrônicos e as doenças periodontais. Os dados foram obtidos do estudo nacional realizado nos Estados Unidos PATH 2013-2016	Os dados referentes ao diagnóstico periodontal são obtidos a partir de perguntas realizadas diretamente aos indivíduos acerca de diagnóstico concedido por seu dentista em alguma consulta prévia.	O uso a longo prazo de produtos eletrônicos que apresentam nicotina em sua composição está relacionado ao aumento das chances de desenvolver doenças periodontais e perda óssea ao redor dos dentes	O uso de cigarros eletrônicos foi associado ao aumento do risco de desenvolver doença periodontal. Além disso, são necessário mais estudos longitudinais para avaliar os efeitos desses produtos na saúde oral a longo prazo.
JAVED, F. <i>et al.</i> ; 2017; estudo transversal; Journal of Periodontology	Usuários de cigarros eletrônicos (N=30); usuários de cigarros convencionais (N= 30); indivíduos que nunca utilizaram tabaco (N=30).	Investigar parâmetros periodontais e autopercepção de sintomas orais entre usuários de vape; de cigarros convencionais e não tabagistas	Questionário para apurar informações acerca da autopercepção de sintomas relacionados ao periodonto. Exames clínicos e radiográficos para mensurar sangramento à sondagem; perda de inserção clínica; profundidade de sondagem ; índice de placa e perda óssea marginal	O grupo de usuários de cigarros convencionais apresentou as piores taxas. Entretanto, o estudo reforça a limitação de curto tempo de uso do cigarro eletrônico por parte dos participantes, sendo necessários mais estudos longitudinais	Usuários de cigarros convencionais apresentaram uma inflamação periodontal mais exacerbada em comparação a usuários de cigarros eletrônicos e indivíduos não tabagistas.
ALQOBALY, L. <i>et al.</i> ; 2022; estudo ecológico; Journal of Dentistry	Foram utilizados dados secundários obtidos pelo estudo NHANES 2015-2018, contendo 8.129 participantes	Avaliar a associação entre uso de cigarros eletrônicos e autopercepção de sintomas de doença periodontal,	As informações foram obtidas a partir de um questionário derivado do CDC-AAP (Centers for Disease Control and Prevention	Usuários de cigarros eletrônicos apresentaram maiores chances de relatar doenças periodontais e perda óssea, em	O uso de cigarros eletrônicos apresentou associação com o relato de doença periodontal. Além disso, foi

		além de investigar o uso associado aos cigarros convencionais	em colaboração com American Academy of Periodontology)	comparação a indivíduos que não utilizam.	sugerido que o uso de cigarros convencionais explica essa relação.
BINSHABAIB, M. <i>et al.</i> ; 2019; estudo transversal; Archives of Oral Biology	Usuários de cigarros eletrônicos (N=44); usuários de cigarros convencionais (N= 46); indivíduos que nunca utilizaram tabaco (N=45).	Comparar parâmetros clínicos e radiográficos indicativos de doença periodontal e o perfil imunológico de citocinas presentes no fluido crevicular gengival entre usuários de cigarros convencionais, usuários de cigarros eletrônicos e não tabagistas.	Exame clínico e radiográfico para obtenção do índice de placa; sangramento à sondagem; profundidade de sondagem ; perda de inserção clínica; perda óssea marginal. Além disso, foram obtidas amostras do fluido crevicular gengival para avaliar os níveis de IL-1 β , IL-6, TNF- α , [IFN- γ] e [MMP]-8	Foi observada uma tendência do aumento dos parâmetros de inflamação periodontal nos usuários de cigarros convencionais. A hipótese sugerida pelo estudo é a de que os indivíduos apresentaram uma duração relativamente curta do uso desses produtos, sendo necessários estudos longitudinais	Os parâmetros periodontais e os níveis de citocinas pró-inflamatórias do fluido crevicular gengival foram acentuados em usuários de cigarros convencionais. Entretanto, os cigarros eletrônicos não são considerados uma alternativa segura ao uso de cigarros convencionais.
VOHRA, F. <i>et al.</i> ; 2020; estudo transversal; Journal of American College Health	Usuários de cigarros eletrônicos (N=26); usuários de cigarros convencionais (N= 28); usuários de JUUL (N= 25); indivíduos que nunca utilizaram tabaco (N=26).	Comparar os sintomas orais relatados, sinais clínicos e radiográficos do status periodontal entre jovens usuários de cigarros convencionais e usuários de cigarros eletrônicos.	Aplicação de um questionário e exame clínico e radiográfico para obter: o índice de placa; sangramento à sondagem; perda de inserção clínica; profundidade de sondagem; número de dentes ausentes e perda óssea marginal	Sintomas orais relatados, como dor na gengiva e mau hálito, foram mais relatados por usuários de cigarros eletrônicos e convencionais. Índice de placa e profundidade de sondagem encontraram-se maiores em usuários de cigarros convencionais. Os outros parâmetros não apresentaram diferenças clínicas	Usuários de cigarros convencionais apresentaram piores índices periodontais. Além disso, o estudo levantou a hipótese de que os resultados em relação aos usuários de cigarros eletrônicos seriam maiores caso os participantes apresentassem uso dos dispositivos a longo prazo.
WADIA, R. <i>et al.</i> ; 2016; estudo piloto longitudinal; British Dental Journal	Participantes tabagistas há no mínimo 5 anos, sem apresentar profundidades de sondagem acima de 4 mm	Comparar o status de saúde gengival de usuários de cigarros convencionais antes e após	Foram coletadas amostras de saliva; do fluido crevicular gengival e sangue venoso periférico a	Foi observado um aumento significativo dos sítios apresentando sangramento gengival e do	A substituição do uso de cigarros convencionais por cigarros eletrônicos foi associado a um

	(N=20).	substituir o hábito pelo uso de cigarros eletrônicos durante 2 semanas	partir de uma punção venosa. Os níveis de citocinas inflamatórias foram avaliadas nos 3 tipos de amostras coletadas. Após os exames, os indivíduos receberam 2 dispositivos eletrônicos da marca Electronic Tobacconist, os quais possuíam o e-líquido flavorizado com uma essência de tabaco clássica e contendo 18 mg de nicotina. Após 2 semanas de uso, foi feita a reavaliação utilizando os parâmetros iniciais.	volume de fluido crevicular gengival. O índice de placa permaneceu sem alterações significativas. Em relação aos níveis de citocinas, foram analisadas as IL-1 β , IL-8 e IL-6 no fluido crevicular gengival. Foi observado que os níveis apresentaram uma variação diversa entre os participantes da pesquisa, e não demonstraram-se significativos.	aumento significativo no sangramento à sondagem. Entretanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, visto que é um estudo piloto. Assim, evidenciaram a necessidade de estudos longitudinais
AHN, E; LEE, J. H.; 2021; estudo explanatório transversal; Journal of Dental Hygiene Science	O estudo realizou uma análise secundária dos dados obtidos pelo estudo 15th Adolescent Health Behavior Survey, realizado em 2019. Número de estudantes que utilizavam cigarros convencionais: 1.903. Número de estudantes que utilizavam cigarros eletrônicos: 1.914	Avaliar os fatores de risco para doenças orais, mais especificamente as doenças periodontais, a partir do relato de experiência de usuários de cigarros eletrônicos e cigarros convencionais	Os dados obtidos a partir de questionários online avaliaram a percepção e experiência dos jovens em relação aos sintomas das doenças periodontais, como dor e sangramento gengival, além dos hábitos relacionados ao consumo de produtos derivados do tabaco.	A maioria dos jovens que relatou sintomas de doenças periodontais faz parte do grupo que utiliza tanto cigarros eletrônicos quanto cigarros convencionais. Houve uma expressão significativamente maior dos sintomas nos usuários de ambos os produtos em comparação a indivíduos que utilizavam apenas cigarros convencionais.	Adolescentes que fumavam tanto cigarros eletrônicos quanto cigarros convencionais apresentaram maior expressão de sintomas de doenças periodontais comparados a jovens que fumavam apenas cigarros convencionais
HUILGO, P. <i>et al.</i> ; 2019; estudo	Foram utilizados dados coletados por um estudo populacional	Determinar se o uso de cigarros eletrônicos pode estar associado	Foi aplicado um questionário dispendo de diversas	Dentre os usuários diários de cigarros eletrônicos,	Indivíduos que fazem uso de cigarros eletrônicos

ecológico transversal; Journal of Public Health nsversal;	realizado nos Estados Unidos em 2016, denominado BRFSS (Behavioral Risk Factor Surveillance System). Foram incluídos 486.303 participantes, dos quais 1,1% relataram uso diário de cigarros eletrônicos e 2,2% uso esporádico	a uma saúde oral precária	perguntas, dentre elas acerca do status da saúde oral e sintomas relacionados à dor na gengiva ou perda dentária. Além disso, o questionário levantava também informações acerca do uso de produtos derivados do tabaco, dentre eles os cigarros eletrônicos	55,5% foi associado a uma saúde oral precária ou deficiente. 56% foi o resultado para usuários esporádicos. O estudo analisou também que os indivíduos que fazem uso desses dispositivos diariamente possuíam 78% de maior probabilidade de desenvolver doenças relacionadas à cavidade oral, dentre elas a periodontite.	apresentaram maior probabilidade de dispor de uma saúde oral insatisfatória. Além disso, foi sugerido que o uso de cigarros eletrônicos pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de doenças periodontais
XU, F. <i>et al.</i> ; 2021; estudo longitudinal Frontiers in Oral Healthitudinal;	Usuários de cigarros eletrônicos (N=40); usuários de cigarros convencionais (N= 40); indivíduos que nunca utilizaram tabaco (N=40).	Avaliar os efeitos do uso de cigarros eletrônicos na saúde periodontal	Questionário desenvolvido pelo CDC (Center for Disease Control and Prevention). Foi medido o nível de monóxido de carbono de cada indivíduo. Exame clínico para obter parâmetros periodontais, tais quais: profundidade de sondagem; nível de inserção clínica e sangramento à sondagem. Foram coletadas amostras de saliva para avaliação dos níveis de cotinina	Os níveis de cotinina e de profundidade de sondagem foram maiores em usuários de cigarros convencionais. A perda de inserção clínica demonstrou-se igual para ambos os grupos. Usuários de cigarros convencionais apresentaram a maior porcentagem de diagnóstico de periodontite severa, enquanto usuários de cigarros eletrônicos apresentaram uma média de diagnóstico de doenças moderadas	O estudo concluiu que usuários de vapes apresentaram maiores riscos de progressão da perda de inserção clínica, além de usuários de cigarros convencionais apresentarem os piores valores em relação aos parâmetros periodontais

Quadro 3: Estudos que avaliaram interferência na resposta ao tratamento periodontal

Autores; ano de publicação; desenho de estudo; revista de publicação	Participantes da amostra e intervenção	Objetivos do trabalho	Parâmetros analisados	Resultados	Conclusão
ALHUMAIDAN, A. A. <i>et al.</i> ; 2022; ensaio clínico; International Journal of Environmental Research and Public Health	Usuários de cigarros eletrônicos (N=18); usuários de cigarros convencionais (N= 18); indivíduos que nunca utilizaram tabaco (N=18). Os participantes foram submetidos ao tratamento periodontal não cirúrgico e instruídos à higiene oral.	Comparar os níveis de cortisol salivar e IL-1 β entre usuários de cigarros eletrônico e de cigarros convencionais antes e após serem submetidos ao tratamento periodontal não-cirúrgico.	Avaliação clínica e radiográfica de parâmetros periodontais, tais quais índice de placa; inflamação gengival; perda de inserção clínica; profundidade de sondagem; perda óssea marginal e número de dentes ausentes. Além disso, obtenção de amostras de saliva para avaliar níveis de IL-1 β e cortisol.	Após a realização do tratamento, a profundidade de sondagem e o índice de placa apresentaram-se significativamente e mais elevadas nos usuários de cigarros convencionais e de cigarros eletrônicos, além de níveis de IL-1 β e cortisol inalterados . Já os indivíduos não tabagistas, apresentaram significativa redução dos níveis de cortisol salivar e IL-1 β .	Os parâmetros clínicos e níveis de IL-1 β e cortisol salivar permaneceram inalterados após tratamento periodontal não cirúrgico em usuários de cigarros convencionais e de cigarros eletrônicos.
ALHARTHI, S. S. <i>et al.</i> ; 2019; ensaio clínico prospectivo; Clinical Oral Investigations	Usuários de cigarros eletrônicos (N=28); usuários de cigarros convencionais (N= 30); indivíduos que nunca utilizaram tabaco (N=31). Após avaliações, todos os usuários foram submetidos ao tratamento de raspagem de boca completa utilizando aparelho ultrassônico periodontal devidamente	Avaliar o impacto do uso de cigarros convencionais e de cigarros eletrônicos no tratamento de raspagem de boca completa, utilizando aparelho ultrassônico especializado, entre pacientes com doença periodontal.	Exames clínicos para obtenção dos seguintes parâmetros: índice de placa, sangramento à sondagem, perda de inserção clínica, profundidade de sondagem e número de dentes ausentes.	Parâmetros do grupo de usuários de cigarros convencionais apresentaram redução menos significativa em comparação aos outros grupos	Usuários de cigarros convencionais apresentaram respostas menos eficazes à terapia periodontal de raspagem de boca completa em comparação a usuários de cigarros eletrônicos e não tabagistas.

	calibrado				
SHAH, C. <i>et al.</i> ; 2023; ensaio clínico retrospectivo; Journal of Periodontology	Usuários de cigarros eletrônicos (N=20); usuários de cigarros convencionais (N= 20); indivíduos que nunca utilizaram tabaco (N=120); ex tabagistas (N=60). Todos os participantes apresentavam diagnóstico de doença periodontal. Pacientes foram submetidos ao tratamento periodontal (orientação de higiene oral e raspagem supra e subgengival)	Comparar a resposta ao tratamento periodontal entre usuários de cigarros eletrônicos, usuários de cigarros convencionais; indivíduos não tabagistas e ex tabagistas.	Pacientes foram submetidos ao mapeamento periodontal completo. Os parâmetros utilizados para avaliar a resposta ao tratamento foram: necessidade de cirurgia e número de sextantes com 1 ou mais sítios apresentando profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm	Após a reavaliação, observou-se que os usuários de cigarros eletrônicos responderam de forma menos favorável ao tratamento, apresentando índices significativamente e maiores nos parâmetros clínicos e no indicativo de necessidade de cirurgia, em comparação aos outros grupos.	Usuários de cigarros eletrônicos responderam de forma menos favorável ao tratamento periodontal em comparação a indivíduos que não fazem uso de produtos derivados do tabaco. Além disso, o estudo mostrou que as respostas de usuários de cigarros eletrônicos apresentaram-se similares às de usuários de cigarros convencionais.
AL-HAMOUDI, N. <i>et al.</i> ; 2020; estudo transversal; Journal of Periodontal & Implant Science	Usuários de cigarros eletrônicos (N=36); indivíduos que nunca utilizaram tabaco (N=35)	Analisar os níveis de citocinas inflamatórias presentes no fluido crevicular gengival de usuários de cigarros eletrônicos e indivíduos não tabagistas diagnosticados com periodontite crônica após a realização de raspagem e alisamento radicular.	Foi realizado o exame clínico e radiográfico para obtenção dos parâmetros periodontais: índice de placa; perda de inserção dentária; índice de sangramento gengival; profundidade de sondagem; perda óssea marginal. Avaliação dos níveis de [IL]-4, IL-9, IL-10, e IL-13 a partir da análise de amostras do fluido crevicular gengival. Esses dados foram obtidos no exame inicial e na reavaliação após 3 meses da realização do tratamento	Após o tratamento, o índice de placa; índice de sangramento gengival e profundidade de sondagem apresentaram-se significativamente e menores em indivíduos não tabagistas em comparação aos usuários de cigarros eletrônicos. Na reavaliação também foi observado que os níveis de IL-4; IL-10; IL-11 e IL-13 foram significativamente e maiores em usuários de cigarros eletrônicos em comparação aos não tabagistas	Os níveis de citocinas inflamatórias aumentaram após o tratamento de raspagem e alisamento em ambos os grupos. Entretanto, o efeito da redução do processo inflamatório resultante da terapia aplicada foi mais eficaz em indivíduos não tabagistas em comparação a usuários de cigarros eletrônicos

6 Discussão

Os cigarros eletrônicos são produtos derivados do tabaco que apresentam seu uso em ascensão atualmente. Devido as suas similaridades aos cigarros convencionais e também as suas particularidades na composição, o estudo da relação entre o uso dos cigarros eletrônicos e o desenvolvimento das doenças periodontais tornou-se de grande relevância para a literatura. Assim, o presente trabalho revisou 40 artigos que investigaram a relação proposta. A partir dessa revisão de literatura, os estudos serão discutidos a seguir.

Os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem, índice de placa, sangramento à sondagem e nível de inserção clínica são utilizados para realização do diagnóstico periodontal e avaliação da mensuração da destruição tecidual derivada da doença periodontal (HAFFAJE.; SOCRANSKY, GOODSON,; 1983). De acordo com Xu *et al.* (2021), em um estudo que comparou entre 3 grupos os parâmetros clínicos citados acima, sendo 40 usuários de cigarros eletrônicos; 40 usuários de cigarros convencionais e 40 não tabagistas, os usuários de cigarros eletrônicos apresentaram níveis mais elevados de profundidade de sondagem e de perda de inserção clínica em comparação a indivíduos não tabagistas. Em discordância com esse dado, o estudo desenvolvido por Vohra *et al.* (2020), que utilizou os mesmos parâmetros clínicos do estudo anterior, demonstrou não haver diferença significativa entre os resultados referentes aos usuários de cigarros eletrônicos e aos não tabagistas. Os autores selecionaram uma amostra de 26 participantes para cada um dos dois grupos. Outro trabalho que utilizou parâmetros similares foi o estudo de Javed *et al.* (2017), que observou índices de sangramento mais elevados nos indivíduos não tabagistas em comparação aos usuários de cigarros eletrônicos. Todavia, esses usuários apresentaram maior número de sítios com profundidade de sondagem alterada (≥ 4 mm) e índices de placa mais elevados.

Outro parâmetro utilizado pelos estudos para avaliar as doenças periodontais é a análise de biomarcadores na saliva e no fluido crevicular gengival. À medida que o processo de inflamação tecidual se desenvolve e a doença periodontal progride, mediadores inflamatórios como citocinas; prostaglandinas; fatores de

necrose tumoral; metaloproteinases da matriz; marcadores de estresse oxidativo e de danos do DNA são liberados no fluido gengival e na saliva. Os níveis desses elementos podem ser utilizados como indicadores precoces para o desenvolvimento e progressão da doença através de ensaios de biomarcadores (CHAMPAGNE *et al.*; 2000). Para avaliar níveis de mediadores inflamatórios resultantes do uso de cigarros eletrônicos, o estudo realizado por Beklen e Uckan (2021) promoveu a exposição, em um ambiente controlado, de células epiteliais gengivais a diferentes concentrações de vapor resultante de líquidos de cigarros eletrônicos durante 24 horas. Foi utilizado o teste sorológico ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) para permitir a análise. Como resultado, os autores concluíram que o uso de cigarros eletrônicos estimula o sistema de defesa das células epiteliais gengivais, de forma que há aumento significativo de interleucinas IL-6, IL-8 e de MMP-9 após a exposição. A presença das interleucinas, citadas está relacionada a interferências na atividade dos leucócitos; osteoblastos e osteoclastos, causando degradação tecidual (NOH *et al.*; 2013). Outros estudos que avaliaram os níveis de IL-6 e IL-8 também verificaram aumentos significativos desses mediadores nas células epiteliais gengivais, utilizando a mesma metodologia de exposição ao aerosol dos vapes e análise a partir do uso do ELISA, concluíram que há um estímulo de citotoxicidade e exacerbação da resposta inflamatória nas células epiteliais devido ao uso crônico dos dispositivos eletrônicos (RAMENZONI *et al.*; 2022, SUNDAR *et al.*, 2016; ALQAHTANI *et al.*, 2020).

Espécies reativas de oxigênio são moléculas capazes de produzir radicais livres em ambientes intra e extracelular, sendo as principais: peróxido de hidrogênio (H_2O_2); ácido hipocloroso (HOCl) e oxigênio singleto (1O_2). São formadas a partir de processos de oxidação resultantes de infecções; fumo e respostas do hospedeiro (DAHIYA *et al.*; 2013). A produção de espécies reativas de oxigênio pode causar um estresse oxidativo responsável por danificar diversos componentes biológicos, como proteínas e enzimas, sendo assim associada a danos teciduais (ACQUIER *et al.*, 2017). O uso de cigarros eletrônicos vem sendo relacionado à produção de espécies reativas de oxigênio nos tecidos periodontais. Para investigar essa hipótese, o trabalho desenvolvido por Sancilio *et al.* (2016) promoveu a exposição de fibroblastos gengivais ao aerosol, produzido por cigarros eletrônicos, durante 72

horas. A análise foi realizada a partir da microscopia de fluorescência, além de ser utilizada também a citometria de fluxo para quantificar a expressão da proteína Bax, relacionada ao aumento da apoptose celular. Foi possível observar o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e da ocorrência de apoptose nos fibroblastos expostos. Esse resultado está de acordo com um estudo transversal realizado por Ye *et al.* (2020), que avaliou biomarcadores inflamatórios de estresse oxidativo e dano tecidual a partir da coleta de saliva e fluido crevicular gengival de usuários de cigarros eletrônicos. A avaliação foi realizada através de testes por imunoenaios magnéticos e encontrou aumento de ambos os parâmetros avaliados.

Já o trabalho realizado por Vermehren *et al.* (2020), apesar de evidenciar maior atividade metabólica das células de fibroblastos gengivais, não apresentou aumento significativo de estresse oxidativo e nem de apoptose celular. Os autores realizaram um estudo *in vitro* com fibroblastos gengivais sendo expostos a aerossóis de cigarros eletrônicos, em câmaras específicas durante 15 minutos. A quantificação da formação das espécies reativas de oxigênio, mais especificamente do peróxido de hidrogênio, foi realizada a partir do uso de um sistema de leitor de fluorescência.

Os biomarcadores referentes à apoptose celular e à viabilidade celular também são utilizados na literatura para avaliar interferências na patogênese das doenças periodontais. O trabalho realizado por Sancilio *et al.* (2017), observou que a exposição de fibroblastos gengivais ao aerossol de diferentes tipos de cigarros eletrônicos resultou no aumento da liberação da enzima desidrogenase láctica (LDH) e redução da liberação de colágeno tipo 1, sendo os parâmetros avaliados respectivamente a partir do teste de LDH e teste ELISA. A enzima LDH pode ser encontrada no citoplasma da maioria das células do corpo humano e, ao ocorrer a morte celular, é liberada para o ambiente extracelular. Dessa forma, o aumento dos seus índices indica a presença de necrose celular, com consequente degradação tecidual (DE LA PENA *et al.*, 2007). Assim, os autores concluíram que o uso de cigarros eletrônicos gera citotoxicidade aos fibroblastos gengivais, causando interferência na patogênese das doenças periodontais. Em concordância a esse achado, o estudo desenvolvido por Rouabhia *et al.* (2017) verificou o aumento da atividade LDH nas células epiteliais gengivais, além do aumento de mecanismos

indutores de apoptose. As condições do experimento foram similares às citadas previamente, entretanto os parâmetros foram avaliados a partir do teste de citotoxicidade LDH. Os autores concluíram a partir dos achados que o uso de cigarros eletrônicos resulta na degradação de componentes responsáveis pela estrutura gengival e promove maior potencial de desenvolvimento de doenças periodontais.

Os trabalhos de Su *et al.* (2023) e Alanaz e Rouabia (2022) demonstraram uma redução dos níveis de colágeno e de sua produção nas células gengivais, resultando em danos aos tecidos periodontais. Um estudo desenvolvido por Willershausen *et al.* (2014) promoveu a exposição de células do ligamento periodontal a 06 diferentes tipos de e-líquido durante 96 horas. Verificaram redução tanto da migração celular quanto do crescimento celular, de forma que causaram danos funcionais e morfológicos aos fibroblastos do ligamento periodontal. Já o estudo realizado por El-Mouelhy *et al.* (2022), que avaliou a proliferação e viabilidade de células mesenquimais gengivais e de fibroblastos gengivais após a exposição ao aerosol produzido por cigarros eletrônicos, não observou nenhuma alteração significativa nas células gengivais.

Na literatura atual, diversos estudos associam a análise de parâmetros clínicos (profundidade de sondagem, nível de inserção clínico, sangramento à sondagem e índice de placa) e de biomarcadores em busca de uma pesquisa mais precisa das condições de saúde periodontal. De acordo com estudos realizados por Ali *et al.* (2022), Karaaslan *et al.* (2020) e Binshabaib *et al.* (2019) apesar dos parâmetros clínicos citados acima não apresentarem diferenças significativas entre usuários de cigarros eletrônicos e indivíduos não tabagistas, os níveis de marcadores inflamatórios, como IL-15; IL-18 e TNF- α , apresentaram-se significativamente maiores em usuários de vapes. Os autores concluíram que o uso dos dispositivos eletrônicos causam efeitos negativos sobre citocinas inflamatórias e marcadores de estresse oxidativo, gerando uma resposta imunoinflamatória exacerbada. Já em um estudo de caso-controle com 120 participantes, feito por Ibraheem *et al.* (2020), os parâmetros clínicos de índice de placa; profundidade de sondagem e perda de inserção clínica apresentaram valores mais acentuados nos

usuários de cigarros eletrônicos em comparação a não tabagistas. Assim, confirmaram que os usuários dos dispositivos eletrônicos apresentaram maior número de sítios com bolsa periodontal (classificada como profundidade de sondagem ≥ 4 mm, sem aumento gengival associado) e perda de inserção clínica. Além disso, foi verificado um aumento na expressão de RANKL. O RANKL (chamado ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B), quando associado ao RANK (seu receptor de membrana), ativa células que promovem a diferenciação e maturação de osteoclastos, ativando o processo de reabsorção óssea. Sua produção está associada a fatores locais e sistêmicos, como hormônios; mediadores inflamatórios e produtos bacterianos, de forma que a presença elevada representa possível ocorrência do processo de reabsorção óssea (BELIBASAKIS; BOSTANCI; 2012).

Um trabalho realizado por Akram *et al.* (2021) observou um aumento na proporção de sítios com profundidade de sondagem acima de 4 mm de forma associada ao aumento dos níveis de MMP-8 e CTX, um marcador bioquímico de reabsorção óssea, confirmado através da reavaliação em 3 e em 6 meses. Assim, encontraram uma correlação positiva entre os parâmetros clínicos, obtidos a partir do mapeamento periodontal completo e os valores dos mediadores citados, em uma amostra contendo 30 usuários de cigarros eletrônicos. Em discordância com esses dados, o trabalho de Mokeem *et al.* (2018) não encontrou diferenças significativas nos parâmetros clínicos e nos biomarcadores inflamatórios entre usuários de vapes e indivíduos que não consomem nenhum produto derivado do tabaco. Os parâmetros clínicos avaliados foram o índice de placa; sangramento à sondagem; profundidade de sondagem e perda de inserção clínica e os biomarcadores foram as interleucinas IL1- β e 1L-6. A amostra incluiu 37 usuários de cigarros eletrônicos e 38 indivíduos não tabagistas. Entretanto, os autores levantam a hipótese de que, devido aos níveis de cotinina de usuários de cigarros eletrônicos serem similares aos de usuários de cigarros convencionais, o uso crônico a longo prazo possa resultar em respostas inflamatórias exacerbadas.

A composição do microbioma oral apresenta um papel de grande importância no desenvolvimento e progressão das doenças periodontais. Alterações

nessa composição, induzida por fatores locais ou sistêmicos, podem favorecer o crescimento de determinadas espécies de bactérias e a alteração da expressão de fatores de virulência, influenciando na suscetibilidade do indivíduo a progressão das doenças periodontais (CURTIS *et al.*; 2020). O tabagismo é um dos fatores relacionados à alteração da composição do microbioma oral, de forma que está associado ao aumento da prevalência de patógenos e redução de espécies comensais (BUNDUNELI; 2021). Desde o desenvolvimento dos cigarros eletrônicos, sabendo que são produtos derivados do tabaco, tornou-se de interesse da literatura a investigação da influência desses dispositivos na microbiota oral, em destaque neste trabalho as interferências nas doenças periodontais. Existem atualmente diversos métodos de determinação da composição da microbiota de amostras coletadas. Entretanto, sabe-se que para que a comparação entre estudos possa ser feita com menor risco de viés deve-se utilizar metodologias similares. O sequenciamento 16s rRNA é um método amplamente utilizado atualmente, visto que permite a análise de diversas espécies através do gene 16s (ARREDONDO *et al.*; 2023).

Um estudo realizado por Park *et al.* (2023) aplicou o sequenciamento 16s rRNA para avaliação da composição da microbiota de 75 usuários de cigarros eletrônicos em comparação a 75 indivíduos não tabagistas, a partir de amostras de saliva e de placa subgengival. Os resultados demonstraram que o uso de cigarros eletrônicos aumenta as chances de inflamação gengival devido à disbiose microbiológica provocada. As alterações que levaram ao desequilíbrio estão relacionadas principalmente ao aumento da diversidade taxonômica alfa, que representa a medida da diversidade de espécies em um determinado nicho. Outros estudos, realizados por Chopyk *et al.* (2021) e Pushalkar *et al.* (2020), aplicaram metodologia similar e também verificaram o aumento da diversidade alfa associada ao uso de cigarros eletrônicos. Este achado na literatura está associado a indivíduos que apresentam diagnóstico de doença periodontal, majoritariamente periodontite. Um trabalho realizado por Yang *et al.* (2023), apesar de aplicar a mesma técnica de sequenciamento dos trabalhos anteriores, utilizando amostras coletadas a partir de fluidos presentes nos tecidos moles orais, não demonstrou o aumento da diversidade alfa em usuários de vapes. Esse estudo avaliou 02 grupos compostos

por: 18 usuários de cigarros eletrônicos, sendo que 56% desta amostra também consumia cigarros convencionais (usuários duais) e 18 indivíduos não tabagistas, compondo o grupo controle. O aumento da diversidade alfa só foi estatisticamente significativa no grupo dos usuários duais. Apesar da diferença relatada, devido a outros achados do estudo, como associação entre diversidade beta e uso dos vapes, os autores também concluíram que o uso de cigarros eletrônicos produz um microbioma oral distinto dos não tabagistas, tornando os usuários mais suscetíveis às doenças periodontais.

O trabalho desenvolvido por Thomas *et al.* (2022) selecionou uma amostra com 03 grupos, compostos por: 27 usuários de cigarros convencionais, 28 usuários de cigarros eletrônicos e 29 não tabagistas. Ao avaliarem parâmetros clínicos, níveis de mediadores inflamatórios e aplicarem técnica de sequenciamento 16s rRNA para avaliação microbiológica, os autores concluíram que o uso de cigarros eletrônicos promove um microbioma oral único, existindo um meio termo entre o microbioma de indivíduos que não consomem tabaco e tabagistas que utilizam cigarros convencionais. O estudo demonstrou que, além de usuários de vapes apresentarem maiores níveis de mediadores inflamatórios (a exemplo do TNF- α) em comparação a não usuários, também apresentaram maior diversidade alfa e maiores concentrações de determinados patógenos periodontais, como *Actinomyces spp.*; *Fusobacterium nucleatum* e *Bacterioides forsythus*. Os resultados do estudo de Ganesan *et al.* (2020), que também avaliou os níveis de citocinas inflamatórias e perfil microbiológico utilizando a mesma técnica anterior, concordam com os achados descritos. Os autores relataram maiores níveis de mediadores inflamatórios (a exemplo do TNF- α e IL-6) e de diversidade alfa em usuários de cigarros eletrônicos em comparação a não tabagistas. Além disso, evidenciaram efeitos nocivos na estrutura do biofilme e nos fatores de virulência, resultando em uma maior resistência aos mecanismos de defesa. Apesar dos autores demonstrarem essas relações, o estudo realizado por Nelson; Cuandra e Palazzolo (2019) evidenciou que o contato com os aerossóis de cigarros eletrônicos não apresentaram interferência na formação do biofilme das bactérias orais comensais *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis*. Todavia, esse trabalho investigou apenas o impacto causado pelos cigarros eletrônicos sem flavorizantes

em sua composição, devendo essa limitação ser levada em consideração para a conclusão. Por fim, o estudo de Aldakheel *et al.* (2020) buscou quantificar bactérias patogênicas de biofilmes subgengivais de 04 diferentes grupos: usuários de cigarros eletrônicos; cigarros convencionais e não tabagistas com e sem periodontite. Os autores verificaram maiores concentrações de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* em usuários de cigarros eletrônicos comparados a indivíduos que não consomem produtos de tabaco, apresentando ou não periodontite. O estudo definiu o diagnóstico dessa doença utilizando os parâmetros de perda de inserção clínica mínima de 1 a 2 mm; profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm e perda óssea horizontal detectável radiograficamente.

Os levantamentos epidemiológicos são de extrema importância para o conhecimento da prevalência de determinada condição. Quando realizados nacionalmente, fornecem informações acerca da saúde e/ou necessidade de tratamento da população como um todo (OLIVEIRA *et al.*; 1998). A literatura referente aos cigarros eletrônicos apresenta estudos que utilizam dados levantados por estudos nacionais longitudinais, com o objetivo de avaliar a prevalência da expressão de sintomas de doenças periodontais entre os usuários dos dispositivos eletrônicos. O trabalho realizado por Mohajeri *et al.* (2024) analisou os dados obtidos pelo estudo nacional realizado nos Estados Unidos, o PATH (The Population Assessment of Tobacco and Health), entre 2016 a 2018. O PATH é uma colaboração entre o NIH (National Institutes of Health) e o FDA (Food and Drug Administration), consistindo em uma pesquisa que busca avaliar o uso de produtos derivados do tabaco e como eles afetam a saúde da população dos Estados Unidos. A amostra inicial consistiu em 27.757 indivíduos, mas após aplicar os critérios de exclusão (histórico de uso de cigarros convencionais; diabetes e dados repetidos) foram analisados 2.916 participantes, sendo 3 grupos contendo: 2.321 indivíduos que nunca utilizaram cigarros eletrônicos; 38 usuários regulares e 512 usuários esporádicos. Foram realizadas perguntas referentes à saúde periodontal: como sangramento gengival; dor na gengiva e perda dentária. Os participantes foram questionados se, em alguma consulta prévia, o cirurgião-dentista responsável informou o diagnóstico de doenças relacionadas à gengiva ou perda óssea ao redor

dos dentes. Como resultado, após ajustar os dados com os fatores sociodemográficos, concluíram que usuários de vapes apresentaram cinco vezes mais chances de perda óssea em comparação aos indivíduos que nunca utilizaram. O estudo sugeriu que o uso dos cigarros eletrônicos é um possível fator de risco para as doenças periodontais nos Estados Unidos. Em concordância com esse estudo, o trabalho de Atuegwu *et al.* (2019) concluiu que o consumo dos vapes está associado ao aumento do risco de desenvolver doenças periodontais. Os autores utilizaram também dados derivados do PATH, mas obtidos entre 2013 e 2016. As informações referentes à saúde periodontal foram obtidas a partir de questionamentos ao participante sobre consultas ao dentista previamente. A amostra consistiu em 329 usuários a longo prazo de cigarros eletrônicos (indivíduos que iniciaram o uso desde 2013 e continuaram); 8.298 usuários a curto prazo (indivíduos que iniciaram o consumo no último ano da pesquisa) e 9.632 indivíduos que relataram nunca ter feito uso.

Outro estudo a nível nacional de extrema relevância científica é o NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey), consiste em um programa de estudos cujo objetivo é investigar a saúde e o status nutricional de adultos e crianças dos Estados Unidos. É o maior programa do NCHS (National Center for Health Statistic) e associa a aplicação de questionários e avaliações físicas (National Academies Press (US); 1984). O trabalho realizado por AlQobaly *et al.* (2022) utilizou dados obtidos pelo estudo NHANES de 2015 a 2018, abrangendo uma amostra de 8.129 participantes. As informações referentes a autopercepção de sintomas de doença periodontal, como dor na gengiva e sangramento gengival, foram obtidas a partir da aplicação de um questionário desenvolvido pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e AAP (American Academy of Periodontology). A associação entre uso dos cigarros eletrônicos e autopercepção dos sintomas foi testada a partir de uma regressão logística, sendo ajustada a diversos fatores sociodemográficos e ambientais, como uso de cigarros convencionais e diabetes. O estudo concluiu que usuários de vapes apresentaram maiores chances de relatar doenças periodontais e perda óssea em comparação a indivíduos que nunca utilizaram.

Um estudo com metodologia similar foi realizado por Huilgo *et al.* (2019), aplicando um questionário, também desenvolvido pelo CDC, para obter informações acerca da percepção e experiência dos sintomas relacionados às doenças periodontais. A saúde oral precária, principal parâmetro avaliado, foi determinada pela perda dentária sem associação à causas traumáticas e hábitos de higiene. Foram utilizados dados do estudo populacional realizado nos Estados Unidos em 2016 denominado BRFSS (The Behavioral Risk Factor Surveillance System). Esse é um sistema nacional realizado por via telefônica que busca coletar dados sobre comportamentos e condições de saúde. Foram incluídos 486.303 participantes, dos quais 1,1% relataram uso diário de cigarros eletrônicos e 2,2% uso esporádico. Como resultado, 55,5% dos usuários diários de cigarros eletrônicos apresentaram uma saúde oral precária. Além disso, relataram que tais usuários demonstraram maior probabilidade de desenvolver doenças relacionadas à higienização precária, em destaque a periodontite. Um estudo coreano realizado por Ahn e Lee (2021) apresentou concordância com o resultados citados e utilizou dados obtidos pelo 15^o Adolescent Health Behavior em 2019, aplicando a mesma metodologia citada anteriormente. Esse trabalho também relatou maior probabilidade de desenvolver doenças periodontais devido ao uso de cigarros eletrônicos. Além disso, demonstrou que o risco é acentuado em indivíduos que fazem uso tanto dos dispositivos eletrônicos quanto dos cigarros convencionais.

Os cigarros eletrônicos apresentam similaridades em relação aos cigarros convencionais. Além de ambos serem produtos derivados do tabaco, apresentam elementos em comum em suas composições e mecanismos de ação análogos no corpo humano. Visto que o tabagismo é considerado como o principal fator de risco das doenças periodontais, diversos pesquisadores vêm se dedicando a comparar os efeitos de cada um desses produtos nos tecidos periodontais. Dentre os 40 trabalhos selecionados nessa revisão de literatura, 21 deles utilizam essa comparação como metodologia e a distinção de seus efeitos como objetivo de estudo.

Os autores Thomas *et al.* (2022) realizaram um estudo com o objetivo de elucidar as alterações que cada um desses produtos causa no microbioma oral dos

seus usuários. Ao avaliar parâmetros clínicos; níveis de mediadores inflamatórios e aplicar técnica de sequenciamento 16s rRNA para avaliação microbiológica, concluíram que tanto os usuários de cigarros eletrônicos quanto o de cigarros convencionais apresentam um microbioma único. Devido ao maior nível de bactérias periodontopatogênicas e de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina IL-1 β , os usuários de cigarros convencionais dispõem de um microbioma que compartilha mais características com indivíduos diagnosticados com doenças periodontais em comparação aos usuários de cigarros eletrônicos. Já os autores Ganesan *et al.* (2020) e Pushalkar *et al.* (2020), ao avaliarem aspectos da resposta imunoinflamatória e da dinâmica microbiológica a partir do sequenciamento do RNA e a da microscopia eletrônica, concluíram que tanto o uso de cigarros convencionais quanto o de cigarros eletrônicos produzem efeitos prejudiciais no microbioma oral, tornando-o mais periodontopatogênico. Todavia, apesar de serem igualmente prejudiciais aos tecidos periodontais, apresentam diferentes mecanismos de interferências.

Com o objetivo de comparar a quantificação de bactérias periodontopatogênicas entre o microbioma oral de usuários de cigarros eletrônicos e de cigarros convencionais, os autores Aldakheel *et al.* (2020) coletaram amostras de biofilme subgengival de 03 grupos, sendo: usuários de cigarros eletrônicos, usuários de cigarros convencionais e um grupo controle, contendo 15 participantes cada. Obtiveram como resultados níveis similares de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* entre usuários de cigarros eletrônicos e de cigarros convencionais, sendo ambos maiores que os obtidos nos indivíduos não tabagistas. Assim, concluíram que a quantificação das bactérias periodontopatogênicas foi similar em ambos os grupos dos usuários de produtos derivados do tabaco. Já o trabalho realizado por Nelson; Cuandra e Palazzolo (2019) demonstrou maior interferência da fumaça dos cigarros convencionais no crescimento de bactérias em comparação ao vapor dos cigarros eletrônicos. Os autores avaliaram a curva de crescimento de três bactérias comensais (*Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus oralis*) após a exposição à fumaça dos cigarros e ao vapor dos vapes. Como resultado, analisaram que o aerosol apresentou um efeito sem

significância sobre o crescimento do biofilme das bactérias citadas, ao passo que a fumaça gerou um aumento significativo do desenvolvimento do biofilme na amostra a que foi submetida. Dessa forma, concluíram que os cigarros convencionais geram mais efeitos deletérios sobre a patogênese das doenças periodontais em comparação aos cigarros eletrônicos.

Diversos estudos compararam também os níveis de biomarcadores entre os usuários de cigarros convencionais e de cigarros eletrônicos, em busca de investigar qual produto gera mais efeitos prejudiciais às doenças periodontais. Um estudo realizado por Mokeem *et al.* (2018) demonstrou que o uso de cigarros convencionais resultou na produção de maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais quais IL-1 β e IL-6, em comparação ao uso dos vapes. Esse resultado foi obtido a partir da análise, utilizando kits ELISA, de amostras de saliva de usuários de ambos os produtos. Em concordância com esse estudo, os autores Ramenzoni *et al.* (2022) demonstraram também maiores índices de produção das interleucinas IL-1 β e IL-6 nas células epiteliais expostas à fumaça de cigarros convencionais em comparação àquelas expostas ao aerosol de vapes. O níveis das citocinas foram avaliadas a partir do RT-qPCR, técnica utilizada para quantificação da expressão gênica. O estudo demonstrou também que, apesar de menor produção em relação aos cigarros, os dispositivos eletrônicos promoveram maiores níveis de citocinas inflamatórias em comparação ao grupo controle. Assim, concluíram que, apesar dos cigarros convencionais resultarem em maiores danos ao tecidos periodontais, os eletrônicos também causam interferências. O estudo realizado por Karaaslan, Dikilitas e Yigit (2020) apresentou uma conclusão similar utilizando também a análise de células gengivais, expostas à fumaça ou vapor, por RT-qPCR. Eles demonstraram que, além de aumentar mediadores associados à inflamação, como o TNF- α , o uso de cigarros convencionais também reduziu citocinas anti-inflamatórias, como a IL-8. Entretanto, esses resultados também foram observados nos grupos de usuários de cigarros eletrônicos, mas em menor grau. Assim, concluíram que tanto os cigarros eletrônicos quanto os convencionais apresentaram potencial de causar danos ao periodonto, sendo o primeiro em maior proporção. Já o trabalho feito por Ali *et al.* (2022), que avaliou os níveis de IL-15 e IL-18 em usuários de cigarros eletrônicos; cigarros convencionais e não tabagistas a partir da análise de amostras

de saliva, demonstrou que os níveis dessas interleucinas foram similares nos grupos dos usuários de produtos derivados do tabaco.

Além dos níveis de citocinas inflamatórias, marcadores de estresse oxidativo e de apoptose também são utilizados pelos estudos para comparar os efeitos dos diferentes produtos derivados do tabaco no periodonto. Uma pesquisa realizada por Su *et al.* (2023) submeteu células do epitélio gengival à exposição controlada de vapores resultantes de 04 diferentes tipos de e-líquidos e à fumaça resultante de cigarros convencionais. Concluíram que o grupo referente aos usuários de cigarros convencionais apresentou níveis significativamente maiores de formação de espécies reativas de oxigênio e menor viabilidade celular em comparação aos usuários de dispositivos eletrônicos. Os autores confirmaram que os cigarros convencionais produzem maior citotoxicidade em comparação aos eletrônicos. Em concordância com esse achado, os estudos de Vermehren *et al.* (2020) e El-Mouelhy *et al.* (2022) demonstraram que os cigarros convencionais produzem uma maior formação de espécies reativas de oxigênio, além de maiores níveis de apoptose celular, em comparação aos vapes. Os resultados foram coletados a partir da exposição de fibroblastos gengivais, em câmaras de exposição, à fumaça e ao vapor desses produtos.

Os estudos desenvolvidos por Javed *et al.* (2017) e Vohra *et al.* (2020) realizaram avaliações clínicas, obtendo índice de placa visível; sangramento à sondagem; profundidade de sondagem e perda de inserção clínica, além da aplicação de questionários acerca da autopercepção de sintomas das doenças periodontais entre 03 grupos: usuários de cigarros convencionais; usuários de cigarros eletrônicos e não tabagistas. Os autores avaliaram os seguintes resultados: maior número de relatos de dores na gengiva, maiores profundidades de sondagem e índices mais elevados de placa visível dentre usuários de cigarros convencionais, concluindo que estes apresentaram maiores taxas de diagnóstico de doenças periodontais. Em concordância com esses resultados, o trabalho de BinShabaib *et al.* (2019) demonstrou maior número de sítios com profundidade de sondagem alterada, a partir de 4 mm e de índice de placa visível em usuários de cigarros convencionais em comparação a usuários de cigarros eletrônicos. Além da avaliação

de dados clínicos, o estudo analisou também biomarcadores inflamatórios presentes no fluido crevicular gengival. Como resultado, obteve maiores concentrações de IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α e MMP-8 nas amostras de usuários de cigarros convencionais. Assim, concluíram que as condições periodontais são mais severas e os níveis de citocinas inflamatórias maiores nestes usuários em comparação aos usuários de vapes. Todavia, ressaltaram que os usuários de vape também apresentaram padrões inflamatórios, maiores que os não tabagistas, de forma que o uso dos dispositivos eletrônicos não pode ser considerado inócuo ao periodonto.

Em discordância com os dados anteriores, o estudo de Xu *et al.* (2021) avaliou a evolução de parâmetros clínicos durante 6 meses entre 3 grupos: usuários de cigarros convencionais, usuários de cigarros eletrônicos e não tabagistas. O trabalho foi composto por uma amostra de 119 participantes, sendo 31 usuários de cigarros convencionais; 32 usuários de vapes e 38 não tabagistas. Os autores observaram parâmetros de sangramento à sondagem e profundidade de sondagem similares em todos os grupos.

Um estudo coreano realizado por Ahn e Lee (2021), o qual utilizou dados obtidos pelo 15^o Adolescent Health Behavior em 2019 a partir de questionários, investigou a resposta periodontal ao uso simultâneo de cigarros eletrônicos e convencionais. Os resultados demonstraram que esses usuários duais, que consomem ambos os produtos, apresentaram maiores chances de relatar sintomas de doenças periodontais em comparação aos que utilizam apenas os cigarros convencionais.

Um estudo piloto realizado por Wadia *et al.* (2016) buscou investigar as alterações resultantes no periodonto de usuários de cigarros convencionais que substituíram esses produtos pelos cigarros eletrônicos durante 2 semanas. Foram coletadas amostras de saliva; do fluido crevicular gengival e sangue venoso periférico (a partir de uma punção venosa). Foram avaliados os níveis de citocinas inflamatórias nos 3 tipos de amostras coletadas, assim como os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem, índice de placa e sangramento à sondagem. Os resultados referentes aos níveis de citocina não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Já em relação aos parâmetros clínicos, apesar do

índice de placa e profundidade de sondagem permanecerem inalterados, houve um aumento do sangramento à sondagem.

Outro parâmetro utilizado para comparar as interferências nos tecidos periodontais entre usuários de cigarros eletrônicos e de cigarros convencionais é a resposta que esses indivíduos apresentam ao tratamento periodontal. O trabalho realizado por Alhumaidan *et al.* (2022), o qual submeteu 02 grupos, sendo: um grupo contendo 18 usuários de cigarros eletrônicos e outro grupo com 18 usuários de cigarros convencionais, ao tratamento periodontal não cirúrgico, comparou os níveis de cortisol salivar e de IL-1 β após o tratamento. Como resultado, após 12 semanas do tratamento, nenhum dos grupos apresentou alteração dos parâmetros avaliados. Já o trabalho realizado por AlHarthi *et al.* (2019) avaliou 03 grupos após o tratamento periodontal de boca completa utilizando um aparelho ultrassônico, sendo eles 30 usuários de cigarros convencionais; 28 usuários de vapes e 31 indivíduos não tabagistas. Após o tratamento, os usuários de cigarros convencionais seguiram apresentando, proporcionalmente, maior número de sítios com profundidade de sondagem ≥ 4 mm, além de índices de placa mais elevados. Os autores concluíram que estes indivíduos apresentaram resposta menos favorável ao tratamento periodontal.

Em discordância com esses achados, o estudo realizado por Shah *et al.* (2023) demonstrou que usuários de cigarros eletrônicos e de cigarros convencionais respondem de forma similar às terapias periodontais. Foram avaliados 220 participantes com periodontite, divididos em 4 grupos, sendo eles: 60 ex fumantes, 20 ex fumantes que atualmente utilizam vapes, 20 usuários de cigarros convencionais e 120 não tabagistas. Foi realizado o tratamento periodontal não cirúrgico e os critérios na reavaliação foram: necessidade de intervenção periodontal cirúrgica, definida como presença de sextante com 2 ou mais sítios não adjacentes apresentando profundidade de sondagem a partir de 5 mm e presença de 2 ou mais sextantes apresentando ao mínimo 1 sítio com profundidade de sondagem a partir de 5 mm. A resposta nos 3 primeiros grupos não apresentou diferença estatisticamente significativa. Já os indivíduos não tabagistas apresentaram redução de profundidade de sondagem. Assim, os autores concluíram que os tabagistas

apresentaram uma resposta à terapia periodontal menos favorável em comparação aos indivíduos não tabagistas.

Os cigarros eletrônicos variam em sua composição, podendo ou não possuir nicotina na lista de componentes. Sabe-se que a nicotina está associada a diversas interferências resultantes nos tecidos periodontais. Entretanto, os outros componentes presentes nesses dispositivos ainda não possuem uma relação bem estabelecida pela literatura com estes tecidos. Assim, os pesquisadores buscaram investigar se os dispositivos eletrônicos que não contêm nicotina também podem estar relacionados às doenças periodontais. O presente trabalho analisou 7 estudos que avaliam esta problemática.

O estudo de Willershausen *et al.* (2014) analisou os efeitos de diferentes líquidos de cigarros eletrônicos sobre os fibroblastos do ligamento periodontal. Para isso, utilizou 6 diferentes tipos de líquidos: 03 deles contendo flavorizantes e nicotina, 01 contendo apenas nicotina, outro apenas propilenoglicol e o último sendo um grupo controle. As amostras de fibroblastos foram incubadas durante 96 horas e após a exposição foram medidas utilizando os parâmetros de: viabilidade celular e migração celular. Verificaram que as amostras expostas aos líquidos que possuíam flavorizantes e nicotina apresentaram menor viabilidade celular e menores taxas de migração celular em comparação às amostras controle e às expostas apenas a nicotina ou propilenoglicol. Os autores concluíram que, além dos efeitos da nicotina, os tecidos periodontais também podem ser afetados negativamente por outros componentes dos vapes, como os flavorizantes presentes. Outro estudo que também investigou os efeitos do uso destes componentes nos cigarros eletrônicos sobre fibroblastos do ligamento periodontal foi desenvolvido por Sundar *et al.* (2016). Eles avaliaram a produção de estresse oxidativo e de mediadores inflamatórios, como PGE_2 e COX_2 , nos fibroblastos e nas células epiteliais gengivais após exposição durante 15 minutos ao vapor de 2 cigarros eletrônicos diferentes: um contendo, além dos solventes, flavorizante e nicotina e outro apenas flavorizante. Além disso foi utilizado um grupo controle. Observaram um aumento na expressão tanto de interleucinas inflamatórias, como IL-6 e IL-8, quanto de PGE_2 nas amostras expostas aos vapores de líquidos com e sem nicotina em sua composição. Também

observaram um aumento na expressão de mediadores de dano ao DNA celular e de COX₂ nas amostras submetidas aos vapores de líquidos sem nicotina em comparação ao grupo controle. Concluíram que o uso de cigarros eletrônicos com flavorizantes, com ou sem nicotina, causou aumento do estresse oxidativo e da resposta inflamatória nos tecidos periodontais. Destacaram que essas alterações podem levar a um aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento de periodontite.

Os autores Sancilio *et al.* (2016) compararam os efeitos dos líquidos dos cigarros eletrônicos com e sem nicotina sobre os fibroblastos gengivais. Para isso, as amostras das células foram expostas tanto aos líquidos quanto aos vapores desses líquidos, utilizando dois diferentes tipos de soluções: uma contendo nicotina e outra sem nicotina. Ambas apresentavam propilenoglicol; glicerina vegetal e flavorizantes em sua composição. Os parâmetros utilizados para análise foram: atividade metabólica celular, nível de apoptose celular e produção de espécies reativas de oxigênio. Em relação à atividade metabólica, foi observada uma redução dose dependente em ambas amostras, sendo mais acentuada nas expostas ao vapor do líquido contendo nicotina. No que se refere ao estresse oxidativo, foi observado um aumento também em ambas as amostras, sendo mais significativo nas expostas ao vapor do líquido contendo nicotina. Por fim, a viabilidade celular permaneceu inalterada até 24 horas de experimento. Após 48 horas, verificou-se uma redução em ambas as amostras. Os autores concluíram que os líquidos dos cigarros eletrônicos sem nicotina também causaram citotoxicidade às células dos tecidos periodontais.

Em concordância com esse dado os autores Beklen e Uckan (2021), que investigaram os efeitos do propilenoglicol e da glicerina vegetal, solventes presentes na composição dos cigarros eletrônicos, sobre as células epiteliais gengivais, concluíram que os componentes dos líquidos dos cigarros eletrônicos causaram efeitos deletérios aos tecidos periodontais. Os autores realizaram a incubação das células com líquidos apresentando diferentes proporções dos dois componentes citados, utilizando também um grupo controle e um grupo em que foi adicionada nicotina. Após a exposição, avaliaram os níveis de mediadores inflamatórios, como

IL-6; IL-8 e MMPs, além da viabilidade celular. Observaram aumento da citotoxicidade em todas as amostras expostas aos líquidos em comparação ao grupo controle. As amostras expostas ao propilenoglicol e à glicerina vegetal, com ou sem nicotina, apresentaram aumento da produção de IL-6; IL-8 e MMP-9. Assim, concluíram que os componentes bases dos líquidos dos cigarros eletrônicos, os solventes citados acima, podem causar citotoxicidade e exacerbação do processo inflamatório nas células epiteliais gengivais.

Os autores Sancilio *et al.* (2017) investigaram os efeitos dos líquidos dos cigarros eletrônicos, com ou sem nicotina, sobre os fibroblastos gengivais utilizando os parâmetros: produção da enzima LDH, produção de colágeno tipo 1 e análises morfológicas das células a partir da microscopia. Foram avaliados os seguintes grupos: fibroblastos em um grupo controle, fibroblastos expostos ao líquido com nicotina, fibroblastos expostos ao líquido sem nicotina, fibroblastos expostos ao vapor do líquido com nicotina e o último exposto ao vapor do líquido sem nicotina. Em relação à morfologia celular, apenas as amostras expostas ao líquido ou vapor com nicotina apresentou alteração significativa. Já no que se refere à produção da enzima LDH, todas as 04 amostras expostas apresentaram aumento em comparação ao grupo controle, sendo mais significativo nas expostas também à nicotina. Por fim, a produção de colágeno apresentou-se reduzida nas 04 amostras em comparação ao grupo controle, sendo mais significativo nas expostas também à nicotina. Concluíram que os líquidos dos cigarros eletrônicos causaram citotoxicidade aos fibroblastos gengivais, de forma mais acentuada nos líquidos que contém nicotina em sua composição. Em concordância com esses dados, Alanazi e Rouabhia (2022) demonstraram que o uso de cigarros eletrônicos, com ou sem nicotina, causou redução da produção de colágeno, aumento da produção da enzima LDH e de mediadores inflamatórios, como IL-6 e IL-8. Os autores realizaram a exposição de amostras de modelos de mucosa gengival humana (composto por epitélio estratificado e tecido conjuntivo) ao aerosol de cigarros eletrônicos durante 10 minutos, 2 vezes ao dia por 4 dias. Todos os cigarros eletrônicos utilizados continham propilenoglicol e glicerina vegetal, alguns apresentavam nicotina e outros não. Concluíram que os líquidos dos cigarros eletrônicos promoveram a exacerbação do processo inflamatório e alteração da estrutura tecidual, devido à

deficiência na produção do colágeno.

Por fim, os pesquisadores Nelson; Cuandra e Palazzolo (2019) avaliaram os efeitos da exposição aos cigarros eletrônicos, com ou sem nicotina, no desenvolvimento de bactérias orais comensais (*Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus oralis*). Os dispositivos utilizados não apresentavam flavorizantes em sua composição. Os autores verificaram, após análise da curva de crescimento das cepas expostas ao aerosol dos dois tipos de cigarros eletrônicos, que o líquido destes não gerou interferências no crescimento destas bactérias. Não observaram diferenças em relação aos dispositivos com e os sem nicotina.

Dentre todos os trabalhos analisados, 12 destes apontaram como limitação o curto tempo de uso do cigarros eletrônicos pelo participante da pesquisa (JAVED *et al.*, 2017; VOHRA *et al.*, 2020; KARAASLAN, DIKILITAS, YGITI, 2020; GANESAN, *et al.*, 2020; MOKEEM *et al.*, 2018; ALHARTHI *et al.*, 2019; SHAH *et al.*, 2023; YE *et al.*, 2020; HUILGOL *et al.*, 2018; XU *et al.*, 2021; AKRAM *et al.*, 2021; AL-HAMOUDI *et al.*, 2020). Esse parâmetro pode variar de meses até 3 anos, sendo considerado curto em comparação ao tempo de uso de cigarros convencionais, por exemplo, que nas pesquisas são majoritariamente relatados a partir de 10 anos. Dessa forma, os trabalhos destacaram necessidade de cautela nas interpretações, assim como reforçaram a importância de realização de estudos longitudinais com usuários de vapes.

7 Conclusão

Considerando os estudos analisados, foi possível concluir:

- Os cigarros eletrônicos produzem interferências nas doenças periodontais através do aumento da produção de mediadores inflamatórios; aumento da liberação de proteínas e enzimas relacionadas à apoptose; redução da produção de colágeno e alterações na diversidade do microbioma oral, gerando uma composição mais periodontopatogênica.
- Os usuários de cigarros eletrônicos apresentam maiores profundidades de sondagem; maiores níveis de sangramento à sondagem e maiores taxas de relatos de sintomas de doenças periodontais em comparação a indivíduos que não são tabagistas.
- Os dispositivos que contém nicotina estão relacionados a maiores taxas de interferências nas doenças periodontais. Entretanto, os vapes que não apresentam nicotina em sua composição também foram associados a geração de efeitos nocivos nos tecidos periodontais nos estudos avaliados. Em destaque, o propilenoglicol e a glicerina vegetal demonstraram-se produtores de citotoxicidade nas células gengivais e nos fibroblastos, assim como indutores de células inflamatórias. Outro componente que é destacado pela literatura é o flavorizante, que foi associado à redução da viabilidade celular e indução da apoptose de células gengivais.
- Os cigarros convencionais produzem maiores taxas de efeitos prejudiciais, gerando maiores níveis de biomarcadores inflamatórios e um microbioma que compartilha mais características com aquele presente nos indivíduos diagnosticados com doença periodontal, em comparação com os resultados encontrados para os cigarros eletrônicos.

Os trabalhos ressaltaram que os estudos realizados com usuários de cigarros eletrônicos apresentaram a limitação de um curto tempo de uso do dispositivo. Dessa forma, destacaram a necessidade de pesquisas longitudinais para que os resultados possam ser interpretados de forma mais fidedigna.

8 Referências

- ACQUIER, A. B. et al. Parameters of oxidative stress in saliva from patients with aggressive and chronic periodontitis. **Redox Report**, v. 22, n. 3, p. 119–126, 4 maio 2017.
- AHN, E.; LEE, J. Impact of Conventional and Electronic Cigarette Use on the Adolescents' Experience of Periodontal Disease Symptoms. **Journal of Dental Hygiene Science**, v. 21, n. 3, p. 133–139, 30 set. 2021.
- AKRAM, Z. et al. Longitudinal evaluation of clinical, spectral and tissue degradation biomarkers in progression of periodontitis among cigarette and electronic cigarette smokers. **Journal of Dentistry**, v. 109, 1 jun. 2021.
- ALANAZI, H.; ROUABHIA, M. Effect of e-cigarette aerosol on gingival mucosa structure and proinflammatory cytokine response. **Toxicology Reports**, v. 9, p. 1624–1631, 1 jan. 2022.
- ALDAKHEEL, F. M. et al. Quantification of pathogenic bacteria in the subgingival oral biofilm samples collected from cigarette-smokers, individuals using electronic nicotine delivery systems and non-smokers with and without periodontitis. **Archives of Oral Biology**, v. 117, 1 set. 2020.
- AL-HAMOUDI, N. et al. Effect of scaling and root planing on the expression of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-9, IL-10, and IL-13) in the gingival crevicular fluid of electronic cigarette users and non-smokers with moderate chronic periodontitis. **Journal of Periodontal and Implant Science**, v. 50, n. 2, p. 74–82, 1 abr. 2020.
- ALHARTHI, S. S. et al. Impact of cigarette smoking and vaping on the outcome of full-mouth ultrasonic scaling among patients with gingival inflammation: a prospective study. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, n. 6, p. 2751–2758, 1 jun. 2019.
- ALHUMAIDAN, A. A. et al. Comparison of Whole Salivary Cortisol and Interleukin 1-Beta Levels in Light Cigarette-Smokers and Users of Electronic Nicotine Delivery Systems before and after Non-Surgical Periodontal Therapy. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 18, 1 set. 2022.
- ALI, D. et al. Comparison of periodontal status and salivary IL-15 and -18 levels in cigarette-smokers and individuals using electronic nicotine delivery systems. **BMC Oral Health**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022.
- ALONSO DE LA PEÑA, V.; DIZ DIOS, P.; TOJO SIERRA, R. Relationship between lactate dehydrogenase activity in saliva and oral health status. **Archives of Oral Biology**, v. 52, n. 10, p. 911–915, out. 2007.
- ALQAHTANI, S. et al. Electronic nicotine delivery system-induced alterations in oral health via saliva assessment. **Experimental Biology and Medicine**, v. 245, n. 15, p.

1319–1325, 1 set. 2020.

ALQOBALY, L. et al. Does smoking explain the association between use of e-cigarettes and self-reported periodontal disease? **Journal of Dentistry**, v. 122, 1 jul. 2022.

ANDRIKOPOULOS, G. I.; FARSALINOS, K.; POULAS, K. Electronic nicotine delivery systems (ENDS) and their relevance in oral health. **Toxics**, v. 7, n. 4, 1 dez. 2019.

OLIVEIRA, A. G. R. C. et al. Levantamentos epidemiológicos em saúde bucal: análise metodológica proposta pela Organização Mundial da Saúde. Universidade Paulista-São Paulo (UNESP). **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 1, n. 2, p. 177-189, 1998.

ARREDONDO, A. et al. Comparative 16S rRNA gene sequencing study of subgingival microbiota of healthy subjects and patients with periodontitis from four different countries. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 50, n. 9, p. 1176-1187, 2023.

ATUEGWU, N. C. et al. Association between regular electronic nicotine product use and self-reported periodontal disease status: Population assessment of tobacco and health survey. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 7, 1 abr. 2019.

BEKLEN, A. R. Z. U.; UCKAN, D. Electronic cigarette liquid substances propylene glycol and vegetable glycerin induce an inflammatory response in gingival epithelial cells. **Human and Experimental Toxicology**, v. 40, n. 1, p. 25–34, 1 jan. 2021.

BELIBASAKIS, G. N.; BOSTANCI, N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. **Journal of Clinical Periodontology**, mar. 2012.

BERNAT, D. et al. Electronic Cigarette Harm and Benefit Perceptions and Use Among Youth. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 55, n. 3, p. 361–367, 1 set. 2018.

BINSHABAIB, M. et al. Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers. **Archives of Oral Biology**, v. 102, p. 212–217, 1 jun. 2019.

BRAVO-GUTIÉRREZ, O. et al. Lung damage caused by heated tobacco products and electronic nicotine delivery systems: a systematic review. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 8, p. 4079, 2021.

BUDUNELI, Nurcan. Environmental factors and periodontal microbiome. **Periodontology 2000**, v. 85, n. 1, p. 112-125, 2021.

CHAFFEE, B. W. et al. Oral and periodontal implications of tobacco and nicotine products. **Periodontology 2000**, v. 87, n. 1, p. 241-253, 2021.

CHOPYK, J. et al. Compositional Differences in the Oral Microbiome of E-cigarette Users. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 31 maio 2021.

CURTIS, M. A.; DIAZ, P. I.; VAN DYKE, T. E. The role of the microbiota in periodontal disease. **Periodontology** 2000, v. 83, n.1, p. 14-25, 2020.

CHAMPAGNE, C. M. E. et al. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. **Periodontology**, v. 31, p. 167–180, 2000.

DAHIYA, P. et al. Reactive oxygen species in periodontitis. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 17, n.4, p. 411-416, 2013.

DEVITO, E. E.; KRISHNAN-SARIN, S. E-cigarettes: Impact of E-Liquid Components and Device Characteristics on Nicotine Exposure. **Current Neuropharmacology**, v. 15, 19 out. 2017.

EL-MOUELHY, A. T. M. et al. In vitro evaluation of the effect of the electronic cigarette aerosol, Cannabis smoke, and conventional cigarette smoke on the properties of gingival fibroblasts/gingival mesenchymal stem cells. **Journal of Periodontal Research**, v. 57, n. 1, p. 104–114, 1 jan. 2022.

ELTORAI, A. E. M.; CHOI, A. R.; ELTORAI, A. S. Impact of electronic cigarettes on various organ systems. **Respiratory Care**, v. 64, n. 3, p. 328–336, 1 mar. 2019.

FISCHER, R. G. et al. What is the future of Periodontal Medicine? **Brazilian Oral Research**, v. 35, n. Supplement 2, p. 1–21, 2021.

GANESAN, S. M. et al. Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naive oral microbiome. **Science advances**, v. 6, n. 22, 2020.

GARAVAGLIA, M. L. et al. Molecular Impact of Conventional and Electronic Cigarettes on Pulmonary Surfactant. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 14, p. 11702, 2023.

HAFFAJE, A. D.; SOCRANSKY, S. S.; GOODSON, J. M.. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 10, n.3, p. 257-265, 1983

HARVANKO, A. M. et al. Characterization of Nicotine Salts in 23 Electronic Cigarette Refill Liquids. **Nicotine and Tobacco Research**, v. 22, n. 7, p. 1239–1243, 1 jul. 2020.

HOLLIDAY, R. et al. Electronic cigarettes and oral health. **Journal of dental research**, v. 100, n. 9, p. 906-913, 2021.

HUILGOL, P. et al. Association of e-cigarette use with oral health: A populationbased cross-sectional questionnaire study. **Journal of Public Health**, v. 41, n. 2, p. 354–361, 1 jun. 2019.

IBRAHEEM, W. I. et al. Comparison of RANKL and osteoprotegerin levels in the gingival crevicular fluid of young cigarette- and waterpipe-smokers and individuals using electronic nicotine delivery systems. **Archives of Oral Biology**, v. 115, 1 jul. 2020.

JAN, Lindhe; LANG, Niklaus P.. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1292, 2018.

JAVED, F. et al. Comparison of Periodontal Parameters and Self-Perceived Oral Symptoms Among Cigarette Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes, and Never-Smokers. **Journal of Periodontology**, v. 88, n. 10, p. 1059–1065, out. 2017.

JEONG, W. et al. Associations of electronic and conventional cigarette use with periodontal disease in South Korean adults. **Journal of periodontology**, v. 91, n. 1, p. 55-64, 2020.

JOHNSON, G. K.; GUTHMILLER, J. M. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. **Periodontology 2000**, v. 44, n. 1, 2007.

KARAASLAN, F.; DIKILITAŞ, A.; YIĞIT, U. The effects of vaping electronic cigarettes on periodontitis. **Australian Dental Journal**, v. 65, n. 2, p. 143–149, 1 jun. 2020.

KINANE, D. F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. **Periodontol. 2000**, Vol. 25, n. 1, p. 8-20, 2001.

KNORST, M. M. et al. The electronic cigarette: The new cigarette of the 21st century? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 5, p. 564-572, 2014.

KUWABARA, Y. et al. Heat-not-burn tobacco, electronic cigarettes, and combustible cigarette use among Japanese adolescents: A nationwide population survey 2017. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, 20 maio 2020.

MENEZES, A. M. B. et al. Use of electronic cigarettes and hookah in Brazil: a new and emerging landscape. The Covitel study, 2022. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 49, n. 1, 2023.

MEO, S. ; AL ASIRI, S. A. Effects of electronic cigarette smoking on human health. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 18, n. 21, p. 3315-3319, 2014.

MOHAJERI, A. et al. Electronic Nicotine Delivery Systems Use and Periodontal Health—Findings from the Population Assessment of Tobacco and Health Study. **Healthcare**, v. 12, n. 1, 1 jan. 2024.

MOKEEM, S. A. et al. Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL-1 β and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 61, p. 38–43, 1 jul. 2018.

NELSON, J. M.; CUADRA, G. A.; PALAZZOLO, D. L. A comparison of flavorless electronic cigarette-generated aerosol and conventional cigarette smoke on the planktonic growth of common oral commensal streptococci. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 24, 2 dez. 2019.

NOH, M. K. et al. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 6, n. 3, p. 847–851, 2013.

OBEID, P.; BERCY, D. D. S. P. Effects of Smoking on Periodontal Health: A Review. **Advances in therapy**, v. 17, p. 230-237, 2000.

O'CALLAGHAN, M. et al. Vaping-Associated Lung Injury: A Review. **Medicina**, v. 58, n. 3, p. 412, 2022.

OZGA, J. E. et al. Electronic Cigarette Terminology: Where Does One Generation End and the Next Begin? **Nicotine and Tobacco Research**, v. 24, n. 3, p. 421-424, 2022.

PARK, B. et al. The mediating roles of the oral microbiome in saliva and subgingival sites between e-cigarette smoking and gingival inflammation. **BMC Microbiology**, v. 23, n. 1, 1 dez. 2023.

PEPPER, J. K.; BREWER, N. T. Electronic nicotine delivery system (electronic cigarette) awareness, use, reactions and beliefs: A systematic review. **Tobacco Control**, v. 23, n. 5, p. 375-384, 2014.

PUSHALKAR, S. et al. Electronic Cigarette Aerosol Modulates the Oral Microbiome and Increases Risk of Infection. **iScience**, v. 23, n. 3, 27 mar. 2020.

RAMENZONI, L. L. et al. Cytotoxic and Inflammatory Effects of Electronic and Traditional Cigarettes on Oral Gingival Cells Using a Novel Automated Smoking Instrument: An In Vitro Study. **Toxics**, v. 10, n. 4, 1 abr. 2022.

ROM, O. et al. Are E-cigarettes a safe and good alternative to cigarette smoking? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1340, n. 1, p. 65–74, 1 mar. 2015.

ROSE, J. J. et al. Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 148, n. 8, p. 703-728, 2023.

ROUABHIA, M. et al. E-Cigarette Vapor Induces an Apoptotic Response in Human Gingival Epithelial Cells Through the Caspase-3 Pathway. **Journal of Cellular Physiology**, v. 232, n. 6, p. 1539–1547, 1 jun. 2017.

SANCILIO, S. et al. Cytotoxicity and apoptosis induction by e-cigarette fluids in

human gingival fibroblasts. **Clinical Oral Investigations**, v. 20, n. 3, p. 477–483, 1 abr. 2016.

SANCILIO, S. et al. Modifications in Human Oral Fibroblast Ultrastructure, Collagen Production, and Lysosomal Compartment in Response to Electronic Cigarette Fluids. **Journal of Periodontology**, v. 88, n. 7, p. 673–680, jul. 2017.

SHAH, C. et al. Retrospective exploratory study of smoking status and e-cigarette use with response to non-surgical periodontal therapy. **Journal of Periodontology**, v. 94, n. 1, p. 41–54, 1 jan. 2023.

SILVA, L. R. S. et al. Efeitos do uso de cigarros eletrônicos na saúde bucal: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, 2022.

SOCRANSKY, S. S. *et al.* Microbial complexes in subgingival plaque. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 25, n. 2, p. 134-144, 1998.

SOULE, E. et al. Electronic cigarette use intensity measurement challenges and regulatory implications. **Tobacco Control**, v. 32, n. 1, p. 124–129, 2021.

STEFFENS, J. P.; MARCANTONIO, R. A. C. Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 47, n. 4, p. 189–197, ago. 2018.

SU, L. et al. Evaluation of the Effects of E-Cigarette Aerosol Extracts and Tobacco Cigarette Smoke Extracts on Human Gingival Epithelial Cells. **ACS Omega**, v. 8, n. 12, p. 10919–10929, 28 mar. 2023.

SUNDAR, I. K. et al. E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts. **Oncotarget**, v. 7, n. 47, p. 77196, 2016.

THIRION-ROMERO, I. et al. Respiratory impact of electronic cigarettes and low-risk tobacco. **Revista de Investigacion Clínica**, v. 71, n. 1, p. 17-27, 2019.

THOMAS, S. C. et al. Electronic Cigarette Use Promotes a Unique Periodontal Microbiome. **Mbio**, v. 13, n. 1, 2022.

TONETTI, M. S. Cigarette Smoking and Periodontal Diseases: Etiology and Management of Disease. **Annals of Periodontology**, v. 3, n. 1, p. 88-101, 1998.

VERMEHREN, M. F. et al. Comparative analysis of the impact of e-cigarette vapor and cigarette smoke on human gingival fibroblasts. **Toxicology in Vitro**, v. 69, 1 dez. 2020.

VOHRA, F. et al. Comparison of self-rated oral symptoms and periodontal status among cigarette smokers and individuals using electronic nicotine delivery systems. **Journal of American College Health**, v. 68, n. 7, p. 788–793, 2 out. 2020.

WADIA, R. et al. A pilot study of the gingival response when smokers switch from smoking to vaping. **British Dental Journal**, v. 221, n. 11, p. 722–726, 4 nov. 2016.

WALLEY, S. C. et al. A public health crisis: Electronic cigarettes, vape, and JUUL. **Pediatrics**, v. 143, n. 6, 2019.

WILLERSHAUSEN, I. et al. Influence of E-smoking liquids on human periodontal ligament fibroblasts. **Head and Face Medicine**, v. 10, n. 1, 15 set. 2014.

XU, F. et al. Comparative Effects of E-Cigarette Aerosol on Periodontium of Periodontitis Patients. **Frontiers in Oral Health**, v. 2, 2021.

YANG, I. et al. Oral microbiome of electronic cigarette users: A cross-sectional exploration. **Oral Diseases**, v. 29, n. 4, p. 1875–1884, 1 maio 2023.

YE, D. et al. Inflammatory Biomarkers and Growth Factors in Saliva and Gingival Crevicular Fluid of E-cigarette users, Cigarette smokers, and Dual smokers: A pilot study. **Journal of Periodontology**, v. 91, n. 10, p. 1274-1283, 2020.