

EFEITOS DA CONDENSAÇÃO DO CIGARRO ELETRÔNICO EM FIBROLASTOS GENGIVAIS HUMANOS: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Zildenilson da Silva Sousa

Discente - Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau

zildenilsonsilva@gmail.com

Maria da Conceição Freitas da Costa

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

mariafreitas851@gmail.com

Erick Patrick Alves Moreira

Discente - Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau

erickpatrickalves12@gmail.com

Lúcia de Fátima Mota Pernambuco

Discente - Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau

lucia.fatima2321@gmail.com

Ana Vitória Santana Garcia

Discente - Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau

viih.santanaa0@gmail.com

Silvana Maria Coelho da Silva

Cirurgiã-dentista – Universidade Federal do Ceará - UFC

silvanamariac03@gmail.com

Área Temática: Clínica Odontológica, Odontologia Restauradora e Reabilitadora

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Encontro Científico: XI Encontro de Iniciação à Pesquisa

Introdução: Os cigarros eletrônicos (CEs) são descritos pela literatura como um sistema eletrônico de entrega de nicotina. Nesse sentido, células de diversas origens expostas ao extrato do vapor do CE podem apresentar viabilidade e sobrevivência clonogênica de maneira reduzida, associada ainda a elevadas taxas de apoptose e necrose, independente do conteúdo de nicotina presente no vapor. É possível observar ainda que a citotoxicidade de *e-líquidos*, contendo nicotina ou não, foi investigado em alguns estudos na matriz extracelular em fibroblastos gengivais humano (FGH), sendo o estresse oxidativo induzido com um aumento na expressão de proteína pró-apoptótica levando à indução de apoptose precoce e tardia. Assim, é de grande importância que os profissionais do campo da odontologia estejam preparados para evidenciar

na prática clínica os problemas relacionados ao CE uma vez que dados presentes na literatura científica destacam problemas relacionados aos CEs, similares ao cigarro convencional, principalmente no tecido periodontal, desmineralização do esmalte dentário e alterações patológicas. **Objetivo:** sistematizar dados da literatura sobre os efeitos do CE (*vaping*) em células de FGH. **Metodologia:** trata-se de uma revisão de escopo, guiada de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A seguinte questão norteadora foi formulada para realização da busca de estudos na literatura: “Quais são as principais manifestações/alterações histológicas em FGH relacionados ao uso do CE e sua influência na saúde da cavidade oral?” Este tópico foi elaborado usando o acrônimo PICO, sendo a População (P): pacientes/amostras que utilizam o CE; Intervenção (I): exposição ao líquido, vapor e/ou nicotina do cigarro eletrônico nas células de teste; Controle (C): CE em comparação a não usuários ou células testes em comparação a células controle; e Desfechos (*outcomes*) (O): frequência dos aspectos clínicos e laboratoriais. Truncamentos apropriados e combinações de descritores em ciências da saúde/*medical subject headings* (DeCS/MeSH) foram selecionados e adaptados para cada pesquisa de banco de dados por meio dos operadores booleanos “and”, “or” e/ou “not”, sendo eles: “*vaping/vaping*”, “*oral health/saúde bucal*”, “*cytotoxicity, immunologic/citotoxicidade imunológica*”, “*cells/células*”, “*nicotine/nicotina*”, “*oxidative stress/estresse oxidativo*”, “*periodonto/periodontium*”, “*morte celular/cell death*”, “*in vitro techniques/técnicas in vitro*”, “*e-cigarette vapor/vapor do cigarro eletrônico*” e “*fibroblasts/fibroblastos*”. Todas as referências foram manipuladas no programa de gerenciamento de referências *EndNote*, e os relatórios duplicados localizados foram removidos. Na presente revisão, apenas estudos *in vitro* revisados por pares sobre os efeitos adversos da exposição a CE em FGH, publicados em um recorte temporal de 10 anos (01 de janeiro de 2013 a 25 de setembro de 2023) com relação a temática, em inglês e português foram considerados. Foram removidas revisões de literatura, teses e/ou dissertação de mestrado ou doutorado, notas do editor, estudos piloto, estudos em duplicidade, anais de evento, dados inferiores a 2013, estudos epidemiológicos, de coorte, transversais, relatos de casos, série de casos e artigos de opinião. Para identificar os estudos a serem incluídos nesta revisão, uma busca eletrônica no *PubMed/MEDLINE*, *SciVerse Scopus*, *Web of Science*, *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)* e *Latin American and Caribbean Latin American and Health (LILACS)* foi idealizada. A fase 1 envolveu a análise dos títulos e resumos de todos os artigos obtidos nas bases de dados para selecionar os estudos a serem lidos na íntegra. A fase 2 incluiu a leitura completa dos artigos escolhidos na fase 1 para avaliar a elegibilidade pelos critérios de

inclusão e exclusão estabelecidos. Dois examinadores participaram de forma independente (as cegas) em ambas as fases. Na fase 2, uma busca manual adicional nas referências dos estudos selecionados após a leitura completa será realizada pelos pesquisadores com o objetivo de encontrar possíveis artigos omitidos inadvertidamente durante as buscas nas bases de dados. Caso houvesse alguma discordância nas duas fases, o artigo seria discutido entre os dois autores e o terceiro pesquisador até que o consenso fosse estabelecido. Informações como autor, ano de publicação, tempo de exposição, genotoxicidade, citotoxicidade, apoptose, estresse oxidativo e conclusões foram tabulados. A avaliação do risco de viés dos estudos também foi preconizada.

Resultados e Discussão: a pesquisa inicial descobriu a identificação de um total de 629 estudos. Posteriormente, 11 estudos foram excluídos devido à detecção de duplicações, resultando em 618 estudos para avaliação. Com base na análise dos títulos e resumos, aplicando todos os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, 12 estudos foram considerados para inclusão na amostra final. Dentre os dados qualitativos, a condensação do CE e seu vapor com ou sem nicotina por 60 minutos uma vez ao dia, gera em FGH uma alteração em sua morfologia, reduzindo a sua taxa de proliferação. As culturas de expostas apresentam uma elevada alteração de células apoptóticas positivas para *terminal dUTP nick-end labeling* (TUNEL), atrasando a migração e consequentemente a cicatrização de feridas. Enquanto isso, alterações morfológicas e a reorganização do citoesqueleto foram presentes a nível molecular. Observou-se que a presença de nanopartículas de cobre do material constituinte do CE possui a capacidade de mediar a genotoxicidade e estresse oxidativo de células, induzindo respostas pro-inflamatórias. A visão geral dos genes expressos de maneira diferencial e interpretação biológica dos dados foram observados, destacando que o metabolismo xenobiótico, resposta ao estresse oxidativo e os processos relacionados à inflamação são consequentemente influenciados pela fumaça e aerossóis do CE. Em concentrações similares, a fumaça do tabaco possui maior impacto na expressão genética em relação a rede de estresse oxidativo do que em comparação ao aerossol, causando um efeito maior nas amostras bucais de FGH.

Considerações finais: a exposição ao aerossol proveniente de CE em células FGH apresenta potencial de causar efeitos prejudiciais e provocar alterações na saúde bucal humana, como desequilíbrios na microbiota bucal (disbiose), inflamação, citotoxicidade e genotoxicidade, contribuindo para o desenvolvimento de doenças periodontais. Os mecanismos de ação dessas substâncias químicas nos aerossóis eletrônicos envolvem modificações nos níveis bioquímicos, celulares e moleculares. Contudo, é importante ressaltar que são necessárias pesquisas abrangentes para compreender completamente os impactos do CE nos tecidos da cavidade oral

a longo prazo.

Palavras-chave: *Vaping*; Forma celular; Citotoxicidade imunológica; Fibroblastos.

Referências:

ALANAZI, Humidah; PARK, Hyun Jin; CHAKIR, Jamila; SEMLALI, Abdelhabib; ROUABHIA, Mahmoud. Comparative study of the effects of cigarette smoke and electronic cigarettes on human gingival fibroblast proliferation, migration and apoptosis. **Food And Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 118, p. 390-398, 2018.

ALANAZI, Humidah; ROUABHIA, Mahmoud. Effect of e-cigarette aerosol on gingival mucosa structure and proinflammatory cytokine response. **Toxicology Reports**, v. 9, p. 1624-1631, 2022.

ALMEIDA-DA-SILVA, Cássio Luiz Coutinho; DAKAFAY, Harmony Matshik; O'BRIEN, Kenji; MONTIERTH, Dallin; XIAO, Nan; OJCIUS, David M.. Effects of electronic cigarette aerosol exposure on oral and systemic health. **Biomedical Journal**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 252-259, 2021.

ANTHÉRIEU, Sébastien; GARAT, Anne; BEAUVAL, Nicolas; SOYEZ, MéliSSa; ALLORGE, Delphine; GARÇON, Guillaume; LO-GUIDICE, Jean-Marc. Comparison of cellular and transcriptomic effects between electronic cigarette vapor and cigarette smoke in human bronchial epithelial cells. **Toxicology In Vitro**, [S.L.], v. 45, p. 417-425, 2017.

EL-MOUELHY, Abir Tarek Mansour *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, 2022.

GANAPATHY, Vengatesh *et al.* Electronic cigarette aerosols suppress cellular antioxidant defenses and induce significant oxidative DNA damage. **PloS one**, v. 12, n. 5, p. e0177780, 2017.

ISIK ANDRIKOPOULOS, Gozde; FARSALINOS, Konstantinos; POULAS, Konstantinos. Electronic nicotine delivery systems (ENDS) and their relevance in oral health. **Toxics**, v. 7, n. 4, p. 61, 2019.

Jl, Eoon Hye *et al.* Characterization of electronic cigarette aerosol and its induction of oxidative stress response in oral keratinocytes. **PloS one**, v. 11, n. 5, p. e0154447, 2016.

KHALIL, Christian; CHAHINE, Joe Braham; HAYKAL, Tony; HAGEH, Cynthia Al; RIZK, Sandra; KHNAYZER, Rony S.. E-cigarette aerosol induced cytotoxicity, DNA damages and late apoptosis in dynamically exposed A549 cells. **Chemosphere**, [S.L.], v. 263, p. 127874, 2021.

LERNER, Chad A.; RUTAGARAMA, Pierrot; AHMAD, Tanveer; SUNDAR, Isaac K.;

ELDER, Alison; RAHMAN, Irfan. Electronic cigarette aerosols and copper nanoparticles induce mitochondrial stress and promote DNA fragmentation in lung fibroblasts. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 477, n. 4, p. 620-625, 2016.

MOHAMMADI, Leila *et al.* Chronic e-cigarette use impairs endothelial function on the physiological and cellular levels. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 42, n. 11, p. 1333-1350, 2022.

OLLU, Lakshmi Reddy; KATREDDY, Rajashekhara Reddy; BLESSING, Alicia Marie; PHAM, Nguyen; ZHENG, Baohui; WU, Xu; WEIHUA, Zhang. Intracellular activation of EGFR by fatty acid synthase dependent palmitoylation. **Oncotarget**, [S.L.], v. 6, n. 33, p. 34992-35003, 2015.

OSTA, V.; KOWALSKI, L.P.; COUTINHO-CAMILLO, C.M.; BEGNAMI, M.D.; CALSAVARA, V.F.; NEVES, J.I.; KAMINAGAKURA, E.. EGFR amplification and expression in oral squamous cell carcinoma in young adults. **International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 47, n. 7, p. 817-823, 2018.

OUZZANI, Mourad; HAMMADY, Hossam; FEDOROWICZ, Zbys; ELMAGARMID, Ahmed. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, p. 1-10, 2016.

PLATEL, Anne; DUSAUTOIR, Romain; KERVOAZE, Gwenola; DOURDIN, Gonzague; GATEAU, Eulalie; TALAHARI, Smail; HUOT, Ludovic; SIMAR, Sophie; OLLIVIER, Anaïs; LAINE, William. Comparison of the in vivo genotoxicity of electronic and conventional cigarettes aerosols after subacute, subchronic and chronic exposures. **Journal Of Hazardous Materials**, [S.L.], v. 423, p. 127246, 2022.

SANCILIO, Silvia *et al.* Cytotoxicity and apoptosis induction by e-cigarette fluids in human gingival fibroblasts. **Clinical oral investigations**, v. 20, p. 477-483, 2016.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 15, p. 508-511, 2007.

SUNDAR, Isaac 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.

TELLEZ, Carmen S. *et al.* Cytotoxicity and genotoxicity of E-cigarette generated aerosols containing diverse flavoring products and nicotine in oral epithelial cell lines. **Toxicological Sciences**, v. 179, n. 2, p. 220-228, 2021.

UREÑA, José F. *et al.* Impact of atomizer age and flavor on in vitro toxicity of aerosols from a third-generation electronic cigarette against human oral cells. **Chemical research in toxicology**, v. 33, n. 10, p. 2527-2537, 2020.

WELZ, Christian *et al.* Cytotoxic and genotoxic effects of electronic cigarette liquids on human mucosal tissue cultures of the oropharynx. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 35, n. 4, 2016.