

Oncologia e Hematologia

Capítulo 35

Edição XIX

O IMPACTO DO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS NO DESENVOLVIMENTO E NA PROGRESSÃO DE LESÕES NEOPLÁSICAS

CARINA ABDALLA OGNIBENE¹
MARCELA MANNA RIGONI KWONG¹
MARIA EDUARDA BRITO ALMEIDA¹

¹Discente - Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo, Brasil.

Palavras-Chave: Cigarros Eletrônicos; Carcinogênese; Carcinógenos.

DOI

10.59290/2910065221

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o tabagismo consolidou-se como uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Estimativas compiladas na quarta edição do *Tobacco Atlas* apontaram consumo global acumulado superior a 43 trilhões de cigarros e aproximadamente 50 milhões de mortes relacionadas ao tabaco. Em resposta a esse cenário, foram implementadas campanhas de conscientização, ambientes livres de fumo e estratégias de cessação, que contribuíram para reduzir o consumo de cigarros convencionais em diversos países (WIPFLI, 2012).

Paralelamente a essa redução, observou-se aumento expressivo do uso de cigarros eletrônicos. Esses dispositivos foram introduzidos como alternativas potencialmente menos prejudiciais ao cigarro convencional e como possíveis recursos para a cessação do tabagismo. Inicialmente direcionados a fumantes que buscavam reduzir ou interromper o consumo de cigarros tradicionais, passaram a atrair adolescentes e adultos jovens. A ausência de evidências robustas sobre eficácia e segurança para cessação, somada à ocorrência de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produtos de *vaping*, ampliou a preocupação entre profissionais de saúde (CUMMINGS *et al.*, 2014; RICE *et al.*, 2020).

Estudos epidemiológicos indicam elevada experimentação desses dispositivos entre jovens. Pesquisa realizada na Polônia entre 2010 e 2011 mostrou que 23,5% dos indivíduos de 15 a 19 anos e 19% daqueles de 20 a 24 anos já haviam experimentado cigarros eletrônicos (GONIEWICZ; ZIELINSKA-DANCH, 2012). Também foi descrita associação entre o uso inicial desses dispositivos e o início posterior do consumo de produtos de tabaco combustível,

como cigarros, charutos e narguilé (LEVENTHAL *et al.*, 2015).

Entre as principais preocupações está a possível participação desses dispositivos em processos de carcinogênese. Os líquidos de recarga podem conter nicotina, solventes, aromatizantes e outros aditivos. Durante o aquecimento, os componentes desses líquidos podem sofrer degradação térmica e formar aldeídos e outros produtos tóxicos, entre eles formaldeído e acroleína; o aerossol também pode conter nitrosaminas e metais (INCA, 2016; BRACKEN-CLARKE *et al.*, 2021).

Estudos experimentais demonstraram que o aerossol e os extratos de cigarros eletrônicos podem induzir estresse oxidativo, resposta inflamatória, danos ao DNA e alterações em vias relacionadas à proliferação celular. A exposição à nicotina e a seus derivados também foi associada a mecanismos de promoção tumoral em modelos celulares. Entretanto, a evidência epidemiológica direta de câncer em humanos ainda é insuficiente para estabelecer causalidade (LERNER *et al.*, 2015; SCHAAL *et al.*, 2018; SAHU *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de revisão da literatura científica, os impactos do uso de cigarros eletrônicos no desenvolvimento e na progressão de lesões neoplásicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa. A identificação das publicações foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO, bem como no mecanismo de busca acadêmica *Google Scholar*. A busca foi orientada por termos relacionados a cigarros eletrônicos, sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, carcinogênese, câncer e lesões neoplásicas. Foram considerados estudos publicados a partir

de 2012 que abordassem a relação entre o uso de cigarros eletrônicos e o desenvolvimento ou a progressão de alterações associadas à carcinogênese. Após a aplicação do recorte temporal e do critério temático, 17 estudos compuseram a síntese principal. O conjunto incluiu estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, estudos observacionais, inquérito com profissionais, relato de caso, revisões e um documento científico de uma sociedade médica. Para cada publicação, foram organizados título, autoria, ano e princi-

pais achados. A análise foi estruturada nos eixos: perfil de uso, composição dos líquidos e aerossóis, exposição a compostos potencialmente carcinogênicos, danos ao DNA e ao reparo genético, estresse oxidativo, inflamação, alterações na expressão gênica e repercussões clínicas. Devido à heterogeneidade dos delineamentos, modelos e desfechos, os resultados foram apresentados em tabela (**Tabela 35.1**) e sintetizados de forma narrativa, sem metanálise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 35.1 Características dos estudos incluídos e principais achados

Título	Autor (ano)	Principais achados
<i>E-cigarettes and cancer patients</i>	CUMMINGS <i>et al.</i> (2014)	Documento de posicionamento clínico da <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i> que identificou ausência de diretrizes e de evidências suficientes para recomendar cigarros eletrônicos como recurso de cessação do tabagismo em pacientes oncológicos. A eficácia e a segurança desses dispositivos nesse grupo permaneceram indeterminadas, sem avaliação direta de desfechos relacionados ao desenvolvimento ou à progressão neoplásica.
<i>Lung cancer specialist physicians' attitudes towards e-cigarettes: a nationwide survey</i>	SHIN <i>et al.</i> (2017)	Inquérito nacional realizado com especialistas coreanos em câncer de pulmão. Predominaram a percepção de que os cigarros eletrônicos não eram mais seguros que os cigarros convencionais, a rejeição de seu uso como tratamento para cessação e o apoio a medidas regulatórias rigorosas. A baixa utilização de literatura científica como fonte de informação indicou preparo insuficiente para orientação clínica; não foram avaliados desfechos neoplásicos.
<i>E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk</i>	CANISTRO <i>et al.</i> (2017)	Estudo experimental <i>in vivo</i> em ratos, no qual a exposição ao aerossol aumentou a atividade de enzimas de fase I envolvidas na bioativação de carcinógenos, a produção de radicais livres e a oxidação do DNA. Foram detectadas quebras cromossômicas, formação de micronúcleos e mutações pontuais, compatíveis com genotoxicidade, potencial comutagênico e possível participação na iniciação da carcinogênese em modelo animal.
<i>Regulation of Sox2 and stemness by nicotine and electronic-cigarettes in non-small cell lung cancer</i>	SCHAAL <i>et al.</i> (2018)	Estudo <i>in vitro</i> com linhagens A549 e H1650 de câncer pulmonar de não pequenas células. A exposição à nicotina e a extratos de cigarros eletrônicos induziu a expressão de SOX2 pela via $\alpha 7$ -nAChR-YAP1-E2F1, aumentou marcadores mesenquimais, migração e propriedades de células-tronco tumorais. Os achados são compatíveis com mecanismos de promoção e progressão tumoral, restritos a modelos celulares.
<i>Electronic nicotine delivery systems: oral health implications and oral cancer risk</i>	SULTAN <i>et al.</i> (2021)	Revisão narrativa sobre as repercussões sistêmicas e orais dos sistemas eletrônicos de liberação de nicotina. A evidência direta referente à carcinogênese oral mostrou-se escassa. Danos ao DNA e alterações celulares descritos em estudos experimentais sustentam plausibilidade biológica, mas não permitem estabelecer relação causal em humanos.
<i>E-cigarettes: unstandardized, under-regulated,</i>	HAWK, COLBERT, MARESSO (2019)	Foram descritas a ampla heterogeneidade entre os dispositivos, a ausência de padronização regulatória e a presença de nicotina e substâncias tóxicas, incluindo carcinógenos reconhecidos. A escassez

<i>understudied, and unknown health and cancer risks</i>		de dados pré-clínicos padronizados, clínicos e epidemiológicos de longo prazo impede estimar o risco oncológico ou considerar esses produtos seguros.
<i>Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice</i>	TANG <i>et al.</i> (2019)	Estudo experimental <i>in vivo</i> no qual camundongos foram expostos ao aerossol por 54 semanas. Adenocarcinomas pulmonares ocorreram em 9 de 40 animais, e hiperplasia urotelial vesical, em 23 de 40; as lesões foram raras nos grupos-controle. Em conjunto com a indução de danos ao DNA e a redução do reparo genético, os resultados sustentam efeito carcinogênico em camundongos, sem permitir inferência direta para humanos.
<i>Guidance on the clinical management of electronic cigarette or vaping-associated lung injury</i>	RICE <i>et al.</i> (2020)	Orientação clínica baseada na revisão das características da lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos ou produtos de <i>vaping</i> (EVALI). O surto de 2019 foi associado principalmente ao uso de produtos contendo tetraidrocanabinol e acetato de vitamina E. A publicação caracteriza toxicidade pulmonar aguda e seu manejo, sem avaliar desenvolvimento ou progressão neoplásica.
<i>Nicotine in E-cigarette smoke: cancer culprit?</i>	SAJI <i>et al.</i> (2020)	Síntese de evidências experimentais que relacionaram a exposição ao aerossol a danos ao DNA e à redução da atividade das vias de reparo por excisão de bases e por excisão de nucleotídeos. A nicotina e seus derivados nitrosados apresentaram atividade co-mutagênica em modelos celulares, fornecendo evidência mecanística pertinente à carcinogênese pulmonar e vesical, sem estimativa direta de risco em humanos.
<i>Vaping and lung cancer: a review of current data and recommendations</i>	BRACKEN-CLARKE <i>et al.</i> (2021)	Revisão narrativa que identificou nicotina e derivados, nitrosaminas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, metais e aldeídos nos líquidos e aerossóis. A atividade citotóxica e transformadora descrita em estudos <i>in vitro</i> fornece base mecanística para possível oncogenicidade, enquanto a evidência epidemiológica em humanos permanece insuficiente para estabelecer relação causal.
<i>Differential diagnoses of acute ground-glass opacity in chest computed tomography: pictorial essay</i>	MATOS <i>et al.</i> (2021)	Ensaio iconográfico no qual a EVALI foi incluída entre os diagnósticos diferenciais de opacidades agudas em vidro fosco na tomografia computadorizada. O padrão radiológico é inespecífico e requer correlação com dados clínicos, laboratoriais e outros achados de imagem. A contribuição restringe-se à caracterização da lesão pulmonar aguda, sem avaliação de desfechos neoplásicos.
<i>Vaping the venom: oral cavity cancer in a young adult with extensive electronic cigarette use</i>	KLAWINSKI <i>et al.</i> (2021)	Relato de caso de adulto jovem com uso extenso de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina e diagnóstico de carcinoma espinocelular da cavidade oral, negativo para HPV, de evolução rapidamente progressiva e fatal. A associação temporal observada em um caso isolado não permite estabelecer relação causal com o uso dos dispositivos.
<i>Electronic cigarettes, vaping-related lung injury and lung cancer: where do we stand?</i>	PETRELLA (2021)	Revisão narrativa que descreveu pneumonia lipóidica exógena, hemorragia alveolar difusa e bronquiolite obliterante associadas ao <i>vaping</i> , com possibilidade de lesão pulmonar grave. A eficácia dos dispositivos como recurso para cessação permaneceu indeterminada. A publicação caracteriza toxicidade pulmonar não neoplásica e não quantifica o risco de câncer de pulmão.
<i>Cardiopulmonary impact of electronic cigarettes and vaping products: a scientific statement from the American Heart Association</i>	ROSE <i>et al.</i> (2023)	Declaração científica da <i>American Heart Association</i> que integrou evidências moleculares, experimentais e clínicas sobre os constituintes dos aerossóis e seus efeitos cardiovasculares e pulmonares. Foram descritos efeitos fisiológicos agudos, sobretudo com produtos contendo nicotina, enquanto as consequências crônicas permaneceram incertas. Não foram avaliados diretamente desfechos neoplásicos.
<i>Clinical impact of vaping on cardiopulmonary function and lung</i>	PETRELLA <i>et al.</i> (2023)	Revisão narrativa sobre produtos gerados durante o aquecimento dos líquidos e mecanismos potencialmente oncogênicos. Foram descritos transição epitélio-mesenquimal, estresse redox, toxicidade mitocondrial e quebras ou fragmentação do DNA, além de

<i>cancer development: an update</i>		repercussões cardiopulmonares. Os dados mecanísticos sustentam plausibilidade biológica para carcinogênese pulmonar, sem estabelecer incidência ou causalidade em humanos.
<i>Initial insights on vaping-associated illnesses in Colombia: evidence for action</i>	MALAGÓN-Rojas <i>et al.</i> (2023)	Análise de bases nacionais colombianas que identificou 245 registros de doenças associadas ao <i>vaping</i> ; 82,8% dos casos ocorreram em homens com mais de 45 anos, e foram registrados 59 óbitos. Os resultados fundamentam a necessidade de vigilância e de padronização dos registros, mas não incluem avaliação de desenvolvimento ou progressão neoplásica.
<i>E-cigarettes and associated health risks: an update on cancer potential</i>	SAHU <i>et al.</i> (2023)	Revisão narrativa que identificou compostos potencialmente nocivos e mecanismos relacionados a estresse oxidativo, danos ao DNA e alterações celulares. A evidência disponível indica potencial carcinogênico, porém as limitações dos estudos e a ausência de seguimento humano de longo prazo impedem estabelecer causalidade ou quantificar o risco oncológico.

O perfil epidemiológico dos usuários de cigarros eletrônicos indica predomínio entre adolescentes e adultos jovens, especialmente em contextos nos quais o cigarro convencional é menos aceito socialmente. Curiosidade, influência social, facilidade de acesso, publicidade e busca por alternativas ao tabagismo tradicional contribuem para o início do consumo. A variedade de sabores e aromatizantes e o odor menos irritante do aerossol também favorecem a popularização desses dispositivos (INCA, 2016; HUA *et al.*, 2013).

A percepção de menor risco em relação aos cigarros convencionais pode contribuir para o aumento do consumo. Os dispositivos utilizam soluções aquecidas que podem conter nicotina, solventes, aromatizantes e diferentes aditivos químicos. A duração da tragada e a deposição das partículas variam conforme o equipamento, o modo de uso e a composição do líquido, o que dificulta a estimativa da exposição individual (HUA *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2013).

O aerossol inalado é produzido pelo aquecimento dos líquidos de recarga, geralmente compostos por glicerina e propilenoglicol. A degradação térmica pode originar compostos de baixo peso molecular, como formaldeído, acetaldeído, acroleína e acetona, com potencial citotóxico e irritativo para as vias aéreas. O formaldeído é classificado como carcinógeno

para humanos pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (INCA, 2016; CANISTRO *et al.*, 2017; BRACKEN-CLARKE *et al.*, 2021).

Além dos solventes, os líquidos e aerossóis podem conter derivados da nicotina, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, metais e aldeídos. Essas substâncias podem estar presentes na formulação original ou resultar de reações químicas durante o aquecimento do dispositivo, com potencial para interferir em processos celulares e provocar danos ao DNA (BRACKEN-CLARKE *et al.*, 2021).

Os estudos analisados relacionam a exposição a cigarros eletrônicos a alterações do material genético, estresse oxidativo e mecanismos potencialmente envolvidos em neoplasias de pulmão, cavidade oral e bexiga. Entretanto, esses achados provêm predominantemente de estudos *in vitro*, modelos animais, revisões e relatos de caso. Assim, indicam plausibilidade biológica e risco potencial, mas não demonstram relação causal nem aumento da incidência de câncer em humanos (HAWK & COLBERT MARESSO, 2019; SAHU *et al.*, 2023).

O dano ao DNA pode ocorrer diretamente pela ação de compostos tóxicos ou por interferência nos mecanismos de reparo celular. Modelos experimentais demonstraram que

constituintes do aerossol podem reduzir a atividade de vias de reparo do DNA. A nicotina e a nitrosamina específica do tabaco NNK também foram associadas a danos em células pulmonares e uroteliais, o que pode favorecer a persistência de alterações mutacionais (SAJI *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2019).

O tamanho reduzido das partículas do aerossol pode favorecer sua deposição em regiões distais das vias aéreas. Estudos em linhagens celulares demonstraram que a exposição pode aumentar quebras de cadeias de DNA e morte celular, inclusive independentemente da nicotina. Esses resultados reforçam a importância de componentes adicionais do líquido e de produtos formados durante o aquecimento (ZHANG *et al.*, 2013; YU *et al.*, 2016).

Outro mecanismo relevante é o estresse oxidativo. O desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e sistemas antioxidantes favorece oxidação do DNA e alterações cromossômicas. Estudos experimentais identificaram produção de radicais livres, fragmentação do DNA e respostas inflamatórias após exposição a aerossóis ou extratos de cigarros eletrônicos (CANISTRO *et al.*, 2017; LERNER *et al.*, 2015; YU *et al.*, 2016). Revisões sobre a cavidade oral descrevem mecanismos semelhantes, mas destacam a escassez de dados clínicos diretos (SULTAN *et al.*, 2021).

A proteína SOX2 é um fator de transcrição envolvido na manutenção de células-tronco e na diferenciação celular. Em linhagens de câncer pulmonar de não pequenas células, a exposição à nicotina e a extratos de cigarros eletrônicos aumentou a expressão de SOX2, a migração e características de células-tronco tumorais (SCHAAL *et al.*, 2018). A superexpressão desse fator está relacionada, em diferentes neoplasias, a crescimento, invasão, capacidade metas-

tática e resposta terapêutica (MIRZAEI *et al.*, 2022).

Em pacientes oncológicos, a continuidade do tabagismo combustível está associada a pior resposta ao tratamento, recorrência, segundos tumores primários e maior mortalidade. Contudo, esses efeitos não podem ser automaticamente atribuídos aos cigarros eletrônicos. Para esses dispositivos, ainda faltam ensaios e dados longitudinais que confirmem segurança ou benefício como estratégia de cessação em pacientes com câncer (CUMMINGS *et al.*, 2014). Evidências disponíveis também sustentam a preocupação com repercussões respiratórias e cardiovasculares (MRAVEC *et al.*, 2020; ROSE *et al.*, 2023; PETRELLA *et al.*, 2023).

Esta revisão apresenta limitações relacionadas à heterogeneidade dos delineamentos, métodos, produtos e populações avaliadas. Parte substancial da evidência baseia-se em estudos *in vitro* e modelos animais, o que limita a extrapolação direta para humanos. A variabilidade na composição dos dispositivos e dos líquidos dificulta comparações, enquanto a disseminação relativamente recente do consumo restringe a disponibilidade de estudos epidemiológicos com latência e seguimento suficientes para avaliar desfechos oncológicos.

CONCLUSÃO

A literatura analisada indica que os cigarros eletrônicos expõem os usuários a nicotina, aldeídos, nitrosaminas, metais e outros compostos potencialmente tóxicos. Em modelos celulares e animais, essa exposição foi associada a danos ao DNA, redução da atividade de mecanismos de reparo genético, estresse oxidativo, inflamação e alterações de vias relacionadas à proliferação e à progressão tumoral.

Esses resultados sustentam a plausibilidade biológica de participação em processos carcinogênicos, mas não permitem afirmar que o uso

de cigarros eletrônicos cause câncer em humanos. A evidência clínica direta permanece limitada, e os achados de estudos experimentais, relatos de caso e revisões não substituem dados epidemiológicos de longo prazo.

São necessários estudos longitudinais com caracterização dos dispositivos, dos líquidos, da intensidade e da duração de uso, além do controle de exposição concomitante ao tabaco combustível. Essas investigações poderão

esclarecer a magnitude do risco, a relação dose-resposta e os efeitos sobre o desenvolvimento e a progressão de neoplasias.

Até que essas lacunas sejam preenchidas, os cigarros eletrônicos não devem ser considerados isentos de risco. Vigilância, regulação, controle da comercialização e educação em saúde permanecem relevantes, sobretudo para adolescentes, adultos jovens e pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRACKEN-CLARKE, D.; KAPOOR, D.; BAIRD, A. M. *et al.* Vaping and Lung Cancer: A Review of Current Data and Recommendations. *Lung Cancer*, v. 153, p. 11-20, 2021. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.12.030.
- CANISTRO, D.; VIVARELLI, F.; CIRILLO, S. *et al.* E-Cigarettes Induce Toxicological Effects That Can Raise the Cancer Risk. *Scientific Reports*, v. 7, p. 2028, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-02317-8.
- CUMMINGS, K. M.; DRESLER, C. M.; FIELD, J. K. *et al.* E-Cigarettes and Cancer Patients. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 9, n. 4, p. 438-441, 2014. DOI: 10.1097/JTO.000000000000129.
- GONIEWICZ, M. L.; ZIELINSKA-DANCH, W. Electronic Cigarette Use among Teenagers and Young Adults in Poland. *Pediatrics*, v. 130, n. 4, p. e879-e885, 2012. DOI: 10.1542/peds.2011-3448.
- HAWK, E. T.; COLBERT MARESSO, K. E-Cigarettes: Unstandardized, Under-Regulated, Understudied, and Unknown Health and Cancer Risks. *Cancer Research*, v. 79, n. 24, p. 6079-6083, 2019. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2997.
- HUA, M.; YIP, H.; TALBOT, P. Mining Data on Usage of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) from YouTube Videos. *Tobacco Control*, v. 22, n. 2, p. 103-106, 2013. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050226.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/cigarros-eletronicos-o-que-sabemos>. Acesso em: 2 set. 2026.
- KLAWINSKI, D.; HANNA, I.; BRESLIN, N. K. *et al.* Vaping the Venom: Oral Cavity Cancer in a Young Adult with Extensive Electronic Cigarette Use. *Pediatrics*, v. 147, n. 5, p. e2020022301, 2021. DOI: 10.1542/peds.2020-022301.
- LERNER, C. A.; SUNDAR, I. K.; YAO, H. *et al.* 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*, v. 10, n. 2, p. e0116732, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0116732.
- LEVENTHAL, A. M.; STRONG, D. R.; KIRKPATRICK, M. G. *et al.* Association of Electronic Cigarette Use with Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA*, v. 314, n. 7, p. 700-707, 2015. DOI: 10.1001/jama.2015.8950.
- MALAGÓN-ROJAS, J.; TOLOZA, Y.; IDROVO, A. J. *et al.* Initial Insights on Vaping-Associated Illnesses in Colombia: Evidence for Action. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 49, n. 5, p. e20230130, 2023. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230130.
- MATOS, M. J. R.; ROSA, M. E. E.; BRITO, V. M. *et al.* Differential Diagnoses of Acute Ground-Glass Opacity in Chest Computed Tomography: Pictorial Essay. *Einstein (São Paulo)*, v. 19, p. eRW5772, 2021. DOI: 10.31744/einstein_journal/2021RW5772.
- MIRZAEI, S.; DELDAR ABAD PASKEH, M.; ENTEZARI, M. *et al.* SOX2 Function in Cancers: Association with Growth, Invasion, Stemness and Therapy Response. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 156, p. 113860, 2022. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113860.
- MRAVEC, B. *et al.* E-Cigarettes and Cancer Risk. *Cancer Prevention Research*, v. 13, n. 2, p. 137-144, 2020. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0346.
- PETRELLA, F. Electronic Cigarettes, Vaping-Related Lung Injury and Lung Cancer: Where Do We Stand? *European Journal of Cancer Prevention*, v. 30, n. 4, p. 293-296, 2021. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000630.
- PETRELLA, F.; RIZZO, S.; MASIERO, M. *et al.* Clinical Impact of Vaping on Cardiopulmonary Function and Lung Cancer Development: An Update. *European Journal of Cancer Prevention*, v. 32, n. 6, p. 584-589, 2023. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000797.

RICE, S. J.; HYLAND, V.; BEHERA, M. *et al.* Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 15, n. 11, p. 1727-1737, 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.08.012.

ROSE, J. J.; KRISHNAN-SARIN, S.; EXIL, V. J. *et al.* Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 148, n. 8, p. 703-728, 2023. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001160.

SAHU, R.; SHAH, K.; MALVIYA, R. *et al.* E-Cigarettes and Associated Health Risks: An Update on Cancer Potential. *Advances in Respiratory Medicine*, v. 91, n. 6, p. 516-531, 2023. DOI: 10.3390/arm91060038.

SAJI, S.; PATIL, S. S.; ALLEYN, M. *et al.* Nicotine in E-Cigarette Smoke: Cancer Culprit? *Journal of Cell Communication and Signaling*, v. 14, n. 1, p. 127-128, 2020. DOI: 10.1007/s12079-019-00519-5.

SCHAAL, C. M.; BORA-SINGHAL, N.; KUMAR, D. M. *et al.* Regulation of Sox2 and Stemness by Nicotine and Electronic-Cigarettes in Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer*, v. 17, p. 149, 2018. DOI: 10.1186/s12943-018-0901-2.

SHIN, D. W.; KIM, Y. I.; KIM, S. J. *et al.* Lung Cancer Specialist Physicians' Attitudes towards E-Cigarettes: A Nationwide Survey. *PLOS ONE*, v. 12, n. 2, p. e0172568, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0172568.

SULTAN, A. S.; JESSRI, M.; FARAH, C. S. Electronic Nicotine Delivery Systems: Oral Health Implications and Oral Cancer Risk. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v. 50, n. 3, p. 316-322, 2021. DOI: 10.1111/jop.12810.

TANG, M. S.; WU, X. R.; LEE, H. W. *et al.* Electronic-Cigarette Smoke Induces Lung Adenocarcinoma and Bladder Urothelial Hyperplasia in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 116, n. 43, p. 21727-21731, 2019. DOI: 10.1073/pnas.1911321116.

WIPFLI, H. The Tobacco Atlas, Fourth Edition. *American Journal of Epidemiology*, v. 176, n. 12, p. 1193, 2012. DOI: 10.1093/aje/kws389.

YU, V.; RAHIMY, M.; KORRAPATI, A. *et al.* Electronic Cigarettes Induce DNA Strand Breaks and Cell Death Independently of Nicotine in Cell Lines. *Oral Oncology*, v. 52, p. 58-65, 2016. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.018.

ZHANG, Y.; SUMNER, W.; CHEN, D. R. In Vitro Particle Size Distributions in Electronic and Conventional Cigarette Aerosols Suggest Comparable Deposition Patterns. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 15, n. 2, p. 501-508, 2013. DOI: 10.1093/ntr/nts165.