



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CIGARRO ELETRÓNICO E TABACO AQUECIDO (“IQOS”), OS
EFEITOS NA SAÚDE ORAL COMPARATIVAMENTE AOS
EFEITOS DO TABACO CONVENCIONAL**

Trabalho submetido por

Alexandre Daniel Gamito Adriano de Sousa

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CIGARRO ELETRÓNICO E TABACO AQUECIDO (“IQOS”), OS
EFEITOS NA SAÚDE ORAL COMPARATIVAMENTE AOS
EFEITOS DO TABACO CONVENCIONAL**

Trabalho submetido por

Alexandre Daniel Gamito Adriano de Sousa

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutor Alexandre Santos

2022

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha família por todo o apoio, especialmente mãe e pai que me facultaram tudo o que precisei durante estes 5 anos. Sempre me deram muita motivação e determinação, para me esforçar por todos os objetivos que pretendo alcançar.

Em seguida gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Alexandre Santos, por toda a disponibilidade e tempo dedicado neste trabalho. Representou um papel importantíssimo para a realização do mesmo.

Gostaria também de agradecer aos parceiros de box, Luca, Madalena e Magali que completaram a viagem que foi a clínica integrada, cheia de bons momentos, ensinamentos e muito trabalho. Sem vocês os últimos dois anos de faculdade não teriam sido o mesmo

Quero ainda agradecer a todas as pessoas que fizeram parte desta etapa na minha vida, que acompanharam a jornada, tanto nos bons, como nos maus momentos, e que sempre me motivaram a seguir em frente. São muitos e, portanto, não vou mencionar o nome de todos, mas vou me sempre lembrar do que fizeram por mim e da forma como cada um marcou a sua presença na minha vida.

Resumo:

O consumo de tabaco é um problema na saúde a nível mundial, pois é um fator de risco para inúmeras doenças como cancro, doenças pulmonares crónicas, entre outras e é um produto de venda pública (com restrição de idade) facilitando a sua compra e uso. A boca sendo a primeira parte do corpo a estar em contacto com os componentes gerados pela combustão do tabaco apresenta um grande risco de desenvolver consequências na saúde oral.

Além das complicações orais e sistémicas causadas pelo tabaco, este tem uma grande componente aditiva associada a um dos seus constituintes, a nicotina. A nicotina causa a adição ao tabaco, e esta, juntamente com todos os restantes produtos formados na sua combustão causam então variadas doenças em conformidade com a quantidade consumida. Na tentativa de reduzir os efeitos nocivos e aditivos do tabaco convencional (cigarros), várias empresas integradas na indústria e produção têm vindo a desenvolver novos meios de distribuição de nicotina recorrendo a meios e tecnologias ditas como menos prejudiciais para a saúde.

É nestas tecnologias que se encontra a vaporização de tabaco compreendida sob a forma dos cigarros eletrónicos (“*E-Cigs*”) e o mais recente desenvolvimento na área chamado de tabaco aquecido (“*Heat not Burn*”) apresentado em vários formatos e marcas sendo a mais predominante chamada “*IQOS*”. Atualmente estas inovações tecnológicas são vendidas e publicitadas alegando a redução da presença de componentes tóxicos, incluindo a nicotina.

Das investigações conduzidas, até à data, é possível concluirmos que de facto existe uma redução na libertação de substâncias nocivas no aerossol destes sistemas, assim como uma redução nos parâmetros associados à doença periodontal em utilizadores dos mesmos, no entanto, ainda nos deparamos com uma quantidade potencialmente nociva, para a saúde oral, de componentes nocivos e de alterações a nível histológico na cavidade oral.

Palavras-chave: Cigarro, Cigarro Eletrónico, “*IQOS*”, Saúde Oral

Abstract

Tobacco consumption is a health problem worldwide, as it is a risk factor for numerous diseases such as cancers, chronic lung diseases, among others, and it is a public sale product (with age restrictions) facilitating its purchase and use. The mouth, being the first part of the body to be in contact with the components generated by the combustion of tobacco, presents a great risk to develop consequences in oral health.

In addition to the oral and systemic complications caused by tobacco, it has a large addictive component associated with one of its constituents, nicotine. Nicotine causes addiction to tobacco, and this, together with all other products formed from its combustion, then cause various diseases according to the amount consumed. In an attempt to reduce the harmful effects and additives of conventional tobacco (cigarettes), several companies integrated in the industry and production have been developing new means of distributing nicotine using means and technologies said to be less harmful to health.

It is in these technologies that tobacco vaporization is found in the form of electronic cigarettes (E-Cigs), and the most recent development in the area, called heated tobacco (“Heat not Burn”), presented in various formats and brands, the most predominantly called “IQOS”. Currently, these technological innovations are sold and advertised claiming to reduce the presence of toxic components, including those that cause addiction.

From the investigations carried out to date, it is possible to conclude that in fact there is a reduction in the release of harmful substances in the aerosol of these systems, as well as a reduction in the parameters associated with periodontal disease in users of these systems, however, we are still faced with a potentially toxic amount, for oral health, of harmful components and histological alterations in the oral cavity.

Keywords: Cigarette, Electronic Cigarette, IQOS, Oral Health

Índice Geral

1	Introdução.....	15
1.1	Enquadramento	15
1.2	Materiais e métodos	20
1.3	Cigarro Convencional: Constituintes.....	21
1.4	Cigarro eletrônico: Constituintes e Funcionamento	22
1.5	Tabaco Aquecido: Constituintes e Funcionamento	24
1.6	Prevalência de fumadores de:	26
1.6.1	Cigarros Eletrônicos.....	26
1.6.2	Tabaco Aquecido.....	27
1.7	Compostos químicos presentes no aerossol.....	29
1.7.1	Composição química dos cigarros eletrônicos	29
1.7.2	Composição química do tabaco aquecido (“ <i>IQOS</i> ”).....	32
2.	Doença Periodontal (“<i>E-Cig</i>” comparado com o tabaco convencional).....	35
2.1	Índice de placa bacteriana.....	37
2.2	Profundidade de sondagem	38
2.3	Hemorragia à sondagem	39
2.4	Perda de inserção clínica.....	39
2.5	Perda óssea marginal radiográfica e dentes ausentes.....	39
2.6	Volume de fluido crevicular gengival e peri-implantar.....	40
2.7	Citocinas mediadoras da inflamação do fluido crevicular gengival e peri-implantar	41
3.	Doença Periodontal (“<i>IQOS</i>” comparado com o tabaco convencional).....	45
3.1	Citotoxicidade e alterações morfológicas	47
3.2	Inflamação Celular.....	48
3.3	“Stress” oxidativo e respostas do metabolismo xenobiótico	49
3.4	Integridade dos tecidos epiteliais	50
3.5	Apoptose celular	50

4. Conclusão	53
5. Referencias bibliográficas.....	55

Índice de figuras

Figura 1: Figura esquemática de um cigarro convencional, apresentando as suas diferentes fases e zonas de temperatura. Retirado e adaptado de (Mallock et al., 2019) 21

Figura 2: Componentes do sistema “IQOS”: (A) - Carregador, cartucho de tabaco (“HEETS”) e o dispositivo (“caneta”). (B) Esquema dos componentes integrantes da “caneta”. (C) Esquema da composição de cada “HEETS”. Retirado e adaptado de: (Glantz, 2018)..... 24

Índice de tabelas

Tabela 1: Concentração média de nicotina presente no aerossol de diferentes tipos de cigarros eletrônicos. Retirado e adaptado de (Szparaga et al., 2021).....	30
Tabela 2: Parâmetros periodontais clínicos e radiográficos. Retirado e adaptado de: (BinShabaib et al., 2019).....	36
Tabela 3: Volume e perfil das citocinas do fluido gengival crevicular. Retirado e adaptado de: (BinShabaib et al., 2019).....	36
Tabela 4: Prevalência da periodontite em 10.439 sujeitos fumadores e não fumadores. Retirado e adaptado de: (Yoshioka & Tabuchi, 2021)	45

Índice de quadros

Quadro 1: Processamentos dentro de um cigarro eletrônico, que potencialmente contribuem para efeitos adversos na saúde oral. Retirado e adaptado de (Ebersole et al., 2020).....	29
--	----

Lista de abreviaturas

“E-Liquid”: Solução líquida usada nos cigarros eletrônicos

“E-Cig”: Cigarro eletrônico

EUA: Estados Unidos da América

FDA: US Food and Drug Administration

OPG: Osteoprotegerina

RANK: Recetor ativador do fator nuclear β

RANKL: Ligante do recetor ativador do fator nuclear β

TPM: Matéria particulada total

1 Introdução

1.1 Enquadramento

Cerca de 9 milhões de mortes decorrem anualmente devido aos efeitos adversos causados pelo consumo de tabaco. Este valor representa aproximadamente 15% de todas as mortes anuais. A exposição ao fumo de tabaco causa uma alteração no desempenho de praticamente todas as células do corpo humano conduzindo a inúmeras doenças e levando à morte devido a cancro, doenças cardíacas e doenças pulmonares (Chaffee et al., 2021).

No contexto da saúde oral o epitélio presente tem uma grande função de proteção para os tecidos subjacentes e de barreira aos produtos nocivos presentes no fumo do cigarro. Estudos indicam que o fumo do cigarro causa respostas inflamatórias por parte dos tecidos da mucosa oral, alterações na estrutura do epitélio, e aumento do “stress” oxidativo das células presentes (Zanetti et al., 2018).

O fumo de cigarro diminui a taxa de sucesso de inúmeros tratamentos dentários (Chaffee et al., 2021). O fumo de cigarro tem um grande impacto no aparecimento e progressão da doença periodontal, na perda de peças dentárias, e na falha de reabilitações recorrendo a implantes dentários (Zanetti et al., 2018).

Inúmeros estudos concluem que pessoas fumadoras têm um risco acrescido de desenvolver periodontite comparativamente aquelas não fumadoras, incluindo “estudos dose-resposta” na relação entre o grau de fumador e o risco para a periodontite e também em relação ao número de cigarros e da duração do ato de fumar (Pouly et al., 2021).

A doença periodontal em fumadores está maioritariamente associada às alterações na resposta inflamatória das células da cavidade oral, causada pelo fumo de cigarro. A exposição crónica aos compostos nocivos originados pela combustão do tabaco induz um aumento na libertação de mediadores inflamatórios. A inflamação por sua vez causa danos no periodonto, e além da destruição, diminui também as respostas fisiológicas de reparação e regeneração dos tecidos periodontais e em geral de todos os tecidos da cavidade oral (Pouly et al., 2021).

O fumo do cigarro está também implicado na pigmentação da dentição devido á sua complexa mistura de mais de 6000 compostos químicos. Estes compostos ao entrarem em contacto com os dentes depositam-se e infiltram-se nos tecidos duros, causando a descoloração. Dentro destes componentes encontra-se o alcatrão, substância que contém pigmentos que podem descolorar e pigmentar os tecidos do corpo humano incluindo as unhas, a pele e os dentes. O alcatrão provém da remoção da água e nicotina da fase particulada do tabaco, denominada matéria particulada total (TPM), que ao serem removidas da TPM na combustão, resulta num composto cientificamente conhecido como matéria particulada seca livre de nicotina ou vulgo alcatrão. A nicotina ao ser oxidada tem tendência para se tornar amarela podendo também assim contribuir para a coloração das peças dentárias (Haiduc et al., 2020).

Os adolescentes são quem têm a maior predisposição para experimentar fumar tabaco devido a situações de pressão social e ao “marketing” dos produtos relacionados. O consumo recorrente de tabaco nestas idades e a longo prazo causa adição e mais tarde em adultos a maior parte enfrenta-se com um vício químico (nicotina) e/ou comportamental (hábito/ritual de fumar) (Chaffee et al., 2021).

Ao longo dos anos que se têm vivido sempre se acreditou que praticamente todas os efeitos nocivos causados pelo consumo do tabaco provêm da combustão do tabaco em si, que por sua vez resulta numa complexa mistura gasosa de componentes químicos com o objetivo de ser inalada (Pouly et al., 2021). Além disso o comprometimento da saúde causado pelo fumo do cigarro abrange também as pessoas em redor, involuntariamente sujeitas à sua exposição, comumente designados de fumadores passivos (Chaffee et al., 2021). Devido a estas razões, inúmeros métodos substitutos de distribuição de nicotina têm sido estudados e desenvolvidos numa tentativa de diminuir as consequências do fumo do cigarro e a quantidade de componente aditiva, de forma a ajudar as pessoas a cessarem o seu consumo (Chaffee et al., 2021).

A evolução deste setor nestas últimas décadas tem vindo a aumentar cada vez mais, encontrando-se atualmente ao dispor uma enorme variedade de novos produtos tabágicos no mercado, sendo os mais conhecidos os cigarros eletrónicos (“*E-cigs*”) (Chaffee et al., 2021).

Apesar de só agora haver um grande aumento na utilização destes dispositivos substitutos do tabaco convencional, a primeira patente para o conceito dos “*E-Cigs*” surgiu em 1960 (Chaffee et al., 2021).

O cigarro eletrónico pode ser definido como um dispositivo alimentado por uma bateria que aquece uma solução líquida (“*E-Liquid*”) produzindo um aerossol inalável (Chaffee et al., 2021). Geralmente o “*E-Liquid*” resulta de uma combinação de glicerina vegetal, propilenoglicol, produtos químicos aromatizantes e nicotina, com o objetivo de ser inalado pelo consumidor (Ebersole et al., 2020). Com inúmeras marcas presentes no mercado a tentarem implementar a sua tecnologia existem atualmente variados tipos de “*E-Cigs*” com tamanhos e formatos diversos, no entanto, todos se baseiam no mesmo conceito e possuem algumas propriedades características entre eles, como terem baterias recarregáveis, depósitos para o “*E-Liquid*” que permitem o seu reabastecimento, com diferentes percentagens de concentração de nicotina e diferentes sabores/aromas (Chaffee et al., 2021).

Tal como os cigarros convencionais, também os “*E-Cigs*” possuem uma componente aditiva, no entanto esta está associada não só à presença de nicotina, mas também à vasta gama de sabores que atrai principalmente adolescentes e jovens adultos (Ebersole et al., 2020). Dados do “National Youth Tobacco Survey (NYTS)”, 2011-2018, determinaram que o uso atual de E-cigs entre estudantes do ensino secundário subiu de 1,5% em 2011 para 20,8% em 2018 – um aumento superior a 13 vezes” (Ebersole et al., 2020).

O aerossol produzido pelos “*E-Cigs*” contém muitos químicos resultantes da degradação da glicerina vegetal e do propilenoglicol como por exemplo o formaldeído, o acetaldeído e a acroleína que são compostos conhecidos por serem tóxicos para o trato respiratório. Juntamente a estes encontram-se os químicos aromatizantes que são igualmente conhecidos como irritantes respiratórios apesar de que o conhecimento sobre a maior parte ainda é vago (Tomar et al., 2019). Foi ainda constatado que compostos como metais pesados, carbonilos e espécies reativas de oxigénio no aerossol proveniente dos “*E-Cigs*” contribuem também para a sua toxicidade (Ebersole et al., 2020).

Apesar de anunciados como uma alternativa menos prejudicial para a saúde, a segurança e eficácia dos cigarros eletrónicos ainda não está completamente estudada e confirmada e, portanto, os profissionais de saúde ainda possuem diferentes posições em relação a este tema. Enquanto alguns acreditam ser uma alternativa que pode vir a ajudar a diminuir as

consequências e a auxiliar na cessação do hábito tabágico, para fumadores que não querem ou não conseguem desistir, outros assumem ser mais um produto que irá contribuir para problemas semelhantes na saúde populacional (Ebersole et al., 2020).

Outro exemplo destas alternativas, que surgiu mais recentemente que os “*E-Cigs*”, é o chamado “*Heated Tobacco Products*” (“*Heat not burn*”), ou tabaco aquecido, comercializado por várias marcas sendo a que tem maior quota no mercado é a marca “*IQOS*” (Chaffee et al., 2021). Do mesmo modo, estes dispositivos são vendidos alegando os seus benefícios relativamente aos cigarros convencionais, tanto para os fumadores ativos como para os passivos (Znyk et al., 2021). Os sistemas de tabaco aquecido recentemente desenvolvidos produzem um aerossol através do aquecimento do tabaco a uma baixa temperatura (abaixo da combustão), aerossol este que segundo as companhias contém uma menor quantidade de substâncias nocivas para a saúde (Chaffee et al., 2021).

O sistema “*IQOS*” foi lançado em 2014 pela “*Philip Morris International*”, e aprovado para o mercado pela “*US Food and Drug Administration (FDA)*” em 2019. O dispositivo portátil é alimentado por uma bateria recarregável e tem um cilindro aquecido automaticamente onde se insere o cartucho (representativo de 1 dose). Este cartucho tem cerca de 3 cm em comprimento contendo o tabaco e pode ou não ter filtro, sendo depois aquecido pelo cilindro, através do contacto com uma camada de folha de alumínio, até cerca de 350° C, nunca chegando a entrar em combustão (Pagano et al., 2021).

A diminuição de compostos nocivos resultante dos “*IQOS*” deve-se maioritariamente ao facto de não existir combustão o que faz com que não haja libertação de tantos produtos nocivos para a saúde (Pagano et al., 2021). Segundo dados da indústria encarregue da produção e comercialização dos “*IQOS*”, as companhias afirmam apresentarem uma diminuição de 90 a 95% dos níveis de substâncias tóxicas quando comparado a um cigarro convencional (Znyk et al., 2021). Atualmente ainda existem poucos estudos científicos no que toca a este tema, mas constituintes como a nicotina, alcatrão, formaldeído, acetaldeído, acroleína e nitrosaminas já foram detetadas no aerossol libertado pelo tabaco aquecido proporcionando riscos para a saúde geral (Pagano et al., 2021).

Dados pré-clínicos de culturas de células do epitélio oral e gengival, expostas a fumo de tabaco aquecido, revelaram uma diminuição nas alterações histopatológicas e uma citotoxicidade reduzida comparado com a exposição a fumo de cigarro convencional

(Pouly et al., 2021). Outros estudos *in vitro* demonstraram que os níveis de toxicidade dos “IQOS” são intermédios entre os cigarros eletrónicos e os convencionais (Pagano et al., 2021).

Se tivermos em conta os dados existentes até hoje é concebível afirmar que a redução à exposição destas substâncias nocivas pode encaminhar para mudanças vantajosas no que toca a tratamentos na cavidade oral e no tratamento da periodontite em pacientes que substituem os cigarros convencionais para este tipo de alternativas (Pouly et al., 2021).

No âmbito da medicina dentária, os profissionais lidam diariamente com pacientes fumadores e acabam por estar em contacto com os mesmos mais regularmente do que nas outras áreas da medicina e, portanto, encontram-se numa posição favorável para promover consultas e tratamentos para a cessação tabágica. Além disto, sendo que a cavidade oral tem o primeiro contacto com o fumo e/ou aerossóis inalados, é nela que mais facilmente se detetam consequências do consumo crónico de tabaco (Chaffee et al., 2021). A falta de formação, tempo de consulta, e de remuneração constituem as barreiras que impedem os clínicos de terem um papel mais presente e mais abrangente na forma de reduzir os hábitos tabágicos dos pacientes (Chaffee et al., 2020).

1.2 Materiais e métodos

O presente estudo foi conduzido com base numa pesquisa de artigos científicos nos seguintes motores de busca: “Pubmed, SciELO, Cochrane Library and Google Scholar”. Foram incluídos 5 estudos de revisão sistemática, 4 estudos comparativos (*in vitro*), e ainda estudos de controlo randomizados. Os artigos potencialmente relevantes foram escolhidos com base no seu título e resumo (*abstract*). Foi usada a combinação das seguintes palavras para pesquisa bibliográfica: “*Cigarette, Electronic Cigarette, “IQOS”, Oral Health*”. Não houve limitação em relação à data de publicação dos mesmos.

1.3 Cigarro Convencional: Constituintes

No ato de fumar, quando ocorre combustão podemos dividir um cigarro convencional em duas regiões, uma zona de combustão exotérmica e uma de pirólise endotérmica chamada zona de destilação (Figura 1) (Adriaens et al., 2018).

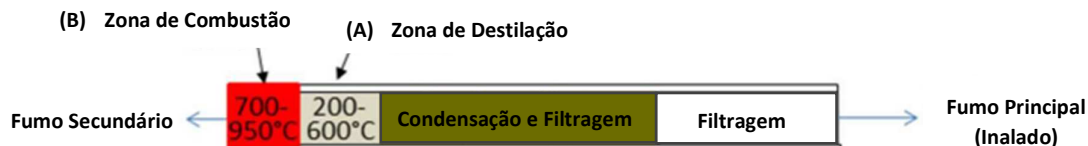


Figura 1: Figura esquemática de um cigarro convencional, apresentando as suas diferentes fases e zonas de temperatura. Retirado e adaptado de (Mallock et al., 2019)

Durante a inalação o oxigénio presente em grande quantidade é consumido na zona de combustão (Figura 1.A) a uma temperatura de cerca de 700°-950° C. Visto que a combustão acontece apenas na ponta do cigarro, interiormente na zona de destilação (Figura 1.B) ocorre uma pirólise em baixas concentrações de oxigénio que diminui a temperatura dos 600° C até cerca de 200° C, e é aqui que é formada a grande maioria dos compostos do fumo do cigarro (Mallock et al., 2019).

À medida que o aerossol é gerado na zona de destilação e percorre o trajeto do cigarro, durante uma inspiração, arrefece muito rapidamente ao ser diluído com o ar presente, e causa a saturação dos compostos voláteis que condensam quando a temperatura atinge cerca de 350° (Adriaens et al., 2018). Esta condensação resulta num aerossol extremamente denso composto por uma fase particulada de gotículas crescentes com uma fase vaporizada, a que chamamos fumo do cigarro (Mallock et al., 2019).

Podemos afirmar que o fumo de cigarro é formado pela reação de pirólise endotérmica no interior do cigarro na zona de destilação, que se encontra a temperaturas mais baixas e não pela reação da combustão propriamente dita, sendo independentes um do outro. Isto implica que existe possibilidade de produzirmos este aerossol sem recorrer a combustão (Adriaens et al., 2018). Estas ideias foram submetidas a várias tentativas de aplicação, no entanto a tecnologia na altura não correspondia ao necessário para a sua execução

(Mallock et al., 2019) e, portanto, apenas no final do século XIX, início do século XX, com o aumento da produção em massa e a drástica inovação tecnológica (Gotts et al., 2019) surgem os cigarros eletrônicos e posteriormente os produtos de tabaco aquecido (Jankowski et al., 2019).

1.4 Cigarro eletrônico: Constituintes e Funcionamento

Aclamados como uma alternativa menos prejudicial para a saúde, os cigarros eletrônicos surgiram inicialmente no mercado por volta do ano de 2006 (Cahn and Siegel, 2011). Esta tecnologia não teve grande sucesso na data em que surgiram, mas com o avanço e inovação dos dispositivos a sua popularidade tem vindo a aumentar (Jankowski et al., 2019).

Os primeiros “*E-Cigs*” a aparecerem no mercado (1ª geração) eram dispositivos simples sem qualquer controlo dos parâmetros operacionais, com um tanque previamente cheio e não recarregável. Este aparelho foi concebido para ser descartável e, portanto, a bateria também não era recarregável (Li et al., 2021).

Com o avanço da tecnologia começaram a aparecer novas gerações dos “*E-Cigs*” e atualmente deparamo-nos com dispositivos de 3ª e 4ª geração sendo estes os mais consumidos nos dias de hoje. É de notar a inovação nestas novas gerações na medida que permitem um maior controlo dos parâmetros funcionais, possuem uma bateria recarregável e um tanque que permite o seu recarregamento com inúmeros tipos de “*E-Liquids*” (Li et al., 2021).

Apesar de existirem variadas marcas que comercializam este tipo de produtos, apresentando cada uma o seu formato e modo de funcionamento existem certas características que são comuns a todos eles. São constituídos por uma resistência encarregue de aumentar a temperatura do “*E-Liquid*”, chamado de atomizador, um sensor de passagem do ar, uma bateria (recarregável ou não), e um tanque para armazenamento do “*E-Liquid*” (recarregável ou previamente cheio não recarregável) ou adaptador para os cartuchos recarregáveis. Todos estes componentes integrados compõem um cigarro eletrônico, e são feitos de metais, cerâmicas, plásticos, fibras e espumas, que em proximidade com altas temperaturas podem correr o risco de serem vaporizadas (DeVito & Krishnan-Sarin, 2018).

Quanto ao funcionamento propriamente dito, os “*E-Cigs*” de primeira geração são operados da seguinte maneira: O utilizador ao inalar pelo bucal do dispositivo cria uma passagem de ar que é detetada pelo sensor de ar ativando assim o fluxo de energia ao núcleo (atomizador). O atomizador providencia o aquecimento que aumenta a temperatura do e-liquid e seus componentes causando a sua gaseificação, formando o aerossol destinado a ser inalado para a boca e pulmões. Os “*E-Cigs*” pertencentes às mais recentes gerações funcionam da mesma maneira, no entanto permitem controlar funções como a potência do atomizador, o volume de passagem de ar e a temperatura de aquecimento do e-liquid (DeVito & Krishnan-Sarin, 2018). A temperatura do líquido e do núcleo afetam diretamente o aerossol que será produzido pois as reações de degradação térmica no aquecimento do líquido via contacto com um metal vão alterar a sua constituição, além disso a interface do núcleo também é um parâmetro a ter em conta pois também influencia na forma como a temperatura atinge o líquido (Li et al., 2021).

Finalizando as características operacionais destas novas gerações existem também algumas mudanças em termos de “*hardware*”. O sensor de ar pode ser substituído por um botão, que ao ser pressionado, automaticamente ativa todo o funcionamento do dispositivo, e alguns ainda contêm ecrãs para visualização dos valores de temperatura, potência e fluxo de ar assim como botões para programar essas funções. O ar quente tem a capacidade de transportar mais partículas constituintes do “*E-Liquid*”, e, portanto, ao aumentar a temperatura de aquecimento é possível aumentar a quantidade de aerossol gerado (DeVito & Krishnan-Sarin, 2018).

Não só existe uma enorme gama de diferentes tipos de “*E-Cigs*” como também existem inúmeros tipos de “*E-Liquids*” à escolha do consumidor que variam na sua concentração dos constituintes tabágicos (nicotina) e dos solúveis, e principalmente os seus sabores. Existem sabores que pretendem simular o sabor do fumo de cigarros (ex. tabaco, ou tabaco mentolado), enquanto outros tendem a replicar sabores mais agradáveis de comida (ex. frutas e doces), bebidas (ex. café) ou ainda outros sabores cujo nome não refere algo consumível, mas sim experiências sensoriais (ex. “unicorn blood, truth serum”) (DeVito & Krishnan-Sarin, 2018). O conjunto de sabores disponíveis atualmente permite tornar a nicotina em algo mais agradável de se consumir e, portanto, em adição à nicotina o resto dos constituintes do e-liquid como os aromas e sabores também geram preocupação no resultado do aerossol (DeVito & Krishnan-Sarin, 2018).

1.5 Tabaco Aquecido: Constituintes e Funcionamento

Relativamente aos produtos de tabaco aquecido a indústria tem vindo a desenvolver meios para a sua realização desde 1960, no entanto quando apresentados ao público devido ao odor, sabor e à fraca experiência de consumo por parte dos utilizadores houve uma grande rejeição (Lee et al., 2020).

“IQOS” (I-Quit-Ordinary-Smoking) criado e desenvolvido pela “Philip Morris International” (Lee et al., 2020), e apresentado como mais uma nova alternativa também menos prejudicial para a saúde (Glantz, 2018), foi introduzido no mercado em 2014 (Lee et al., 2020).

Ao longo dos anos a “Philip Morris Internacional” tem sido responsável pelo desenvolvimento, avaliação e posterior comercialização de produtos diretamente envolvidos com a redução do consumo de tabaco. Estes produtos são concebidos para diminuir significativamente as consequências relacionadas com o hábito tabágico e de forma a serem utilizados como substituto do cigarro convencional (Pouly et al., 2021).

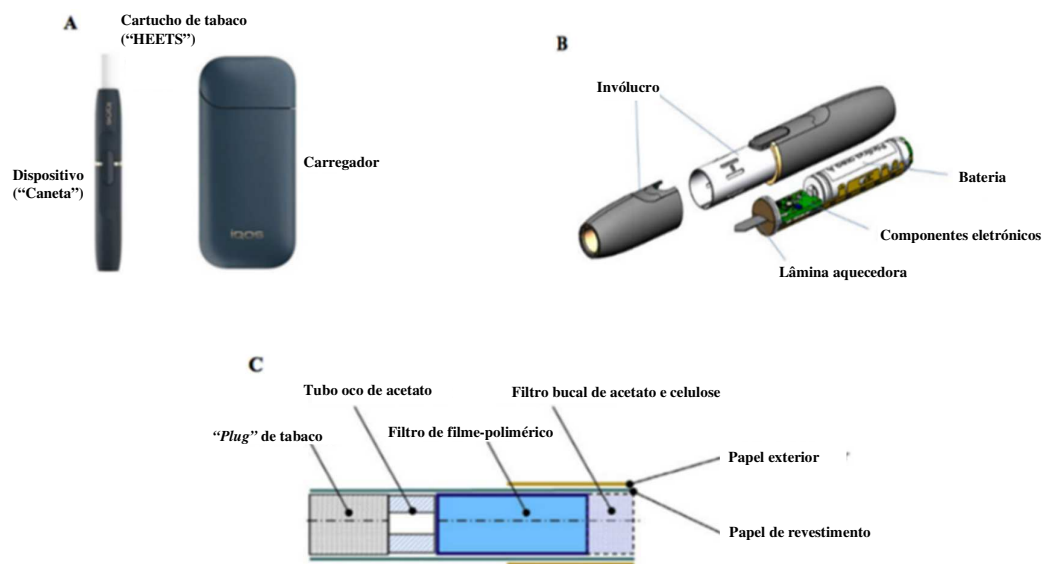


Figura 2: Componentes do sistema “IQOS”: (A) - Carregador, cartucho de tabaco (“HEETS”) e o dispositivo (“caneta”). (B) Esquema dos componentes integrantes da “caneta”. (C) Esquema da composição de cada “HEETS”. Retirado e adaptado de: (Glantz, 2018)

O sistema “*IQOS*” (Figura 2.A.) consiste num dispositivo chamado de “caneta” (devido ao seu formato) que controla eletricamente o aquecimento necessário, uma bateria portátil para guardar e recarregar a caneta, e um cartucho de tabaco chamado “*HEETS*”, diferente de um cigarro convencional (Jankowski et al., 2019). O “*HEETS*” (Figura 2.C.) é composto por uma região inicial que contém um “*plug*” de tabaco processado, água, glicerina e galactomanana separado, por um tubo oco de acetato, do filtro de filme polimérico, e por fim um filtro bucal de acetato e celulose (Jankowski et al., 2019).

Neste sistema de tabaco aquecido, a caneta possui uma entrada adaptada onde se coloca o “*HEETS*” com o “*plug*” de tabaco virado para dentro que depois é penetrado por uma lâmina (Figura 1.B.) e aquecido durante 6 min até cerca de 350°C, isto resulta na produção de um aerossol, que fornece ao utilizador cerca de 14 inalações por cada “*HEETS*”. Após este tempo o dispositivo necessita de ser colocado na bateria de forma a recarregá-lo (Jankowski et al., 2019).

Como não ocorre combustão, diminui-se a produção de compostos tóxicos e permite ao utilizador obter nicotina de uma forma semelhante a fumar um cigarro convencional (Pouly et al., 2021). Testagens indicam que a temperatura de aquecimento do “*IQOS*” varia entre 330°-350° C o que é suficiente para assumir que nesta fase pode ocorrer uma reação de pirólise levando à formação do aerossol. Sendo assim, o aerossol produzido na utilização deste dispositivo é igualmente gerado pelo processo endotérmico da produção do fumo do cigarro (Adriaens et al., 2018). A comprovar esta afirmação surgem posteriormente mais evidências com quantificações dos níveis de alcatrão presentes no aerossol comparável ao alcatrão presente no fumo de cigarro, e devido à igualdade nas reações necessárias à produção destes aerossóis, também o do “*IQOS*” pode ser considerado um fumo (Adriaens et al., 2018).

1.6 Prevalência de fumadores de:

1.6.1 Cigarros Eletrônicos

Em 2016, mais de um bilhão de pessoas fumavam tabaco a nível mundial. O aumento da taxa de consumo de cigarros eletrônicos tem vindo a aumentar principalmente dentro das faixas etárias mais jovens (Gotts et al., 2019).

Em meios de adolescentes e jovens adultos existe uma tendência elevada para a experimentação e consumo decorrente destes novos dispositivos pois são alternativas socialmente aceites, com “*designs*” atrativos e funções programáveis pelo usuário, providenciando uma experiência menos nociva com sabores mais agradáveis, e a possibilidade de serem usados discretamente em espaços públicos interditos a fumar (Fadus et al., 2019). Além disto, tal como acontece com os cigarros convencionais (Maxwell, 2002), uma das maiores razões para a experimentação dos cigarros eletrônicos nesta faixa etária, continua a ser a pressão social que corre dentro dos grupos de estudantes do ensino secundário e universitário (Fadus et al., 2019).

Cullen et al., (2018), reportaram um aumento no uso diário de cigarros eletrônicos nos Estados Unidos entre estudantes do ensino secundário de 1,5% em 2011 (220.000 estudantes) para 20,8% em 2018 (3.05 milhões). Mostraram também que a utilização destes tinha aumentado nos estudantes do ensino básico de 0,6% em 2011 (60.000 estudantes) para 4,9% em 2018 (570.000 estudantes) (Cullen et al., 2018). Entre estudantes do 8º, 10º e 12º ano no estudo “*Monitoring the Future*”, foram recolhidos dados que demonstram que a percentagem de alunos que consumiam cigarros eletrônicos nos EUA, em 2018, foi de 9,7%, 20% e 25%, respetivamente (Gotts et al., 2019). Em 2019, 27,5% dos alunos de escolas secundarias dos EUA afirmaram utilizarem um vaporizador (“*E-Cig*”) pelo menos uma vez ou mais no mês anterior ao estudo. Em escolas básicas esta percentagem foi de 10,5% (Li et al., 2021).

O aumento do consumo e compra de cigarros eletrônicos notado em 2018 por parte de alunos do 10º e 12º anos de escolaridade nos EU teve a maior subida registada na taxa de consumos de qualquer substância em 44 anos de estudo e rastreamento do uso de substancias nocivas (drogas) por adolescentes (Gotts et al., 2019). Osibogun et al, (2020) afirmam que o uso atual de cigarros eletrônicos entre os estudantes adolescentes e jovens

adultos está associado com um alto risco de no futuro estes virem a consumir tabaco convencional (Unger & Falcon, 2022).

1.6.2 Tabaco Aquecido

Quanto ao tabaco aquecido o seu uso também tem vindo a aumentar, principalmente nos países mais desenvolvidos. Com esta drástica subida que tem sofrido é previsível afirmar que cada vez mais vão ter a sua presença nos dias de hoje (Jankowski et al., 2019).

Tabuchi et al. (2018) concluíram num estudo realizado entre 2015-2018 que a quantidade de pessoas que utilizam, diariamente, o sistema IQOS no Japão aumentou de 0,3% em 2015 para 0,6% em 2016, chegando aos 3,6% por volta de 2017, tendo constatado também que este aumento tem sido constante (Tabuchi et al., 2018).

Relativamente à quantidade de informação, que as pessoas possuem sobre tabaco aquecido, Brose et al. (2018) conduziram um estudo na Grã-Bretanha, para quantificar valores neste parâmetro chegando à conclusão de que, de 12696 adultos, 9,3% tinham conhecimento destas novas tecnologias, 1,4% já tinha experimentado e 2,3% mostrava interesse em experimentar (Brose et al., 2018). Na Coreia Kim et al. (2018) estudaram um grupo de 228 jovens adultos no qual mais de um terço (38,1%) respondeu estar ciente dos dispositivos de tabaco aquecido e 3,5% afirmaram ser consumidores habituais, a acrescentar que todos os indivíduos desta minoria consumiam os 3 tipos de meios fornecedores de nicotina (cigarro convencional, cigarro eletrónico e tabaco aquecido) (Kim et al., 2018). Nos Estados Unidos também o tabaco aquecido tem ganho a sua popularidade, e Nyman et al. (2018) relataram num estudo que a percentagem de adultos com conhecimento do tabaco aquecido subiu de 9,3% para 12,4% entre 2016-2017 e a dos que já tinham experimentado subiu de 1,4% para 2,2% (Nyman et al., 2018). Além disso, observaram que a grande maioria das pessoas a par destas novidades tecnológicas eram geralmente os jovens abaixo de 30 anos de idade (Marynak et al., 2018). Tabuchi et al. (2018) culpabilizam a influência dos media e do marketing televisivo como ferramenta para promover o consumo destes produtos (Tabuchi et al., 2018) que atrai principalmente os jovens causando a subida da sua prevalência por todo o mundo em idades mais precoces (Lee et al., 2020).

De referir também que a aceitação do “IQOS” por parte de fumadores que têm intenções de deixar de fumar, é significativamente maior do que aqueles que não o pretendem fazer (Tabuchi et al., 2018). Myazaki et al. (2018) indicam que utilizadores de “E-cigs” que recorrem a este meio como método para deixar de fumar acabam por consumir dos dois meios, tanto o eletrónico como o convencional, e que isto também pode vir a acontecer com fumadores de tabaco aquecido (Miyazaki & Tabuchi, 2018). Num estudo feito por Liu et al. (2018) em Itália, também concluíram que a prevalência de utilizadores de tabaco aquecido encontrava-se maioritariamente em consumidores de tabaco convencional e eletrónico, e os que já tinham experimentado o IQOS, sem nunca terem experimentado cigarro convencional ou o eletrónico, eram respetivamente 1% e 1,2% (Liu et al., 2018). Este estudo foi também fundamentado pela investigação conduzida na Grã-Bretanha por Brose et al (2018) da qual resultou um valor de 6,2% para indivíduos interessados em consumir tabaco aquecido, que já utilizavam “E-Cigs”, comparável ao valor de 0,3% para os interessados mas que nunca utilizaram “E-Cigs” (Brose et al., 2018). Observa-se igualmente nos Estados Unidos e Coreia que a população com maior conhecimento acerca dos dispositivos de tabaco aquecido são fumadores recorrentes de “E-Cigs” (Kim et al., 2018; Nyman et al., 2018). Ao revermos a subida consistente que os cigarros eletrónicos sofreram no mercado, é expectável que haja um igual ou ainda maior crescimento e desenvolvimento do tabaco aquecido (Tabuchi et al., 2018).

Na generalidade o tabaco aquecido é considerado por 90% dos seus consumidores como um produto semelhante e que satisfaz a um nível equivalente ao de um cigarro sugerindo que estes podem realmente ser adotados como um substituto aos cigarros convencionais para aqueles que desejam cessar o hábito (Brose et al., 2021). Este crescimento é visível à volta de todo o mundo o que levanta problemáticas caso o seu rápido crescimento caminhe em direção a uma adversidade para a saúde populacional (Tabuchi et al., 2018).

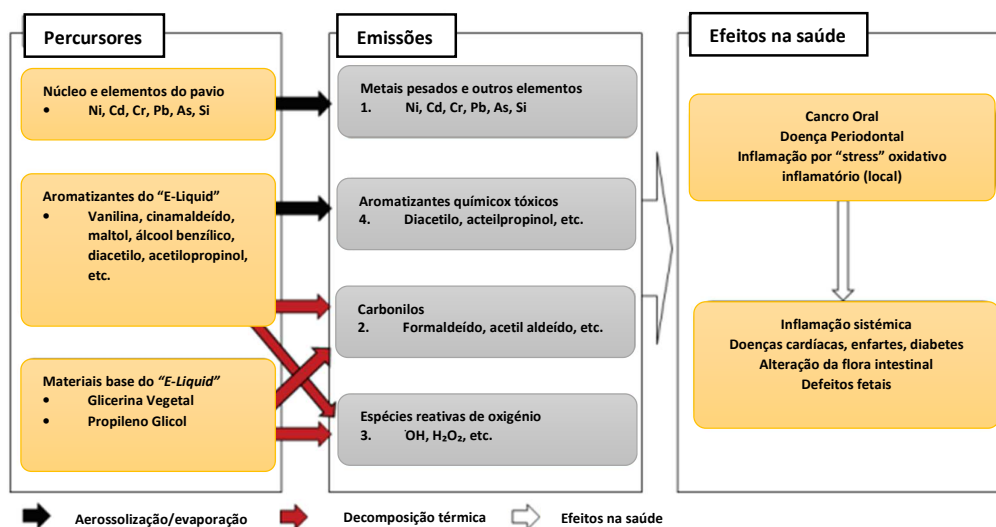
A introdução destas novas alternativas para consumo de nicotina afeta enormes partes da sociedade e é necessário fazer-se o balanço se contribuirá de forma positiva ou negativa na saúde. É necessário perceber se pessoas que fumam regularmente, alternam totalmente para estes produtos, se pessoas que deixaram de fumar recomeçam o hábito devido a estes novos produtos, se pessoas que nunca iriam fumar passam a aceitar fumar devido aos novos dispositivos, ou ainda se estes novos produtos não serão apenas mais um hábito nocivo para adicionar aos hábitos prévios dos usuários (Dunbar et al., 2020). Compreender e estudar estes fatores é de enorme importância para se estabelecer uma

conclusão relativamente à segurança destas inovações para a saúde (Brose et al., 2021) e da efetividade do seu propósito (cessar o tabagismo) (Lee et al., 2020).

1.7 Compostos químicos presentes no aerossol

1.7.1 Composição química dos cigarros eletrônicos

Vários estudos comprovam a deteção de compostos tóxicos presentes no aerossol dos “*E-Cigs*” tais como: carbonilos, metais pesados, aromatizantes químicos e espécies de oxigénio reativo, compostos estes que têm uma influência nociva para a saúde oral. Substâncias como o diacetilo podem ser encontrados no conteúdo dos “*E-Liquids*” enquanto as espécies reativas de oxigénio, carbonilos e metais pesados provêm da geração do aerossol (Quadro 1) (Ebersole et al., 2020).



Quadro 1: Processamentos dentro de um cigarro eletrônico, que potencialmente contribuem para efeitos adversos na saúde oral. Retirado e adaptado de (Ebersole et al., 2020)

Para se produzir o aerossol durante o ato de inalação, o “*E-Liquid*” é aquecido a temperaturas que variam entre os 100-300°C consoante o tipo de dispositivo e da potência de aquecimento. Quanto maior a temperatura maior é a incorporação de metais (Ex. chumbo, níquel, crómio e cádmio) provenientes do núcleo para o E-liquid (Olmedo et al., 2018)f. Além disso algumas impurezas que possam estar presentes no E-Liquid e a

própria decomposição do material constituinte do pavio conduzem à detecção de elementos tóxicos como a sílica e o arsénio no E-Liquid, que são posteriormente libertados no aerossol produzido (Gaur & Agnihotri, 2019). Dispositivos com uma maior potência e o uso/envelhecimento dos componentes relacionados com o aquecimento podem aumentar a difusão de metais tóxicos (Zhao et al., 2019).

Na tabela 1 podemos observar as concentrações médias ou intervalos de concentração média de nicotina presente no aerossol de vários tipos de “*E-Cigs*” (Szparaga et al., 2021).

Table 2. The average concentration of nicotine in a vapor e-cigarette aerosol

[illegible]

Tabela 1: Concentração média de nicotina presente no aerossol de diferentes tipos de cigarros eletrônicos. Retirado e adaptado de (Szparaga et al., 2021)

Apresenta valores de 12-18 mg/ml (Goniewicz et al., 2013; Adamson et al., 2016; Flora et al., 2016; Margham et al., 2016; Kosmider et al., 2018; Son et al., 2018), ou de 1.9-19 mg por cartucho (Goniewicz et al., 2013). Nestes estudos foram avaliados vários volumes de inalações de forma a criar um padrão para os resultados e a concentração de nicotina do aerossol foi convertida em mg/L. Os resultados apuraram concentrações de 0.02 (Goniewicz et al. 2013) até 2.62 (Son et al. 2018) mg/L. As maiores divergências nas concentrações de nicotina (0.02-0.73 mg/L) foi conseguida ao testarem 16 modelos diferentes de “*E-Cigs*” nos quais foram experimentados diferentes cartuchos contendo entre 1.6-19 mg/cartucho de nicotina (Szparaga et al., 2021). De todos os cartuchos analisados, 8 demonstraram atingir a concentração máxima de nicotina apenas quando chegavam a cerca de 150 inalações, enquanto nos restantes a concentração aumentava proporcionalmente com o aumento do número de inalações (Szparaga et al., 2021). Kosmider et al. (2018) relataram num estudo que ocorre uma alteração significativa da

concentração de nicotina no aerossol consoante a potência do dispositivo utilizado. Quanto maior a potência maior a concentração de nicotina gerada, e vice-versa. Quanto às proporções de glicerina vegetal e propileno glicol presentes nos “*E-Liquids*”, apesar de estas variarem bastante entre os vários tipos de “*E-Liquids*”, ao serem vaporizados, a concentração de nicotina do aerossol não é alterada significativamente (Kosmider et al. 2018).

Ao longo dos anos, estudos têm anunciado que altas concentrações de carbonilos no aerossol não ocorrem aquando do uso correto do “*E-Cig*”, mas sim nos chamados “*dry-puffs*” (inalações secas) (Farsalinos et al., 2015). Os “*dry-puffs*” é uma situação que os utilizadores tendem a evitar e ocorre quando a quantidade de “*E-Liquid*” remanescente no pavio não é suficiente para uma utilização correta, causando o seu sobreaquecimento, que resulta num aumento da formação de carbonilos (Farsalinos et al., 2015). No entanto, mais recentemente, Samburova et al. (2018) comprovaram, num estudo piloto, a presença de níveis elevados de carbonilos tóxicos no aerossol durante um uso normal do “*E-Cig*” (Samburova et al., 2018). O aumento da potência é responsável também por uma decomposição térmica mais acentuada da glicerina vegetal e do propileno glicol, e dos aromatizantes químicos, o que conduz à libertação de uma maior quantidade de carbonilos (Gillman et al., 2016), sendo que a grande maioria dos componentes carbonilos provêm da degradação dos aromatizantes (Qu et al., 2018). Intimamente ligado à potência existe a área de superfície do núcleo que tem influência direta na produção de carbonilos, ou seja, quanto maior a área de contacto com o “*E-Liquid*” menor será a libertação de carbonilos por unidade de potência (Talih et al., 2017). A composição dos “*E-Liquids*” varia bastante no que toca às proporções de glicerina vegetal e propileno glicol, Kosmider et al. (2014) relataram num estudo que, a uma potência igual, soluções com maior percentagem de propileno glicol originam mais carbonilos do que as maioritariamente compostas por glicerina vegetal (Kosmider et al., 2014). Saliba et al. (2018) constatarem também que o tipo de ligas metálicas usadas nos constituintes do dispositivo vai influenciar na concentração de carbonilos presentes no aerossol. Isto porque cada liga metálica possui diferentes taxas de decomposição térmica do “*E-Liquid*” (Saliba et al., 2018).

Similarmente à emissão de carbonilos, a potência dos dispositivos interfere na libertação de espécies reativas de oxigénio, quanto maior a potência maior a concentração de radicais hidroxilo. Os radicais hidroxilo representam a espécie reativa de oxigénio mais

destrutiva, responsável por alterações/destruição de proteínas, DNA e lípidos (Bishop et al., 2019). Bitzer et al. (2018) afirmam que a aparição das espécies reativas de oxigénio no aerossol está também interligada especialmente com o tipo de aromatizante presente no “*E-Liquid*” (Bitzer et al., 2018), sabores como “leite, manteiga, frutas e guloseimas” possuem aromatizantes conhecidos pela presença de diacetilo e acetilopropinol que causam “*pop-corn lung disease*” um género de bronquiolite associada à irritação devido a aromatizantes tóxicos (Allen et al., 2016). Chocolate, doces e sabores de canela demonstram causar inflamação, stress oxidativo e citotoxicidade em vários estudos *in-vitro* (Hua et al., 2019; Sherwood & Boitano, 2016; Lerner et al., 2015). Son et al. (2019) comunicaram que “*E-liquids*” com maior componente de glicerina vegetal resultam na libertação de maiores quantidades de radicais hidroxilos (Son et al., 2015). Existe alguma dificuldade em realizar estes estudos toxicológicos *in-vitro* devido à grande volatilidade e natureza do aerossol e ainda à enorme variedade de dispositivos e líquidos (Ebersole et al., 2020).

1.7.2 Composição química do tabaco aquecido (“IQOS”)

O tabaco aquecido aparece no mercado apresentado, pelas companhias do tabaco, como contendo cerca de 90-95% níveis mais baixos de substâncias nocivas no aerossol inalado (Mallock et al., 2019; Mitova et al., 2016; Jaccard et al., 2017). Declarações estas que foram parcialmente comprovadas por estudos independentes à indústria. Li et al. (2018) corroboram num estudo comparativo do “*IQOS*” com o cigarro convencional que o novo dispositivo emite uma concentração 90% menor de componentes nocivos e potencialmente nocivos exceto para os carbonilos, amónia e nitrosaminas, substâncias que apresentaram uma redução em apenas cerca de 50-80% (Li et al., 2019). Ruprecht et al. (2017) afirmaram não existirem emissões de metais pesados em contraste com os “*E-Cigs*” (Ruprecht et al., 2017), mas que outras substâncias tóxicas ainda se encontram presentes (Jaccard et al., 2017). Farsalinos et al. (2018) relataram menores níveis de carbonilos no “*IQOS*” quando comparado com o cigarro convencional, no entanto, maiores quando comparados com o “*E-Cig*” (Farsalinos et al., 2018). Níveis substancialmente mais baixos de aldeídos (aproximadamente 80-95%) e compostos voláteis (aproximadamente 97-99%), no “*IQOS*”, foram observados por Mallock et al. (2018) quando comparados com o cigarro convencional (Mallock et al., 2018). Pacitto et

al. (2018) demonstraram também menor concentração de partículas voláteis e não voláteis na grande massa do aerossol do “IQOS” (Pacitto et al., 2018).

É importante referir que em todas as confrontações, presentes nos estudos, foram utilizados o sistema “IQOS” e um cigarro convencional chamado de “3R4F”, como referências (Uguna & Snape, 2022).

2. Doença Periodontal (“E-Cig” comparado com o tabaco convencional)

Jeong et al. (2019) conduziram um estudo, com o objetivo de analisar a prevalência de periodontite em fumadores convencionais e utilizadores do “E-Cig”, comparativamente a não fumadores. O estudo dividiu os participantes em quatro grupos: fumadores de tabaco convencionais, fumadores de cigarro eletrónico, ex-fumadores e não-fumadores. Chegaram à conclusão de que a periodontite era mais predominante nos dois grupos de fumadores, especialmente os fumadores convencionais (Jeong et al., 2020). O hábito tabágico conduz ao aumento de bactérias gram-negativas na cavidade oral, que por sua vez levam ao aumento da deposição de tártaro e ao aparecimento da gengivite (Jung et al., 2013). A gengivite é uma fase inicial da doença periodontal, e quando existe suscetibilidade, pode dar origem à periodontite, podemos portanto afirmar, que a exposição da cavidade oral ao fumo ou aerossol contendo nicotina, resulta num fator de risco para a periodontite (Jung et al., 2013).

BinSahbaib et al. (2019) procederam a uma investigação para estudar os parâmetros clínicos do periodonto, e também, do perfil das citocinas presentes no fluido crevicular gengival, entre indivíduos fumadores, utilizadores do “E-Cig” e nunca fumadores (grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respetivamente). Neste estudo foram observados os seguintes parâmetros: Índice de placa bacteriana, profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem, perda de inserção óssea clínica, perda óssea marginal radiográfica, número de dentes ausentes, volume de fluido crevicular gengival e concentração de citocinas mediadoras da inflamação (BinShabaib et al., 2019).

Os resultados obtidos demonstraram que os valores do índice de placa bacteriana, da profundidade de sondagem e da perda de inserção óssea clínica eram significativamente mais altos para os indivíduos incluídos no grupo 1 em relação aos outros dois grupos. O grupo 1 obteve também os valores mais elevados para a perda óssea marginal radiográfica, especialmente nas superfícies distais e mesiais, de molares e pré-molares. Em relação aos valores de hemorragia à sondagem, estes apresentaram-se, em contraste, mais elevados no grupo 3 (BinShabaib et al., 2019).

Entre o grupo 2 e o grupo 3 não houve uma grande diferença estatística nestes parâmetros estudados, à exceção do índice de placa bacteriana e especialmente, da hemorragia à sondagem. Estes valores podem ser observados na tabela 2 (BinShabaib et al., 2019).

Parâmetros	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Number of subjects	46	44	45
<i>Pull-mouth clinical parameters</i>			
Mean PI in percentage (range)	42.1% (40.3%–46.3%)	33.4% (29.6%–39.7%)	18.2% (23.5%–34.3%)
Mean BOP in percentage (range)	10.6% (15.5 / 22.4%)	12.2% (14.4% – 20.5%)	28.4% (26.3%–33.4%)
Mean PD in millimetres (range)	5.3 mm (4.4 mm – 6.3 mm)	2.5 mm (2.2 mm – 3.4 mm)	1.6 mm (1.2 mm – 2.2 mm)
Mean clinical AL in millimetres (range)	2.8 mm (1.8 mm – 3.1 mm)	1.7 mm (0.5–1.4 mm)	0.6 mm (0.5 – 1.2 mm)
Mean number of missing teeth (range)	4.4 teeth (3–5 teeth)	3.6 teeth (3–5 teeth)	2.8 teeth (0–4 teeth)
<i>Radiographic parameters</i>			
Mean mesial MBL on premolars and molars in millimetres (range)	3.1 mm (2.7 mm–3.6 mm)	1.3 mm (0.8 mm–2.2 mm)	0.6 mm (0.4 mm–1.3 mm)
Mean distal MBL on premolars and molars in mm (range)	3.3 mm (2.5 mm–3.6 mm)	1.4 mm (0.7–2 mm)	0.6 mm (0.3– 1.2 mm)
Total mean MBL on premolars and molars in mm (range)	3.2 mm (3 mm–4 mm)	1.4 mm (0.7 mm–2.2 mm)	0.6 mm (0.3 mm–1.3 mm)

Grupo 1: Fumadores convencionais, Grupo 2: Fumadores de “E-Cig”, Grupo 3: Nunca fumadores, PI: Índice de placa bacteriana, BOP: Hemorragia à sondagem, PD: Profundidade de sondagem, AL: Perda óssea

Tabela 2: Parâmetros periodontais clínicos e radiográficos. Retirado e adaptado de: (BinShabaib et al., 2019)

Relativamente ao fluido crevicular gengival, este demonstrou estar presente em quantidades bastantes maiores no grupo 1 comparativamente aos outros dois grupos e também com um grande aumento da concentração das seguintes citocinas mediadoras de inflamação: IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α e MMP-8 (tabela 3).

Parâmetros	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Number of subjects	46	44	45
GCF Volume (μ l)	1.3 $\pm$ 0.3 ^a	0.6 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.1
IL-1 β (pg/ml)	139.2 $\pm$ 25.7 ^a	69.5 $\pm$ 14.5	33.3 $\pm$ 11.4
IL-6 (pg/ml)	26.6 $\pm$ 8.2 ^a	7.4 $\pm$ 3.6	3.5 $\pm$ 1.3
IFN- γ (pg/ml)	5.2 $\pm$ 2.5 ^a	1.4 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.2
TNF- α (pg/ml)	108.8 $\pm$ 26.4 ^a	38.2 $\pm$ 14.2	10.6 $\pm$ 9.2
MMP-8 (pg/ml)	2053.6 $\pm$ 247.1 ^a	967.4 $\pm$ 108.7	767.4 $\pm$ 113.2

Grupo 1: Fumadores convencionais, Grupo 2: Fumadores de “E-Cig”, Grupo 3: Nunca fumadores, IL: Interleucina, IFN: Interferão, TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa, MMP: Metaloproteinases da matriz

Tabela 3: Volume e perfil das citocinas do fluido gengival crevicular. Retirado e adaptado de: (BinShabaib et al., 2019)

Nas amostras recolhidas do fluido crevicular gengival de indivíduos entre o grupo 2 e 3 não existiram diferenças significativas (BinShabaib et al., 2019).

Este estudo não relatou grandes diferenças entre não fumadores e usuários do “*E-Cig*” o que pode ter sido devido ao facto de os indivíduos do grupo 2 apresentarem um tempo de consumo de cigarro eletrónico curto (aproximadamente 4 anos). Os autores propuseram a hipótese de que numa situação a longo prazo (mais de 10 anos), as condições periodontais e a concentração de citocinas pró-inflamatórias seriam bastante mais graves (BinShabaib et al., 2019). Além disto, em relação ao género, também não houve alterações significativas para todos os parâmetros estudados (BinShabaib et al., 2019).

Estes resultados levam a concluir que clinicamente e radiograficamente os indivíduos fumadores (grupo 1) e usuários do “*E-Cig*” (grupo 2) possuem uma maior taxa de inflamação periodontal quando comparados a indivíduos não fumadores (grupo 3) (BinShabaib et al., 2019). O “*stress*” oxidativo causado pelo fumo e este aumento na mediação da inflamação, se não forem tomados em atenção, podem conduzir a consequências no periodonto, nomeadamente a periodontite (Colombo et al., 2012). A diminuição da hemorragia à sondagem em ambos grupos fumadores deve-se à vasoconstrição causada pela nicotina, que pode causar um aumento da pressão arterial, e por sua vez, causar o aumento da produção do fluido crevicular gengival, daí o aumento do seu volume nos indivíduos fumadores (Üstün & Ö. Alptekin, 2007).

D’Ambrosio et al. (2022), elaboraram também uma revisão sistemática, com o intuito de analisar o estado periodontal e peri-implantar da cavidade oral de usuários destas novas tecnologias em relação a fumadores convencionais. Na grande maioria das investigações, contidas neste estudo, foram analisados os mesmos parâmetros referidos anteriormente, já que estes estão intimamente associados à doença periodontal (D’Ambrosio et al., 2022). Em seguida, relatam-se os resultados obtidos por esses estudos consoante os parâmetros estudados:

2.1 Índice de placa bacteriana

Al-Aali et al. (2018), Sinha et al. (2022) e Karaaslan et al (2020) chegaram, também à conclusão de que não existe diferença estatística, em relação ao índice de placa bacteriana, entre não fumadores e fumadores de cigarro eletrónico (Al-Aali et al., 2018; Sinha et al., 2020; Karaaslan et al., 2020). Igualmente Al-Hamoudi et al (2020) não encontraram

diferenças significativas no índice de placa, no entanto, após tratamento e seguimento, 3 meses depois, notaram uma grande diminuição no índice de placa de não fumadores comparado com os fumadores de “*E-Cig*” (Al-Hamoudi et al., 2020). ArRejaie et al. (2018) também não encontraram diferenças estatísticas no índice de placa bacteriana a volta de implantes entre fumadores de cigarro eletrônico e não fumadores (ArRejaie et al., 2019).

2.2 Profundidade de sondagem

Relativamente à profundidade de sondagem vários estudos afirmaram também ser mais elevada em fumadores convencionais e de cigarros eletrônicos quando comparada a não fumadores (D’Ambrosio et al., 2022), sendo que os “*E-Cigs*” demonstraram menos sinais de inflamação e perturbação dos tecidos periodontais e peri-implantares, comparado com o cigarro convencional (Vohra et al., 2020). AlQahtani et al. (2018) relataram valores significativamente mais baixos para a profundidade de sondagem em fumadores de “*E-Cig*”, comparado aos do cigarro convencional (AlQahtani et al., 2018), corroborando a hipótese de que o fumo do cigarro convencional é responsável pela destruição do periodonto, e é um precursor da morte celular. Além disso, favorece a produção de metaloproteínases da matriz envolvidas no processo inflamatório (Vohra et al., 2020). Al Hamoudi et al. (2020) referem não existir uma alteração muito significativa na profundidade de sondagem de fumadores de cigarro eletrônico e não fumadores. No entanto, após ser realizado o tratamento periodontal não-cirúrgico, foi notada uma grande diminuição na profundidade de sondagem nos indivíduos não fumadores, o que não aconteceu nos indivíduos fumadores de “*E-Cig*”. A redução nas profundidades de sondagem dos grupos não fumadores indica que estes tiveram um bom resultado após tratamento, ao contrário dos fumadores de “*E-Cig*”, que continuaram com valores muito semelhantes após o tratamento, suspeitando-se assim de uma resposta insatisfatória ao tratamento periodontal, aquando do uso de cigarro eletrônico (Al-Hamoudi et al., 2020).

2.3 Hemorragia à sondagem

D'Ambrosio et al. (2022) afirmam existirem vários estudos a comprovar a mesma conclusão em relação à hemorragia à sondagem, que apresentou, em todos os estudos, valores mais elevados em não fumadores comparado com fumadores convencionais e fumadores de cigarro eletrónico (D'Ambrosio et al., 2022). Estes resultados comprovam assim a vasoconstrição nos tecidos periodontais causada pela nicotina presente no aerossol dos “*E-Cigs*”, que embora diminuída, é equiparável àquela que ocorre devido ao fumo de cigarro convencional (Dietrich et al., 2004).

2.4 Perda de inserção clínica

A perda do nível de inserção clínica é um dos parâmetros fundamentais para diagnóstico da saúde/doenças periodontal (Bergström, 2004). Fangxi Xu et al. (2021) Mokeem et al. (2018) e Ibraheem et al. (2020) confirmaram também que os grupos de fumadores convencionais eram os que apresentavam os maiores valores para a perda de inserção clínica (Xu et al., 2021; Mokeem et al., 2018); Ibraheem et al., 2020). Afirmaram do mesmo modo não existirem diferenças significativas na perda de inserção clínica dos fumadores de cigarro eletrónico comparativamente a não fumadores (Mokeem et al., 2018; Ibraheem et al., 2020).

2.5 Perda óssea marginal radiográfica e dentes ausentes

Os valores para a perda óssea marginal radiográfica apresentaram-se constantemente mais elevados para os fumadores de cigarro convencional, comparado aos não fumadores (D'Ambrosio et al., 2022). Javed et al. (2017) e Vohra et al (2020) não encontraram alterações significativas na perda óssea marginal radiográfica entre os 3 grupos (fumadores convencionais, fumadores de “*E-Cig*” e não fumadores), apesar de que Javed et al. (2017) relataram que este valor era geralmente mais alto para indivíduos acima dos 65 anos, comparado com indivíduos mais jovens (45 anos), independentemente de serem ou não fumadores (Javed et al., 2017; Vohra et al., 2020). O estudo de Aldakeel et al

(2020) vai também de encontro à mesma conclusão, revelando, no entanto, que a perda óssea marginal radiográfica era quase sempre mais elevada em indivíduos com periodontite, comparado a indivíduos sem periodontite, independentemente de, o hábito tabágico estar presente ou não, um resultado que já era expectável (Aldakheel et al., 2020). Al Hamoudi et al. (2020) afirmaram também não existirem diferenças significativas entre não fumadores e fumadores de “*E-Cig*”, na perda óssea marginal radiográfica, nem antes, nem depois de tratamento periodontal (Al-Hamoudi et al., 2020).

Na maioria dos estudos não foram relatadas diferenças significativas em relação à ausência de dentes entre os 3 grupos estudados (fumadores convencionais, fumadores de “*E-Cig*” e não fumadores (D’Ambrosio et al., 2022).

2.6 Volume de fluido crevicular gengival e peri-implantar

O volume de fluido crevicular gengival e peri-implantar apresentou-se, na generalidade, em quantidades maiores nos fumadores de cigarros convencionais, comparado com fumadores de cigarro eletrónico e não fumadores (AlQahtani et al., 2018; ArRejaie et al., 2019; Alqahtani et al., 2019; Deeb et al., 2020). Apesar de ser notada uma menor quantidade de fluido gengival crevicular, para o grupo de fumadores de cigarro eletrónico, continua mais elevado do que os grupos de não fumadores (Karaaslan et al., 2020; Al-Aali et al., 2018).

Estudos *in-vitro* mostraram que a exposição dos tecidos à nicotina diminui o desenvolvimento dos fibroblastos do ligamento periodontal e modifica a expressão de citocinas inflamatórias destrutivas do periodonto, no fluido crevicular gengival (Alpar et al., 1998). A concentração de nicotina nos cigarros eletrónicos é mais baixa do que no cigarro convencional, o que sugere uma destruição do periodonto a um nível bastante mais gradual, no entanto, os autores dão ênfase que esta não é uma alternativa completamente segura em relação ao tabaco convencional (BinShabaib et al., 2019).

2.7 Citocinas mediadoras da inflamação do fluido crevicular gengival e peri-implantar

Muitos autores analisaram a presença de biomarcadores presentes no fluido crevicular gengival e peri-implantar, em particular a interleucina IL-1 β e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Estes biomarcadores são fatores a ser considerados de forma a obter-se diagnósticos e prognósticos, para doenças periodontais e peri-implantares (D'Ambrosio et al., 2022).

Citocinas pró-inflamatórias, secretadas pelos macrófagos, como as TNF- α , IL-6 e IL-1 β (Knight et al., 2016; (Rakic et al., 2014), podem potencialmente promover a inflamação e destruição dos tecidos periodontais e peri-implantares (AlQahtani et al., 2018; ArRejaie et al., 2019; Alqahtani et al., 2019), pois estimulam os osteoclastos, que quando ativos, estabelecem a reabsorção óssea e conduzem à apoptose dos fibroblastos do ligamento periodontal (Petković et al., 2010; Graves et al., 2011). Estas citocinas foram encontradas em maiores quantidades na saliva e fluido crevicular gengival, nos fumadores de cigarros convencionais e de cigarros eletrônicos, comparado com não fumadores (D'Ambrosio et al., 2022).

Al-Hamoudi et al. (2020) descobriram que após ser realizado tratamento periodontal mecânico, existiam maiores níveis de IL-4, IL-10, IL-11 e IL-13 em pacientes com periodontite e fumadores “E-Cig” comparado com indivíduos com periodontite e não fumadores, comprometendo os resultados do tratamento periodontal (Al-Hamoudi et al., 2020). Em concordância, Mokeem et al. (2018) reportaram também valores de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , bastante mais elevados para os fumadores convencionais, comparado aos fumadores de cigarro eletrônico e não fumadores, no entanto, não relataram nenhuma diferença significativa entre fumadores de “E-Cig” e não fumadores, possivelmente pela curta história tabágica que os utilizadores do cigarro eletrônico tinham (Mokeem et al., 2018).

No estudo conduzido por ArRejaie et al. (2018) chegaram à mesma conclusão acerca da IL-1b, que se apresentava mais elevada nos fumadores convencionais, comparado aos fumadores de “E-Cig” e não fumadores, porém encontraram valores mais elevados para os fumadores de “E-Cig” em relação aos não fumadores (Mokeem et al., 2018).

Al Quatani et al. (2018) encontraram valores de IL-1b, IL-6 e TNF-a, identicamente altos para fumadores convencionais e de cigarro eletrônico, comparativamente aos não fumadores (AlQahtani et al., 2018).

No que se refere a biomarcadores, o RANKL, RANK e a OPG, são utilizados para o estudo do metabolismo ósseo, e a sua função maioritária consiste na regulação da atividade dos osteoclastos (D’Ambrosio et al., 2022). No estudo conduzido por Ibraheem et al. (2020) demonstraram, em concordância, valores mais elevados destes biomarcadores, em fumadores convencionais e fumadores de cigarro eletrônico, comparado a não fumadores (Ibraheem et al., 2020).

Tanto o cigarro convencional, como o cigarro eletrônico manifestaram efeitos adversos nos marcadores de “*stress*” oxidativo e citocinas inflamatórias. Isto é comprovado pelos níveis elevados de glutathione peroxidase, no grupo de não fumadores, em contraste, com o seu baixo nível, nos dois grupos fumadores (Karaaslan et al., 2020). A glutathione peroxidase protege os tecidos do “*stress*” oxidativo, e é também encontrada em indivíduos com periodontite. Os valores baixos deste biomarcador levam a concluir que existe um comprometimento das respostas imunitárias, relacionadas com a periodontite, em indivíduos fumadores (Karaaslan et al., 2020). Não houve uma diferença significativa, nos seus valores, entre cigarro convencional e o “*E-Cig*”, concluindo-se o risco também para os fumadores de cigarros eletrónicos (Karaaslan et al., 2020). Além disto, a nicotina promove a acumulação de produtos finais da glicação avançada juntamente com os seus recetores, nos tecidos periodontais e peri-implantares, que são conhecidos por conduzirem à formação de espécies reativas de oxigénio, responsáveis pelo “*stress*” oxidativo e alterações metabólicas (Pagano et al., 2021).

As MMP-8 e MMP-9, que são metaloproteínases da matriz, ativadas especificamente pelas espécies reativas de oxigénio, foram encontradas em quantidades maiores nos fumadores convencionais e fumadores de “*E-Cig*”, comparado com não fumadores. Comprovando assim, mais uma vez, o papel que a nicotina desempenha na destruição dos tecidos periodontais e peri-implantares (D’Ambrosio et al., 2022). A nicotina deixa também um metabolito remanescente, na saliva e fluido crevicular gengival, chamado cotinina, que como expetável apresenta-se em quantidades bastante mais elevadas nos fumadores de qualquer tipo de meio distribuidor de nicotina comparado a não fumadores (Alqahtani et al., 2019). No entanto Fangxi Xu et al. (2021) relataram que os seus valores

eram significativamente mais baixos para fumadores de “*E-Cig*”, comparado com fumadores convencionais (Xu et al., 2021).

De acordo com D’Ambrosio et al., (2022) são necessários mais estudos para se compreender realmente o impacto que os cigarros eletrônicos têm nos tecidos periodontais e peri-implantares, (D’Ambrosio et al., 2022).

3. Doença Periodontal (“IQOS” comparado com o tabaco convencional)

Yoshioka T, Tabuchi T (2021) conduziram uma investigação para avaliar a prevalência de doença periodontal em fumadores de tabaco aquecido (“IQOS”), comparativamente a não fumadores e fumadores convencionais. No estudo foram envolvidos 10.439 participantes dos quais 2.790 eram fumadores, e nestes, foi feita a divisão em: fumadores convencionais (1.304), fumadores de “IQOS” (437), fumadores combinados (uso combinado dos dois tipos de produtos) (1.094) e não fumadores (Yoshioka & Tabuchi, 2021). Dos 10.439 sujeitos envolvidos, 12,3% (1.279) apresentavam periodontite sendo que o grupo de fumadores combinados foi o que apresentou a maior prevalência de periodontite, com o valor de 19,4% (204/1.049). O grupo de fumadores de “IQOS” foi o que apresentou a menor taxa para a periodontite, com um valor de 15,1% (66/437), no entanto, curiosamente esta não apresentou diferenças estatisticamente significativas em comparação com a taxa dos fumadores convencionais, cujo resultado foi 15,3% (200/1.304). Em oposição, o grupo de não fumadores exprimiu um valor de apenas 8,3% (463/5.796) para a prevalência da periodontite (Yoshioka & Tabuchi, 2021), tal como pode ser observado através da tabela 4.

	Nunca fumadores		Ex-fumadores		Fumadores						Total	
					N = 2,790							
					Cigarros convencionais		Tabaco aquecido		Uso combinado dos dois			
	N = 5,796		N = 1,853		N = 1,304		N = 437		N = 1,049		N = 10,439	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Idade (anos)												
18–24	1,602	27.6	62	3.3	74	5.7	60	13.7	114	10.9	1,912	18.3
25–34	879	15.2	77	4.2	58	4.5	43	9.8	48	4.6	1,105	10.6
35–44	925	16.0	307	16.6	235	18.0	97	22.2	233	22.2	1,797	17.2
45–54	897	15.5	443	23.9	385	29.5	116	26.6	295	28.1	2,136	20.5
55–64	822	14.2	501	27.0	367	28.1	93	21.3	245	23.3	2,028	19.4
65–74	671	11.7	463	25.0	185	14.2	28	6.4	114	10.9	1,461	14.0
Prevalência da periodontite												
Resultado Geral	463	8.0	346	18.7	200	15.3	66	15.1	204	19.4	1,279	12.3
Resultado em tratamento	192	3.3	172	9.3	92	7.1	32	7.3	88	8.4	576	5.5

Tabela 4: Prevalência da periodontite em 10.439 sujeitos fumadores e não fumadores. Retirado e adaptado de: (Yoshioka & Tabuchi, 2021)

Os resultados obtidos sugerem que o consumo de tabaco aquecido (“IQOS”) está, de facto, envolvido na prevalência da periodontite especialmente, quando comparado a indivíduos não-fumadores. Fumadores convencionais, fumadores combinados e ex-fumadores apresentaram uma associação com a periodontite ligeiramente mais elevada, no entanto, bastante semelhante aos fumadores de tabaco aquecido. Além disto, também foi estudada a prevalência da periodontite nos pacientes, após tratamento, que resultou numa redução geral da prevalência em todos os grupos, continuando a existir uma discrepância significativamente grande entre fumadores (3 grupos) e não-fumadores (Yoshioka & Tabuchi, 2021).

Adicionalmente às taxas de prevalência, existem inúmeros fatores, que contribuem para um efeito nocivo nos tecidos orais e periodonto, e vão potencialmente causar o aumento da prevalência da periodontite (St. Helen et al., 2018). A nicotina juntamente com o fumo do cigarro é responsável por causar perturbações no microbioma oral e inflamação periodontal (Hanioka et al., 2019), acelera também a diferenciação dos mioblastos orais resultando num cenário potencialmente nocivo para o periodonto, pois a cicatrização fica comprometida (Javed, Kellesarian, et al., 2017). Apesar do tabaco aquecido conter uma quantidade bastante menor de nicotina e outros químicos nocivos, em comparação ao cigarro convencional (St. Helen et al., 2018), a sua utilização recorrente pode conduzir à destruição do microbioma oral (Yoshioka & Tabuchi, 2021). Em adição, existe também a libertação de aldeídos provenientes do tabaco aquecido, que causam respostas imunitárias de reabsorção óssea e destruição da matriz periodontal (Javed, Kellesarian, et al., 2017). Os resultados concluem que a prevalência da periodontite é equiparável em todos os tipos de fumadores, estejam ou não em tratamento (Yoshioka & Tabuchi, 2021).

Zanetti et al. (2018) conduziram uma investigação *in vitro* para comparar os efeitos do aerossol proveniente do tabaco aquecido, comparativamente ao fumo do cigarro convencional, no epitélio da cavidade oral. Para este estudo foram utilizadas culturas de células de tecido epitelial gengival e oral, expostas aos dois tipos de aerossóis. De forma a estudar a toxicidade destes aerossóis, foram analisados vários parâmetros e comparados os resultados entre o fumo de cigarro convencional e o fumo do tabaco aquecido, em diferentes concentrações de exposição. (Zanetti et al., 2018).

Pagano et al. (2021) dirigiram também um estudo *in vitro*, com o objetivo de analisar os efeitos do “IQOS” em fibroblastos e queratinócitos, provenientes de culturas gengivais

humanas, de forma a estudar a sua viabilidade e ciclo celular, a morfologia, e a apoptose e migração celular. Este estudo foi realizado através da exposição de culturas de fibroblastos e queratinócitos, ao aerossol libertado pelo “IQOS”, em diferentes concentrações (Pagano et al., 2021). Apresentam-se em seguida os resultados destes estudos por parâmetros:

3.1 Citotoxicidade e alterações morfológicas

As culturas gengivais e orais expostas ao cigarro convencional demonstraram valores significativos para um aumento da toxicidade celular, em oposição ao tabaco aquecido, que, independentemente das concentrações, não surtiu qualquer efeito nos dois tipos de culturas (Zanetti et al., 2018).

A irritação tópica do epitélio promove adaptações morfológicas celulares (queratinização, metaplasias), enquanto um aumento da toxicidade, adjuvante a uma forte irritação, causa danos nos tecidos (Zanetti et al., 2018). Tanto as culturas gengivais, como as orais, manifestaram sinais de queratinização, quando expostas ao fumo do cigarro convencional, sendo esta mais marcada nas culturas gengivais. Além disso, apresentavam um aumento na descamação e descolamento, acima da camada basal celular. A camada basal ainda se encontrava unida, enquanto, as camadas superiores apresentavam um descolamento gradual, proporcional às concentrações de exposição (Zanetti et al., 2018).

Na investigação de Pagano et al. (2021), em todas as concentrações experimentadas, o “IQOS” aumentou a viabilidade dos fibroblastos gengivais em cerca de 30%, e aumentou a viabilidade dos queratinócitos em cerca de 60%. Quanto maior a concentração de exposição menor era a taxa de aumento de viabilidade. Os autores afirmaram que este aumento da viabilidade era devido a um estímulo na proliferação, causado pelo aerossol (Pagano et al., 2021).

Nas culturas de fibroblastos gengivais, a exposição ao extrato do “IQOS”, não causou alterações morfológicas significativas na superfície celular, e comparado com as células de controlo, também não exibiu qualquer sinal de perda de aderência ao substrato (Pagano et al., 2021).

Os queratinócitos tiveram uma proliferação maior aquando de concentrações mais baixas de exposição, e apresentaram ainda uma maior prevalência de filopódios e lamelipódios comparado com as células de controlo. Os filopódios e lamelipódios são projeções citoplasmáticas que participam e indiciam a existência de adesão e migração celular (Pagano et al., 2021).

3.2 Inflamação Celular

A inflamação é um processo crucial quando falamos da periodontite e saúde oral (Giannopoulou et al., (2003); Guentsch et al., (2008). Zanetti et al (2018) mediram a taxa da inflamação através do perfil da expressão genética de certos genes encarregues da mediação da inflamação, e dos valores de citocinas inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento secretados (Zanetti et al., 2018).

Relativamente à expressão genética, nas culturas expostas ao fumo de cigarro convencional, foi notado um aumento da expressão de todos os genes estudados, exceto do "CXCL14" que estava, reduzido em relação à normalidade. Nas culturas expostas ao fumo do tabaco aquecido, houve claramente um aumento da expressão de certos genes (nomeadamente o PTGS2 e MMP10), no entanto, este aumento foi significativamente menor em relação ao cigarro convencional (Zanetti et al., 2018).

As amostras gengivais e orais expostas ao fumo de cigarro demonstraram uma grande quantidade de mediadores inflamatórios, mais especificamente a MMP1, IL-1A e IL-1B. A MMP1 apresentou-se em grande quantidade em ambas as culturas, enquanto a IL-1A e a IL-1B foram encontradas maioritariamente nas culturas orais. Na exposição ao tabaco aquecido, as culturas revelaram uma expressão genética bastante reduzida dos mediadores inflamatórios, assim como, uma diminuição da quantidade de proteínas secretadas (Zanetti et al., 2018).

Os níveis de expressão do fator de crescimento transformante alfa (TGF- α) encontraram-se também, mais elevados nas culturas expostas ao cigarro convencional, e houve ainda um aumento da secreção de proteínas. Em oposição, as culturas expostas ao tabaco aquecido apresentaram valores significativamente mais baixos para a expressão do TGF- α , com uma secreção proteica praticamente nula. O fumo do tabaco aquecido, induziu, a

secreção do “CXCL10” e “CXCL8” nas culturas orais, em pequena quantidade, no entanto, os seus valores foram significativos (Zanetti et al., 2018).

Ainda em relação à expressão genética, ambas as culturas expostas ao fumo do cigarro convencional apresentaram uma diminuição na quantidade de miRNA presente, mas com grande aumento na sua expressão, mais especificamente do miR-132-3p e do miR-188-5p, envolvidos na regulação da resposta inflamatória através da modulação das vias de sinalização da IL-8 e IL-6. No tabaco aquecido não houve evidência de qualquer aumento da expressão genética ou alterações do miRNA (Zanetti et al., 2018).

Resumindo, estes resultados confirmam uma resposta inflamatória tecidular reduzida, aquando da exposição ao fumo de tabaco aquecido, comparado ao cigarro convencional (Zanetti et al., 2018).

3.3 “Stress” oxidativo e respostas do metabolismo xenobiótico

Existem vários estudos a comprovar que fumar induz “stress” oxidativo nas células epiteliais (D’Aiuto et al., 2010; Carnevali et al., 2003), e que, esta perturbação, é percussora de inúmeras patologias orais (Kumar et al., 2017; Kesarwala et al., 2016).

Zanetti et al. (2018) afirmaram que a exposição ao fumo de cigarro convencional conduziu a um aumento do “stress” oxidativo estatisticamente maior do que o tabaco aquecido, especialmente nas amostras orais comparado às gengivais. A resposta celular à exposição do fumo do tabaco aquecido, teve um aumento dose-dependente, ou seja, quanto maior as concentrações de exposição, maior o “stress” induzido. Nos cigarros convencionais o “stress” oxidativo apresentou níveis saturados, imediatamente à exposição do fumo, até quando testado nas concentrações mais baixas (Zanetti et al., 2018).

O metabolismo xenobiótico é responsável pela eliminação dos xenobióticos, e existem estudos *in vivo* e *in vitro*, que comprovam a interação do fumo do cigarro com este processo (Boyle et al., 2010; Schlage et al., 2014). Tal como foi observado no “stress” oxidativo, a regulação do metabolismo xenobiótico estava bastante mais aumentada para a exposição ao fumo de cigarro, comparado ao tabaco aquecido (Zanetti et al., 2018).

3.4 Integridade dos tecidos epiteliais

As células epiteliais formam uma barreira protetora que impede a passagem de bactérias, prevenindo assim o fator etiológico principal, que conduz à periodontite (Damek-Poprawa et al., 2013). As proteínas estruturais e adesivas são os biomarcadores para a integridade tecidual, diferenciação e comunicação no epitélio (Damek-Poprawa et al., 2013).

Zanetti et al. (2018), relataram que a transcrição genética envolvida na adesão celular estava gravemente afetada nas culturas expostas ao fumo do cigarro convencional, ocorrendo uma menor expressão proteica. Quanto aos genes associados às proteínas encarregues da junção celular, estes exibiram uma transcrição acima do normal. Nos genes associados à queratinização houve uma resposta mista, enquanto uns genes sofreram maiores níveis de transcrição, os outros apresentaram valores menores que a normalidade (Zanetti et al., 2018).

Do mesmo modo as culturas expostas ao tabaco aquecido sofreram alterações na integridade epitelial, no entanto, estas alterações foram significativamente menores, inclusive nas concentrações mais elevadas (Zanetti et al., 2018).

A e-caderina é uma molécula, cálcio-dependente, encarregue da adesão estrutural, atuando como um recetor nas áreas de junção celular. É responsável pela ligação célula com células e pela sinalização celular (Schlage et al., 2014). Nas culturas expostas ao cigarro convencional, tanto as gengivais como as orais, apresentaram concentrações com valores muito baixos desta molécula. Em contraste, as amostras expostas ao tabaco aquecido não apresentaram alterações significativas comparado com as amostras controlo (não-fumadores), que foram expostas apenas ao ar (Zanetti et al., 2018).

3.5 Apoptose celular

Zanetti et al. (2018) notaram um aumento significativo dos níveis de apoptose celular nas culturas expostas ao cigarro convencional. Quando comparado ao tabaco convencional, as culturas expostas ao fumo do tabaco aquecido, exibiram uma alteração bastante reduzida nestes parâmetros, até quando expostas a altas concentrações de aerossol. De

facto, as amostras expostas ao tabaco aquecido demonstravam uma morfologia muito semelhante às culturas de controlo (não-fumadores) (Zanetti et al., 2018).

No estudo de Pagano et al. (2021) também não foi detetada nenhuma diferença na apoptose celular de ambas as culturas, após 24h de exposição.

O gene p53 está associado à supressão tumoral e quando ocorrem alterações podem conduzir ao aparecimento do cancro oral (Agarwal et al., 2021). Houve um aumento da sua transcrição, cerca de 3 vezes maior, nas culturas de fibroblastos gengivais, comparado com as culturas de controlo (não-fumadores) (Pagano et al., 2021). Nas culturas de queratinócitos a transcrição do gene p53 encontrou-se reduzida para cerca de metade, em comparação com as culturas de controlo (não-fumadores) (Pagano et al., 2021).

A proteína p53 controla os sinais provenientes de uma ampla gama celular, induzindo respostas celulares adaptativas e protetoras, quando ocorrem estímulos de “stress”, mais especificamente danos causados no DNA. Exemplos deste “stress” celular são: a presença de oncogenes e/ou proteínas oncogénicas virais, abundância de citocinas e fatores de crescimento, danos oxidativos, e outros agentes que danificam o DNA, como a radiação e luz UV (Partridge et al., 2007). Esta proteína é, portanto, essencial para prevenir a proliferação inapropriada de células, induzir a interrupção do crescimento em diferentes pontos do ciclo celular, e manter a integridade do genoma após danos no DNA ou indução de apoptose. Uma expressão anormal do gene p53 é um fator preditor dos processos de transformação de certas displasias epiteliais em cancros (Partridge et al., 2007).

4. Conclusão

Os cigarros eletrônicos e sistemas de tabaco aquecido estão cada vez mais presente nos dias de hoje. Com o avançar da tecnologia, cada vez mais produtos/dispositivos aparecem para venda ao público, e existe um aumento crescente dos seus consumidores devido às estratégias de “marketing”, que anunciam uma redução nos efeitos nocivos para a saúde dos utilizadores, em relação ao típico cigarro convencional.

Análises químicas ao aerossol gerado pelos cigarros eletrônicos e pelo tabaco aquecido demonstram que, de facto, existe uma libertação reduzida de químicos tóxicos comparado com os cigarros convencionais. Esta redução deve-se maioritariamente ao facto de não existir combustão, no entanto, estes compostos tóxicos ainda não estão completamente ausentes, mantendo algumas propriedades nocivas em ambos os aerossóis. Na generalidade dos estudos incluídos, o aerossol proveniente dos cigarros eletrônicos apresenta uma redução dos compostos nocivos bastante maior do que o tabaco aquecido, contudo, a libertação de metais pesados, as elevadas concentrações disponíveis de nicotina, os produtos provenientes dos aromatizantes químicos e as nitrosaminas e carbonilos reativos libertados (que são altamente cancerígenos), geram uma grande preocupação, comparativamente ao tabaco aquecido, pois podem vir a ter um efeito bastante grave na saúde da cavidade oral. São, portanto, necessárias mais investigações, com estudos do topo da pirâmide de evidência científica, para se chegar a uma conclusão mais precisa e robusta em relação a este tópico.

Em relação à saúde oral propriamente dita, os resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os cigarros eletrônicos e o tabaco aquecido apresentam efeitos menores no que toca aos parâmetros clínicos inflamatórios do periodonto, quando comparado a cigarros convencionais, mas novamente, não estão totalmente livres de efeitos nocivos.

Na maioria destas investigações os parâmetros estudados demonstraram resultados muito semelhantes entre os cigarros eletrônicos e os não-fumadores. Em oposição, o tabaco aquecido apresentava, na generalidade, uma agravação dos parâmetros periodontais, em comparação com os não-fumadores. Apesar deste agravamento no tabaco aquecido, os seus resultados continuam menos marcantes que os fumadores convencionais.

Os estudos concluíram também que o prognóstico para tratamentos periodontais em pacientes fumadores de cigarros eletrônicos ou tabaco aquecido são bastante melhores do que nos fumadores de cigarros convencionais, no entanto, a maior taxa de sucesso, ao tratamento, prevalece nos não-fumadores.

Podemos considerar então que os cigarros eletrônicos talvez sejam a hipótese mais segura dos três meios de obtenção de nicotina, no entanto são necessários mais estudos para se concluir tal afirmação.

Podemos concluir através deste estudo de revisão que tanto os cigarros eletrônicos como o tabaco aquecido (“IQOS”), têm os seus benefícios, e uma redução na toxicidade do seu consumo, em relação ao tabaco convencional, para a cavidade oral, no entanto, continuam a ser alternativas que não são completamente seguras e das quais é necessário serem conduzidas mais investigações de forma a conseguirmos correlacionar o seu consumo e os seus efeitos negativos na saúde oral.

5. Referencias bibliográficas

- Adamson, J., Thorne, D., Zainuddin, B., Baxter, A., McAughey, J., & Gaça, M. (2016). Application of dosimetry tools for the assessment of e-cigarette aerosol and cigarette smoke generated on two different in vitro exposure systems. *Chemistry Central Journal*, 10(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0221-9>
- Adriaens, K., Gucht, D. V., & Baeyens, F. (2018). IQOSTM vs. e-Cigarette vs. Tobacco Cigarette: A Direct Comparison of Short-Term Effects after Overnight-Abstinence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12), 2902. <https://doi.org/10.3390/ijerph15122902>
- Agarwal, V. K., Sharma, R., Gahlot, G., & Arnav, A. (2021). Clinical and Histopathological Correlation of p16 and p53 Expression in Oral Cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 12(S1), 164–168. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01145-z>
- Al-Aali, K. A., Alrabiah, M., ArRejaie, A. S., Abduljabbar, T., Vohra, F., & Akram, Z. (2018). Peri-implant parameters, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta levels in vaping individuals. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(3), 410–415. <https://doi.org/10.1111/cid.12597>
- Aldakheel, F. M., Alduraywish, S. A., Jhugroo, P., Jhugroo, C., & Divakar, D. D. (2020). 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*, 117, 104793. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104793>
- Al-Hamoudi, N., Alsahhaf, A., Al Deeb, M., Alrabiah, M., Vohra, F., & Abduljabbar, T. (2020). 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 & Implant Science*, 50(2), 74. <https://doi.org/10.5051/jpis.2020.50.2.74>

- Allen, J. G., Flanigan, S. S., LeBlanc, M., Vallarino, J., MacNaughton, P., Stewart, J. H., & Christiani, D. C. (2016). Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environmental Health Perspectives*, 124(6), 733–739. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510185>
- Alpar, B., Leyhausen, G., Sapotnick, A., Günay, H., & Geurtsen, W. (1998). Nicotine-induced alterations in human primary periodontal ligament and gingiva fibroblast cultures. *Clinical Oral Investigations*, 2(1), 40–46. <https://doi.org/10.1007/s007840050042>
- Alqahtani, F., Alqahtani, M., Shafqat, S. S., Akram, Z., Al-Kheraif, A. A., & Javed, F. (2019). Efficacy of mechanical debridement with adjunctive probiotic therapy in the treatment of peri-implant mucositis in cigarette-smokers and never-smokers. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, cid.12795. <https://doi.org/10.1111/cid.12795>
- AlQahtani, M. A., Alayad, A. S., Alshihri, A., Correa, F. O. B., & Akram, Z. (2018). Clinical peri-implant parameters and inflammatory cytokine profile among smokers of cigarette, e-cigarette, and waterpipe. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(6), 1016–1021. <https://doi.org/10.1111/cid.12664>
- ArRejaie, A. S., Al-Aali, K. A., Alrabiah, M., Vohra, F., Mokeem, S. A., Basunbul, G., Alrahlah, A., & Abduljabbar, T. (2019). Proinflammatory cytokine levels and peri-implant parameters among cigarette smokers, individuals vaping electronic cigarettes, and non-smokers. *Journal of Periodontology*, 90(4), 367–374. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0045>
- Bergström, J. (2004). Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*, 92(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s10266-004-0043-4>
- BinShabaib, M., ALHarthi, S. S., Akram, Z., Khan, J., Rahman, I., Romanos, G. E., & Javed, F. (2019). Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers. *Archives of Oral Biology*, 102, 212–217. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.001>

- Bishop, E., Haswell, L., Adamson, J., Costigan, S., Thorne, D., & Gaca, M. (2019). An approach to testing undiluted e-cigarette aerosol in vitro using 3D reconstituted human airway epithelium. *Toxicology in Vitro*, 54, 391–401. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.01.010>
- Bitzer, Z. T., Goel, R., Reilly, S. M., Elias, R. J., Silakov, A., Foulds, J., Muscat, J., & Richie, J. P. (2018). Effect of flavoring chemicals on free radical formation in electronic cigarette aerosols. *Free Radical Biology and Medicine*, 120, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.020>
- Boyle, J. O., Gümüş, Z. H., Kacker, A., Choksi, V. L., Bocker, J. M., Zhou, X. K., Yantiss, R. K., Hughes, D. B., Du, B., Judson, B. L., Subbaramaiah, K., & Dannenberg, A. J. (2010). Effects of Cigarette Smoke on the Human Oral Mucosal Transcriptome. *Cancer Prevention Research*, 3(3), 266–278. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0192>
- Brose, L. S., McDermott, M. S., & McNeill, A. (2021). Heated Tobacco Products and Nicotine Pouches: A Survey of People with Experience of Smoking and/or Vaping in the UK. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(16), 8852. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168852>
- Brose, L. S., Simonavicius, E., & Cheeseman, H. (2018). Awareness and Use of «Heat-not-burn» Tobacco Products in Great Britain. *Tobacco Regulatory Science*, 4(2), 44–50. <https://doi.org/10.18001/TRS.4.2.4>
- Cahn, Z., & Siegel, M. (2011). Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: A step forward or a repeat of past mistakes? *Journal of Public Health Policy*, 32(1), 16–31. <https://doi.org/10.1057/jphp.2010.41>
- Carnevali, S., Petruzzelli, S., Longoni, B., Vanacore, R., Barale, R., Cipollini, M., Scatena, F., Paggiaro, P., Celi, A., & Giuntini, C. (2003). Cigarette smoke extract induces oxidative stress and apoptosis in human lung fibroblasts. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 284(6), L955–L963. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00466.2001>
- Chaffee, B. W., Couch, E. T., Vora, M. V., & Holliday, R. S. (2021). Oral and periodontal implications of tobacco and nicotine products. *Periodontology 2000*, 87(1), 241–253. <https://doi.org/10.1111/prd.12395>

- Chaffee, B. W., Urata, J., Couch, E. T., & Silverstein, S. (2020). Dental Professionals' Engagement in Tobacco, Electronic Cigarette, and Cannabis Patient Counseling. *JDR Clinical & Translational Research*, 5(2), 133–145. <https://doi.org/10.1177/2380084419861384>
- Colombo, G., Dalle-Donne, I., Orioli, M., Giustarini, D., Rossi, R., Clerici, M., Regazzoni, L., Aldini, G., Milzani, A., Butterfield, D. A., & Gagliano, N. (2012). Oxidative damage in human gingival fibroblasts exposed to cigarette smoke. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(9), 1584–1596. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.030>
- Cullen, K. A., Ambrose, B. K., Gentzke, A. S., Apelberg, B. J., Jamal, A., & King, B. A. (2018). *Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students—United States, 2011–2018. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(45), 1276–1277. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6745a5>
- D'Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Patel, K., Suvan, J., & Donos, N. (2010). Oxidative Stress, Systemic Inflammation, and Severe Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 89(11), 1241–1246. <https://doi.org/10.1177/0022034510375830>
- D'Ambrosio, F., Pisano, M., Amato, A., Iandolo, A., Caggiano, M., & Martina, S. (2022). Periodontal and Peri-Implant Health Status in Traditional vs. Heat-Not-Burn Tobacco and Electronic Cigarettes Smokers: A Systematic Review. *Dentistry Journal*, 10(6), 103. <https://doi.org/10.3390/dj10060103>
- Damek-Poprawa, M., Korostoff, J., Gill, R., & DiRienzo, J. M. (2013). Cell Junction Remodeling in Gingival Tissue Exposed to a Microbial Toxin. *Journal of Dental Research*, 92(6), 518–523. <https://doi.org/10.1177/0022034513486807>
- Deeb, M. A., Alsahhaf, A., mubaraki, S. A., Alhamoudi, N., Al-Aali, K. A., & Abduljabbar, T. (2020). Clinical and microbiological outcomes of photodynamic and systemic antimicrobial therapy in smokers with peri-implant inflammation. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 29, 101587. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101587>
- DeVito, E. E., & Krishnan-Sarin, S. (2018). E-cigarettes: Impact of E-Liquid Components and Device Characteristics on Nicotine Exposure. *Current*

- Neuropharmacology*, 16(4), 438–459.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666171016164430>
- Dietrich, T., Bernimoulin, J.-P., & Glynn, R. J. (2004). The Effect of Cigarette Smoking on Gingival Bleeding. *Journal of Periodontology*, 75(1), 16–22.
<https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.1.16>
- Dunbar, M. S., Seelam, R., Tucker, J. S., Rodriguez, A., Shih, R. A., & D’Amico, E. J. (2020). Correlates of Awareness and Use of Heated Tobacco Products in a Sample of US Young Adults in 2018–2019. *Nicotine & Tobacco Research*, 22(12), 2178–2187. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa007>
- Ebersole, J., Samburova, V., Son, Y., Cappelli, D., Demopoulos, C., Capurro, A., Pinto, A., Chrzan, B., Kingsley, K., Howard, K., Clark, N., & Khlystov, A. (2020). Harmful chemicals emitted from electronic cigarettes and potential deleterious effects in the oral cavity. *Tobacco Induced Diseases*, 18(May).
<https://doi.org/10.18332/tid/116988>
- Fadus, M. C., Smith, T. T., & Squeglia, L. M. (2019). The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug and Alcohol Dependence*, 201, 85–93.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011>
- Farsalinos, K. E., Voudris, V., & Poulas, K. (2015). E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in ‘dry puff’ conditions: Aldehyde emissions in e-cigarettes. *Addiction*, 110(8), 1352–1356. <https://doi.org/10.1111/add.12942>
- Farsalinos, K. E., Yannovits, N., Sarri, T., Voudris, V., Poulas, K., & Leischow, S. J. (2018). Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): Comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette: Carbonyl emissions in heated tobacco product. *Addiction*, 113(11), 2099–2106.
<https://doi.org/10.1111/add.14365>
- Flora, J. W., Meruva, N., Huang, C. B., Wilkinson, C. T., Ballentine, R., Smith, D. C., Werley, M. S., & McKinney, W. J. (2016). Characterization of potential impurities and degradation products in electronic cigarette formulations and aerosols. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 74, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.11.009>

- Gaur, S., & Agnihotri, R. (2019). Health Effects of Trace Metals in Electronic Cigarette Aerosols—A Systematic Review. *Biological Trace Element Research*, 188(2), 295–315. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1423-x>
- Gillman, I. G., Kistler, K. A., Stewart, E. W., & Paolantonio, A. R. (2016). Effect of variable power levels on the yield of total aerosol mass and formation of aldehydes in e-cigarette aerosols. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 75, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.12.019>
- Glantz, S. A. (2018). Heated tobacco products: The example of IQOS. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), s1–s6. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054601>
- Goniewicz, M. L., Kuma, T., Gawron, M., Knysak, J., & Kosmider, L. (2013). Nicotine Levels in Electronic Cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research*, 15(1), 158–166. <https://doi.org/10.1093/ntr/nts103>
- Gotts, J. E., Jordt, S.-E., McConnell, R., & Tarran, R. (2019). What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*, l5275. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5275>
- Graves, D. T., Li, J., & Cochran, D. L. (2011). Inflammation and Uncoupling as Mechanisms of Periodontal Bone Loss. *Journal of Dental Research*, 90(2), 143–153. <https://doi.org/10.1177/0022034510385236>
- Haiduc, A., Zanetti, F., Zhao, X., Schlage, W. K., Scherer, M., Pluym, N., Schlenger, P., Ivanov, N. V., Majeed, S., Hoeng, J., Peitsch, M. C., Ren, Y., & Guy, P. A. (2020). Analysis of chemical deposits on tooth enamel exposed to total particulate matter from cigarette smoke and tobacco heating system 2.2 aerosol by novel GC–MS deconvolution procedures. *Journal of Chromatography B*, 1152, 122228. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122228>
- Hanioka, T., Morita, M., Yamamoto, T., Inagaki, K., Wang, P.-L., Ito, H., Morozumi, T., Takeshita, T., Suzuki, N., Shigeishi, H., Sugiyama, M., Ohta, K., Nagao, T., Hanada, N., Ojima, M., & Ogawa, H. (2019). Smoking and periodontal microorganisms. *Japanese Dental Science Review*, 55(1), 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2019.03.002>
- Hua, M., Omaiye, E. E., Luo, W., McWhirter, K. J., Pankow, J. F., & Talbot, P. (2019). Identification of Cytotoxic Flavor Chemicals in Top-Selling Electronic Cigarette

- Refill Fluids. *Scientific Reports*, 9(1), 2782. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38978-w>
- Ibraheem, W. I., Fageeh, H. I., Preethanath, R. S., Alzahrani, F. A., Al-Zawawi, A. S., Divakar, D. D., & Al-Kheraif, A. A. (2020). 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*, 115, 104714. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104714>
- Jaccard, G., Tabin Djoko, D., Moennikes, O., Jeannet, C., Kondylis, A., & Belushkin, M. (2017). Comparative assessment of HPHC yields in the Tobacco Heating System THS2.2 and commercial cigarettes. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 90, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.08.006>
- Jankowski, M., Brożek, G., Lawson, J., Skoczyński, S., Majek, P., & Zejda, J. (2019). New ideas, old problems? Heated tobacco products – a systematic review. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 32(5), 595–634. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01433>
- Javed, F., Abduljabbar, T., Vohra, F., Malmstrom, H., Rahman, I., & Romanos, G. E. (2017). Comparison of Periodontal Parameters and Self-Perceived Oral Symptoms Among Cigarette Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes, and Never-Smokers. *Journal of Periodontology*, 88(10), 1059–1065. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170197>
- Javed, F., Kellesarian, S., Sundar, I., Romanos, G., & Rahman, I. (2017). Recent updates on electronic cigarette aerosol and inhaled nicotine effects on periodontal and pulmonary tissues. *Oral Diseases*, 23(8), 1052–1057. <https://doi.org/10.1111/odi.12652>
- Jeong, W., Choi, D., Kim, Y. K., Lee, H. J., Lee, S. A., Park, E., & Jang, S. (2020). Associations of electronic and conventional cigarette use with periodontal disease in South Korean adults. *Journal of Periodontology*, 91(1), 55–64. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0060>
- Jung, J.-O., Chun, J.-Y., & Lee, K.-H. (2013). The relationship between smoking and periodontal diseases in Korean adults: Based on the data from the Korea

- National Health and Nutrition Examination Survey 2010. *Journal of Korean society of Dental Hygiene*, 13(3), 481–489. <https://doi.org/10.13065/jksdh.2013.13.3.481>
- Karaaslan, F., Dikilitaş, A., & Yiğit, U. (2020). The effects of vaping electronic cigarettes on periodontitis. *Australian Dental Journal*, 65(2), 143–149. <https://doi.org/10.1111/adj.12747>
- Kesarwala, A., Krishna, M., & Mitchell, J. (2016). Oxidative stress in oral diseases. *Oral Diseases*, 22(1), 9–18. <https://doi.org/10.1111/odi.12300>
- Kim, J., Yu, H., Lee, S., & Paek, Y.-J. (2018). Awareness, experience and prevalence of heated tobacco product, IQOS, among young Korean adults. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), s74–s77. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054390>
- Knight, E. T., Liu, J., Seymour, G. J., Faggion, C. M., & Cullinan, M. P. (2016). Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 71(1), 22–51. <https://doi.org/10.1111/prd.12110>
- Kosmider, L., Sobczak, A., Fik, M., Knysak, J., Zaciera, M., Kurek, J., & Goniewicz, M. L. (2014). Carbonyl Compounds in Electronic Cigarette Vapors: Effects of Nicotine Solvent and Battery Output Voltage. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(10), 1319–1326. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu078>
- Kosmider, L., Spindle, T. R., Gawron, M., Sobczak, A., & Goniewicz, M. L. (2018). Nicotine emissions from electronic cigarettes: Individual and interactive effects of propylene glycol to vegetable glycerin composition and device power output. *Food and Chemical Toxicology*, 115, 302–305. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.025>
- Kumar, J., Teoh, S. L., Das, S., & Mahaknaukrah, P. (2017). Oxidative Stress in Oral Diseases: Understanding Its Relation with Other Systemic Diseases. *Frontiers in Physiology*, 8, 693. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00693>
- Lee, Y.-C., Chang, L.-C., Hsu, C., & Chen, P.-C. (2020). Comparing the Characteristics of Cigarette Smoking and e-Cigarette and IQOS Use among Adolescents in Taiwan. *Journal of Environmental and Public Health*, 2020, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/7391587>

- Lerner, C. A., Sundar, I. K., Yao, H., Gerloff, J., Ossip, D. J., McIntosh, S., Robinson, R., & Rahman, I. (2015). Vapors Produced by Electronic Cigarettes and E-Juices with Flavorings Induce Toxicity, Oxidative Stress, and Inflammatory Response in Lung Epithelial Cells and in Mouse Lung. *PLOS ONE*, *10*(2), e0116732. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116732>
- Li, X., Luo, Y., Jiang, X., Zhang, H., Zhu, F., Hu, S., Hou, H., Hu, Q., & Pang, Y. (2019). Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research*, *21*(1), 111–118. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty005>
- Li, Y., Burns, A. E., Tran, L. N., Abellar, K. A., Poindexter, M., Li, X., Madl, A. K., Pinkerton, K. E., & Nguyen, T. B. (2021). Impact of e-Liquid Composition, Coil Temperature, and Puff Topography on the Aerosol Chemistry of Electronic Cigarettes. *Chemical Research in Toxicology*, *34*(6), 1640–1654. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00070>
- Liu, X., Lugo, A., Spizzichino, L., Tabuchi, T., Gorini, G., & Gallus, S. (2018). Heat-Not-Burn Tobacco Products Are Getting Hot in Italy. *Journal of Epidemiology*, *28*(5), 274–275. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20180040>
- Mallock, N., Böss, L., Burk, R., Danziger, M., Welsch, T., Hahn, H., Trieu, H.-L., Hahn, J., Pieper, E., Henkler-Stephani, F., Hutzler, C., & Luch, A. (2018). Levels of selected analytes in the emissions of “heat not burn” tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Archives of Toxicology*, *92*(6), 2145–2149. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2215-y>
- Mallock, N., Pieper, E., Hutzler, C., Henkler-Stephani, F., & Luch, A. (2019). Heated Tobacco Products: A Review of Current Knowledge and Initial Assessments. *Frontiers in Public Health*, *7*, 287. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00287>
- Margham, J., McAdam, K., Forster, M., Liu, C., Wright, C., Mariner, D., & Proctor, C. (2016). Chemical Composition of Aerosol from an E-Cigarette: A Quantitative Comparison with Cigarette Smoke. *Chemical Research in Toxicology*, *29*(10), 1662–1678. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00188>
- Marynak, K. L., Wang, T. W., King, B. A., Agaku, I. T., Reimels, E. A., & Graffunder, C. M. (2018). Awareness and Ever Use of “Heat-Not-Burn” Tobacco Products

- Among U.S. Adults, 2017. *American Journal of Preventive Medicine*, 55(4), 551–554. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.031>
- Maxwell, K. A. (2002). Friends: The Role of Peer Influence Across Adolescent Risk Behaviors. *Journal of Youth and Adolescence*, 31(4), 267–277. <https://doi.org/10.1023/A:1015493316865>
- Mitova, M. I., Campelos, P. B., Goujon-Ginglinger, C. G., Maeder, S., Mottier, N., Rouget, E. G. R., Tharin, M., & Tricker, A. R. (2016). Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 80, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.06.005>
- Miyazaki, Y., & Tabuchi, T. (2018). Educational gradients in the use of electronic cigarettes and heat-not-burn tobacco products in Japan. *PLOS ONE*, 13(1), e0191008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191008>
- Mokeem, S. A., Alasqah, M. N., Michelogiannakis, D., Al-Kheraif, A. A., Romanos, G. E., & Javed, F. (2018). Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary interleukin-1 β and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 61, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.05.016>
- Nyman, A. L., Weaver, S. R., Popova, L., Pechacek, T. F., Huang, J., Ashley, D. L., & Eriksen, M. P. (2018). Awareness and use of heated tobacco products among US adults, 2016–2017. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), s55–s61. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054323>
- Olmedo, P., Goessler, W., Tanda, S., Grau-Perez, M., Jarmul, S., Aherrera, A., Chen, R., Hilpert, M., Cohen, J. E., Navas-Acien, A., & Rule, A. M. (2018). Metal Concentrations in e-Cigarette Liquid and Aerosol Samples: The Contribution of Metallic Coils. *Environmental Health Perspectives*, 126(2), 027010. <https://doi.org/10.1289/EHP2175>
- Pacitto, A., Stabile, L., Scungio, M., Rizza, V., & Buonanno, G. (2018). Characterization of airborne particles emitted by an electrically heated tobacco smoking system. *Environmental Pollution*, 240, 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.137>

- Pagano, S., Negri, P., Coniglio, M., Bruscoli, S., Di Michele, A., Marchetti, M. C., Valenti, C., Gambelunghe, A., Fanasca, L., Billi, M., Cianetti, S., & Marinucci, L. (2021). Heat-not-burn tobacco (IQOS), oral fibroblasts and keratinocytes: Cytotoxicity, morphological analysis, apoptosis and cellular cycle. An in vitro study. *Journal of Periodontal Research*, 56(5), 917–928. <https://doi.org/10.1111/jre.12888>
- Partridge, M., Costea, D. E., & Huang, X. (2007). The changing face of p53 in head and neck cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(12), 1123–1138. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2007.06.006>
- Petković, A. B., Matic, S. M., Stamatović, N. V., Vojvodić, D. V., Todorović, T. M., Lazić, Z. R., & Kozomara, R. J. (2010). Proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) and chemokines (IL-8 and MIP-1 α) as markers of peri-implant tissue condition. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(5), 478–485. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.01.014>
- Pouly, S., Ng, W. T., Benzmira, M., Soulan, A., Blanc, N., Zanetti, F., Picavet, P., Baker, G., & Haziza, C. (2021). Effect of Switching to the Tobacco Heating System Versus Continued Cigarette Smoking on Chronic Generalized Periodontitis Treatment Outcome: Protocol for a Randomized Controlled Multicenter Study. *JMIR Research Protocols*, 10(1), e15350. <https://doi.org/10.2196/15350>
- Qu, Y., Kim, K.-H., & Szulejko, J. E. (2018). The effect of flavor content in e-liquids on e-cigarette emissions of carbonyl compounds. *Environmental Research*, 166, 324–333. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.013>
- Rakic, M., Struillou, X., Petkovic-Curcin, A., Matic, S., Canullo, L., Sanz, M., & Vojvodic, D. (2014). Estimation of Bone Loss Biomarkers as a Diagnostic Tool for Peri-Implantitis. *Journal of Periodontology*, 85(11), 1566–1574. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140069>
- Ruprecht, A. A., De Marco, C., Saffari, A., Pozzi, P., Mazza, R., Veronese, C., Angellotti, G., Munarini, E., Ogliari, A. C., Westerdahl, D., Hasheminassab, S., Shafer, M. M., Schauer, J. J., Repace, J., Sioutas, C., & Boffi, R. (2017). Environmental pollution and emission factors of electronic cigarettes, heat-not-

- burn tobacco products, and conventional cigarettes. *Aerosol Science and Technology*, 51(6), 674–684. <https://doi.org/10.1080/02786826.2017.1300231>
- Saliba, N. A., El Hellani, A., Honein, E., Salman, R., Talih, S., Zeaiter, J., & Shihadeh, A. (2018). Surface chemistry of electronic cigarette electrical heating coils: Effects of metal type on propylene glycol thermal decomposition. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 134, 520–525. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2018.07.019>
- Samburova, V., Bhattarai, C., Strickland, M., Darrow, L., Angermann, J., Son, Y., & Khlystov, A. (2018). Aldehydes in Exhaled Breath during E-Cigarette Vaping: Pilot Study Results. *Toxics*, 6(3), 46. <https://doi.org/10.3390/toxics6030046>
- Schlage, W. K., Iskandar, A. R., Kostadinova, R., Xiang, Y., Sewer, A., Majeed, S., Kuehn, D., Frentzel, S., Talikka, M., Geertz, M., Mathis, C., Ivanov, N., Hoeng, J., & Peitsch, M. C. (2014). *In vitro* systems toxicology approach to investigate the effects of repeated cigarette smoke exposure on human buccal and gingival organotypic epithelial tissue cultures. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 24(7), 470–487. <https://doi.org/10.3109/15376516.2014.943441>
- Sherwood, C. L., & Boitano, S. (2016). Airway epithelial cell exposure to distinct e-cigarette liquid flavorings reveals toxicity thresholds and activation of CFTR by the chocolate flavoring 2,5-dimethylpyrazine. *Respiratory Research*, 17(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0369-9>
- Sinha, D. K., Vishal, Kumar, A., Khan, M., Kumari R., & Kesari M. (2020). Evaluation of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin (IL)-1 β levels among subjects vaping e-cigarettes and nonsmokers. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 1072-5, https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_902_19
- Son, Y., Mishin, V., Welsh, W., Lu, S.-E., Laskin, J., Kipen, H., & Meng, Q. (2015). A Novel High-Throughput Approach to Measure Hydroxyl Radicals Induced by Airborne Particulate Matter. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(11), 13678–13695. <https://doi.org/10.3390/ijerph121113678>
- Son, Y., Wackowski, O., Weisel, C., Schwander, S., Mainelis, G., Delnevo, C., & Meng, Q. (2018). Evaluation of E-Vapor Nicotine and Nicotyrine

- Concentrations under Various E-Liquid Compositions, Device Settings, and Vaping Topographies. *Chemical Research in Toxicology*, 31(9), 861–868. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00063>
- St.Helen, G., Jacob III, P., Nardone, N., & Benowitz, N. L. (2018). IQOS: Examination of Philip Morris International’s claim of reduced exposure. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), s30–s36. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054321>
- Szparaga, M., Świercz, R., & Stępnik, M. (2021). Review of data on chemical content in an aerosol resulting from heating a tobacco or a solution used in e-cigarettes and in the smoke generated from the reference cigarettes. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 31(5), 323–333. <https://doi.org/10.1080/15376516.2021.1884922>
- Tabuchi, T., Gallus, S., Shinozaki, T., Nakaya, T., Kunugita, N., & Colwell, B. (2018). Heat-not-burn tobacco product use in Japan: Its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. *Tobacco Control*, 27(e1), e25–e33. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-053947>
- Talih, S., Salman, R., Karaoghlanian, N., El-Hellani, A., Saliba, N., Eissenberg, T., & Shihadeh, A. (2017). “Juice Monsters”: Sub-Ohm Vaping and Toxic Volatile Aldehyde Emissions. *Chemical Research in Toxicology*, 30(10), 1791–1793. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00212>
- Tomar, S. L., Hecht, S. S., Jaspers, I., Gregory, R. L., & Stepanov, I. (2019). Oral Health Effects of Combusted and Smokeless Tobacco Products. *Advances in Dental Research*, 30(1), 4–10. <https://doi.org/10.1177/0022034519872480>
- Uguna, C. N., & Snape, C. E. (2022). Should IQOS Emissions Be Considered as Smoke and Harmful to Health? A Review of the Chemical Evidence. *ACS Omega*, 7(26), 22111–22124. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01527>
- Unger, J. B., & Falcon, A. (2022). E-cigarette use among Hispanics: Reducing risk or recruiting new tobacco users? *Addictive Behaviors*, 125, 107149. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.107149>

- Üstün, K., & Ö. Alptekin, N. (2007). The Effect of Tobacco Smoking on Gingival Crevicular Fluid Volume. *European Journal of Dentistry*, 01(04), 236–239. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698345>
- Vohra, F., Bukhari, Ishfaq. A., Sheikh, S. A., Albaijan, R., & Naseem, M. (2020). Comparison of self-rated oral symptoms and periodontal status among cigarette smokers and individuals using electronic nicotine delivery systems. *Journal of American College Health*, 68(7), 788–793. <https://doi.org/10.1080/07448481.2019.1709476>
- Xu, F., Aboseria, E., Janal, M. N., Pushalkar, S., Bederoff, M. V., Vasconcelos, R., Sapru, S., Paul, B., Queiroz, E., Makwana, S., Solarewicz, J., Guo, Y., Aguallo, D., Gomez, C., Shelly, D., Aphinyanaphongs, Y., Gordon, T., Corby, P. M., Kamer, A. R., ... Saxena, D. (2021). Comparative Effects of E-Cigarette Aerosol on Periodontium of Periodontitis Patients. *Frontiers in Oral Health*, 2, 729144. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.729144>
- Yoshioka, T., & Tabuchi, T. (2021). Combustible cigarettes, heated tobacco products, combined product use, and periodontal disease: A cross-sectional JASTIS study. *PLOS ONE*, 16(3), e0248989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248989>
- Zanetti, F., Sewer, A., Scotti, E., Titz, B., Schlage, W. K., Leroy, P., Kondylis, A., Vuillaume, G., Iskandar, A. R., Guedj, E., Trivedi, K., Schneider, T., Elamin, A., Martin, F., Frentzel, S., Ivanov, N. V., Peitsch, M. C., & Hoeng, J. (2018). Assessment of the impact of aerosol from a potential modified risk tobacco product compared with cigarette smoke on human organotypic oral epithelial cultures under different exposure regimens. *Food and Chemical Toxicology*, 115, 148–169. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.062>
- Zhao, D., Navas-Acien, A., Ilievski, V., Slavkovich, V., Olmedo, P., Adria-Mora, B., Domingo-Relloso, A., Aherrera, A., Kleiman, N. J., Rule, A. M., & Hilpert, M. (2019). Metal concentrations in electronic cigarette aerosol: Effect of open-system and closed-system devices and power settings. *Environmental Research*, 174, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.04.003>
- Znyk, M., Jurewicz, J., & Kaleta, D. (2021). Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. *International Journal of*

Environmental Research and Public Health, 18(12), 6651.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18126651>