



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

## QUEILITE ANGULAR E CIGARROS ELETRÓNICOS: ANÁLISE DOS FATORES CAUSAIS E IMPLICAÇÕES NA SAÚDE ORAL – REVISÃO INTEGRATIVA

[Angular cheilitis and electronic cigarettes: analysis of causal factors and implications  
for oral health - Integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Tullio Lotti

Orientadores:

Professora Doutora Sofia Pereira

Professora Doutora Céu Costa

Setembro 2024







**QUEILITE ANGULAR E CIGARROS ELETRÓNICOS: ANÁLISE  
DOS FATORES CAUSAIS E IMPLICAÇÕES NA SAÚDE ORAL –  
REVISÃO INTEGRATIVA**

[Angular cheilitis and electronic cigarettes: analysis of causal factors and implications  
for oral health - Integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Tullio Lotti

Orientadores:

Professora Doutora Sofia Pereira

Professora Doutora Céu Costa

Setembro 2024



Ai miei genitori che mi hanno dato la vita e dei fratelli meravigliosi, che non mi hanno mai fatto mancare nulla, che sono i miei eroi e che mi amano incondizionatamente.



## AGRADECIMENTOS

Desejo expressar a minha mais profunda gratidão a todas as pessoas que me apoiaram durante a realização desta tese. Em primeiro lugar, um sincero agradecimento vai para a minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Sofia Pereira, pela sua constante orientação, paciência e preciosos conselhos. A sua competência e dedicação foram fundamentais para a conclusão deste trabalho. Gostaria também de agradecer à minha coorientadora, Prof.<sup>a</sup> Céu Costa, pelo seu valioso contributo e apoio. Um agradecimento aos docentes que, ao longo dos anos, se sucederam nas cadeiras das disciplinas da nossa faculdade e que souberam transmitir as bases da sua rica experiência. Construíram em nós, estudantes, quase sem que nos apercebêssemos, cultura e sobretudo a consciência da importância, na profissão médica, de saber induzir no paciente uma profunda confiança na segurança da cura.

Sento nascere in me la pressante necessità di formulare i più vivi ringraziamenti soprattutto alla mia famiglia: a mio padre, Maurizio, la persona più saggia, intelligente, amorevole e umana che io abbia mai conosciuto e che mi ha permesso di intraprendere questa esperienza; a mia madre, Germana, la più divertente, amorevole, instancabile e premurosa mamma che si possa avere; ai miei fratelli Aurelio, Nicoletta e Fabrizio, che mi danno ogni giorno la forza di andare avanti e di rendere il mondo un posto migliore; ai miei nonni, che mi hanno fatto dono di una famiglia unita e premurosa; ai miei cugini e zii, che allietano le mie giornate rendendole meno noiose e che mi aiutano sempre nel momento del bisogno. Un ringraziamento speciale ai miei colleghi Davide, Mattia, Giorgia, Alberto, Moa, Daria, Giuseppe, Luca e Giovanni, Enrico, Mario, Giulia, Ambra, Alessandro, Josè che mi hanno accompagnato in questa bellissima “avventura” della mia vita e con cui ho condiviso le migliori esperienze di questo percorso.

Un ringraziamento anche a tutti coloro che, anche se per un breve periodo, hanno fatto parte della mia vita lasciandomi tanta nostalgia ma altrettante lezioni di cui fare tesoro. Grazie e ancora grazie a tutti i professori, compagni di viaggio e responsabili di questa facoltà, che ci hanno saputo accogliere nel loro contesto in tutti questi anni come se li avessimo trascorsi nella nostra abituale realtà umana, sociale, culturale e affettiva.



## RESUMO

**Introdução:** O consumo de tabaco é amplamente reconhecido como a principal causa evitável de graves incapacidades e de uma ampla gama de cânceros, incluindo aqueles que afetam a cavidade oral. Na tentativa de encontrar alternativas surgiram, na Europa, os sistemas eletrônicos de libertação de nicotina ou cigarros eletrônicos. Estudos relativamente recentes com utilizadores destes dispositivos revelaram uma associação a diversas lesões, nomeadamente a queilite angular, mas também a níveis aumentados de carcinogêneos em comparação com grupos de controlo, bem como um risco potencialmente maior de desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e tumores nas regiões oral e esofágica. No entanto, dado que o uso desses dispositivos tem cerca de 20 anos na Europa, o conhecimento sobre os seus reais riscos para a saúde oral ainda é limitado.

**Objetivo:** aprofundar o conhecimento sobre os potenciais efeitos dos sistemas eletrônicos de libertação de nicotina na cavidade oral, nomeadamente na evolução da queilite angular ou no possível desenvolvimento de outras lesões potencialmente malignas.

**Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa através da pesquisa de artigos publicados nos últimos 15 anos, em língua portuguesa, italiana e inglesa, nas bases de dados digitais PubMed, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde. Após a aplicação de filtros e uma análise aprofundada dos artigos, complementada pela utilização de software de gestão bibliográfica, foram selecionados 12 artigos para a revisão.

**Resultados:** Vários estudos relacionam o uso de cigarros eletrônicos com o aparecimento de algumas patologias orais benignas, como queilite angular, estomatite nicotínica e língua pilosa, mas também com o desenvolvimento de carcinoma oral. Também está descrito que estes dispositivos podem ser considerados como veículos de disseminação de substâncias nocivas, como metais pesados e agentes carcinogêneos, que contribuem para o desenvolvimento de condições patológicas graves, sendo capazes de induzir alterações na expressão genética, sugerindo um contributo para a tumorigénese, bem como efeitos citotóxicos e genotóxicos.

**Conclusões:** Não foram encontradas evidências que confirmem de forma clara que a queilite angular, descrita como uma das condições frequentes entre os utilizadores de cigarros eletrônicos, possa evoluir malignamente após exposição prolongada aos vapores emitidos por estes dispositivos. No entanto, os dados disponíveis indicam que a exposição contínua aos aerossóis pode resultar em danos celulares e processos inflamatórios. Para esclarecer os efeitos a longo prazo dos sistemas eletrônicos de libertação de nicotina na saúde oral, é imperativo que futuros estudos se concentrem em análises prospetivas mais prolongadas. Os dados disponíveis destacam a necessidade urgente de mais pesquisas e de uma maior sensibilização pública sobre os potenciais riscos associados ao uso destes dispositivos.

**Palavras-chave:** Queilite angular; cigarros eletrônicos; lesões potencialmente malignas; cancro oral.



## ABSTRACT

**Introduction:** Tobacco consumption is widely recognized as the leading preventable cause of serious disabilities and a broad range of cancers, including those affecting the oral cavity. In an attempt to find alternatives, electronic nicotine delivery systems or electronic cigarettes emerged in Europe. Relatively recent studies with users of these devices have revealed an association with various lesions, notably angular cheilitis, but also with increased levels of carcinogens compared to control groups, as well as a potentially higher risk of developing precancerous lesions and tumors in the oral and esophageal regions. However, given that the use of these devices has been around for about 20 years in Europe, knowledge about their real risks to oral health remains limited.

**Objective:** To deepen the understanding of the potential effects of electronic nicotine delivery systems on the oral cavity, particularly in the progression of angular cheilitis or the possible development of other potentially malignant lesions.

**Methodology:** An integrative review was conducted by searching articles published in the last 15 years, in Portuguese, Italian, and English, from the digital databases PubMed, Web of Science, and Virtual Health Library. After applying filters and conducting an in-depth analysis of the articles, complemented using bibliographic management software, 12 articles were selected for the review.

**Results:** Several studies relate the use of electronic cigarettes to the onset of some benign oral pathologies, such as angular cheilitis, nicotine stomatitis, and hairy tongue, but also to the development of oral carcinoma. It is also described that these devices can be considered as vehicles for the dissemination of harmful substances, such as heavy metals and carcinogens, which contribute to the development of serious pathological conditions, being capable of inducing changes in gene expression, suggesting a contribution to tumorigenesis, as well as cytotoxic and genotoxic effects.

**Conclusions:** No clear evidence was found to confirm that angular cheilitis, described as one of the frequent conditions among electronic cigarette users, may evolve malignantly after prolonged exposure to the vapors emitted by these devices. However, the available data indicate that continuous exposure to aerosols can result in cellular damage and inflammatory processes. To clarify the long-term effects of electronic nicotine delivery systems on oral health, it is imperative that future studies focus on longer prospective analyses. Available data highlight the urgent need for more research and increased public awareness of the potential risks associated with the use of these devices.

**Keywords:** Angular cheilitis; electronic cigarettes; potentially malignant lesions; oral cancer.



# ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS .....	xvii
ÍNDICE DE TABELAS.....	xix
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS .....	xxi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	5
2.1 Queilite angular .....	5
2.1.1. Classificação da queilite angular .....	6
2.1.2. Diagnóstico e evolução da queilite angular.....	7
2.1.3. Tratamento e prevenção.....	7
2.2 SELN e os potenciais efeitos na saúde oral.....	8
2.2.1 A origem e a difusão dos cigarros eletrônicos .....	8
2.2.2. Estrutura e funcionamento dos dispositivos .....	9
2.2.3. Composição dos líquidos e vapores dos dispositivos.....	10
2.3. Metodología.....	11
2.4. Resultados.....	14
2.4.1. Seleção dos estudos .....	14
2.4.2. Extrapolação de dados .....	14
2.4.3. Características dos estudos selecionados.....	16
2.4.4. Sumário dos resultados dos estudos .....	22
2.4.5. Queilite angular e outras as patologias associadas aos cigarros eletrônicos	22
2.4.6. Cigarros eletrônicos e substâncias cancerígenas .....	23
2.4.7. Uso continuado de dispositivos eletrônicos e o desenvolvimento de carcinoma oral .....	24
2.5. Discussão .....	26
3. CONCLUSÃO.....	29
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representação gráfica dos Tumores mais frequentes relacionados com o uso de tabaco.....	2
<b>Figura 2.</b> Fluxograma da pesquisa da literatura e critérios de seleção.....	15



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Fatores de risco e recomendações relativamente a prevenção da queilite angular.....	6
<b>Tabela 2.</b> Classificação dos diferentes tipos de queilite angular.....	6
<b>Tabela 3.</b> Estratégia PICO.....	14
<b>Tabela 4.</b> Principais objetivos e resultados dos estudos selecionados para a análise.....	17



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

<b>BVS</b>	Biblioteca Virtual em Saúde
<b>CBD</b>	Canabidiol
<b>CCE</b>	Carcinoma de células escamosas (Squamous cell carcinoma)
<b>DNA</b>	Dexoxiribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)
<b>HN</b>	Head e neck (Cabeça e pescoço)
<b>HNSCC</b>	Squamous cell carcinoma of the head and neck
<b>HPV</b>	Human Papillomavirus (Vírus do papiloma humano)
<b>NNN</b>	N'-nitrosonornicotina
<b>OPMD</b>	Oral potencial malignant disorders (Lesões orais potencialmente malignas)
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
<b>PICO</b>	Problema/paciente/população; intervenção/fenómeno de interesse; contexto/comparação; outcome
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses
<b>RNA-seq</b>	RNA sequencing (Sequenciamento do RNA)
<b>RT-qPCR</b>	Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (Reação em cadeia da polimerase quantitativa por transcrição reversa)
<b>SELN</b>	Sistemas eletrónicos de libertação de nicotina
<b>THC</b>	Tetrahydrocannabinol
<b>WOS</b>	Web of Science



## 1. INTRODUÇÃO

O consumo de tabaco é amplamente reconhecido como a principal causa evitável de graves incapacidades e de uma ampla gama de cânceros, incluindo aqueles que afetam os pulmões, cavidade oral, cavidade nasal, laringe, faringe, esôfago, estômago, fígado, pâncreas, bexiga, ureter, rim, colo do útero e leucemia mieloide (Agudo et al., 2012).

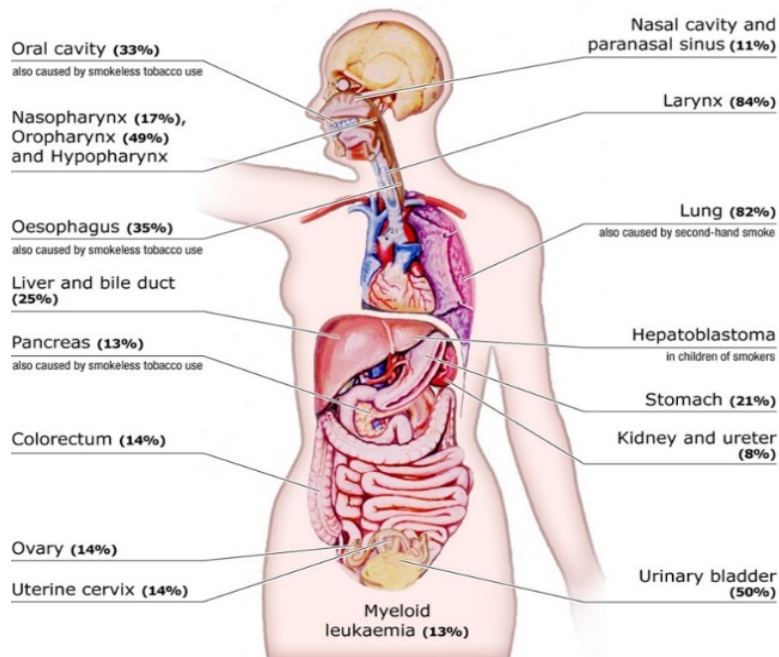
Conforme reportado num estudo publicado em 2020, estima-se que uma em cada cinco pessoas na Europa desenvolva cancro em consequência do consumo de tabaco (Kulhánová et al., 2020). Adicionalmente, calcula-se que o tabagismo seja responsável por mortes prematuras em mais de metade dos fumadores de longa data. Na Europa, o cigarro industrial permanece como o produto de tabaco combustível mais prevalente; contudo, a prevalência do tabagismo varia significativamente entre os países. Em particular, observam-se percentagens elevadas em países como Grécia (37% da população), França e Bulgária (36% em ambos os casos), enquanto na Suécia essa percentagem cai drasticamente para 7% (Kulhánová et al., 2020).

Nos últimos anos, os produtos alternativos de tabaco têm ganhado popularidade na Europa. Apesar da diminuição no consumo de cigarros convencionais, o uso de cigarros enrolados à mão tem aumentado entre fumadores em alguns países europeus, como Inglaterra (27,3%), França (16,5%) e Finlândia (13,6%). Atualmente, cerca de 10,4% dos fumadores na Europa prefere principalmente os cigarros feitos à mão (Leon et al., 2015).

No estudo conduzido por Agudo et al. (2012), foram apresentados valores percentuais que ilustram a predominância de diversos tipos de cancro associados ao consumo de tabaco. Os resultados revelam uma prevalência alarmantemente elevada de tabagismo entre pacientes com cânceros de laringe (72% a 92%), pulmão (79% a 84%), trato urinário inferior (44% a 56%), orofaringe (36% a 69%), esôfago (23% a 50%), boca (23% a 48%), fígado (5% a 42%), estômago (11% a 33%), nasofaringe (0.001% a 57%), cólon e reto (9% a 20%), ovário (mucinoso) (0% a 32%), colo do útero (8% a 22%), pâncreas (7% a 22%), leucemia mieloide (3% a 30%), cavidade nasal e seios paranasais (-0.0001% a 40%) e rim (1% a 19%), como ilustrado na figura 1.

## Figura 1

Representação gráfica dos Tumores mais frequentes relacionados com o uso de tabaco.



Nota. Cancros provocados tabaco fumado e, quando assim indicado, por outras formas de consumo de tabaco ou inalação de fumo passivo. Os números entre parênteses indicam a percentagem de cancros provocados pelo tabaco fumado, calculados com base na prevalência do hábito de fumar nos países europeus. Adaptado a partir de um estudo realizado na Europa por Agudo et al. em 2012. © iStockphoto.com

Perante esses dados, tornou-se imperativo encontrar alternativas menos nocivas, mas que proporcionassem uma satisfação comparável para os consumidores de tabaco. Os cigarros eletrônicos surgiram precisamente da necessidade de alternativas ao cigarro convencional. Atualmente, os cigarros eletrônicos, também conhecidos como sistemas eletrônicos de libertação de nicotina (SELN), representam o produto de tabaco mais utilizado por adolescentes e jovens adultos (Davis et al., 2021). Esses dispositivos são compostos, predominantemente, por uma bateria, um aquecedor elétrico e um líquido que é vaporizado para ser inalado pelos utilizadores (Breland et al., 2017).

Apesar de décadas de pesquisa e desenvolvimento, as características sensoriais das alternativas ao cigarro convencional ainda são, frequentemente, percebidas pelos fumadores como inferiores. Acredita-se, contudo, que muitas das novas alternativas apresentem riscos menores em comparação com os cigarros convencionais, o que as torna potencialmente atraentes para fumadores preocupados com a saúde (Zborovskaya et al., 2017). No entanto, dado o uso relativamente recente desses dispositivos, o conhecimento

sobre os seus reais riscos para a saúde oral ainda é limitado (Alshafei et al., 2020; Bardellini et al., 2018; Breland et al., 2017; Szumilas et al., 2022).

Estudos recentes com utilizadores de cigarros eletrônicos revelaram níveis aumentados de carcinogêneos em comparação com grupos de controlo, bem como um risco potencialmente maior de desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e tumores nas regiões oral e esofágica (Fuller Thomas et al., 2018).

Um estudo conduzido por Ralho et al. (2019) comparou as alterações biológicas na mucosa oral entre fumadores convencionais, utilizadores de cigarros eletrônicos, ex-fumadores e não fumadores. Os resultados indicaram que os utilizadores de cigarros eletrônicos apresentaram menos alterações biológicas na mucosa oral do que os fumadores de tabaco convencional. Contudo, observou-se um número maior de alterações nos utilizadores de cigarros eletrônicos em comparação com não fumadores e ex-fumadores. As lesões mais frequentemente observadas entre os utilizadores de cigarros eletrônicos incluíam estomatite de nicotina, língua pilosa, candidíase hiperplásica recorrente e queilite angular de tipos específicos (Bardellini et al., 2017; Vakhovskyi et al., 2022).

A queilite angular é uma lesão benigna que pode estar associada a diversas condições, como idade avançada, uso de próteses dentárias, ou o uso de determinados medicamentos (Lugović-Mihić et al., 2018). Embora a associação entre o uso de cigarros eletrônicos e a queilite angular tenha sido identificada, ainda se encontra numa fase preliminar (Vakhovskyi et al., 2022). A evolução e as implicações da queilite angular, especialmente quando associada ao uso desses dispositivos, permanecem incertas, dado o uso relativamente recente dos sistemas eletrônicos de libertação de nicotina. Assim, os objetivos deste estudo são:

- Descrever a queilite angular, os seus fatores causais e perceber a sua associação à utilização de sistemas eletrônicos de libertação de nicotina, de acordo com a bibliografia disponível.
- Aprofundar os conhecimentos dos potenciais efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde oral, nomeadamente no desenvolvimento/evolução da queilite angular, ou outras lesões potencialmente malignas.



## **2. DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 Queilite angular**

A queilite angular é uma patologia inflamatória comum e não contagiosa que afeta os cantos da boca ou comissuras labiais. Dependendo da causa subjacente, essa condição pode ter uma duração variável, desde alguns dias até uma persistência indefinida, e abrange vários tipos, incluindo queilite angular, de contacto, exfoliativa, actínica, glandular, granulomatosa, plasmática, simplex, entre outras (Almazrooa et al., 2013). Também conhecida como estomatite angular, queilose, fissuras labiais ou perlèche (Krishnan et al., 2013; Federico, Basehore, & Zito, 2021), essa condição geralmente manifesta-se bilateralmente e pode progredir para complicações como candidíase oral e impetigo. Os sintomas e sinais associados incluem: fendas e fissuras dolorosas que pioram ao abrir a boca; bolhas e erosões com saída de exsudação e formação de crostas; vermelhidão (ou palidez/escurecimento da pele em alguns casos); hemorragia (DermNet NZ, 2022).

A identificação precisa do tipo específico de queilite representa um desafio na prática clínica, tornando essencial a utilização de procedimentos diagnósticos adequados para determinar a lesão exata com base nas suas características (Samimi et al., 2016).

A queilite angular é uma condição relativamente comum, que pode afetar tanto crianças como adultos, sendo que indivíduos com saúde já comprometida apresentam uma maior suscetibilidade. Além disso, a presença de um ou mais fatores de risco pode ser exacerbada pelo hábito de lambeir os lábios, agravando a situação (DermNet NZ, 2022). Federico, Basehore e Zito (2021) relatam os principais fatores de risco associados a essa condição que são por exemplo o tabagismo, os lábios secos e rachados, as próteses dentárias mal-adaptadas, dieta desequilibrada ou deficiente, etc. (Tabela 1).

**Tabela 1**

*Fatores de risco e recomendações relativamente a prevenção da queilite angular.*

<b>Fatores de risco</b>	<b>Recomendações</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabagismo (seja cigarros convencionais ou cigarros eletrônicos modernos)</li> <li>- Lábios secos e rachados</li> <li>- Candidíase oral</li> <li>- Próteses dentárias mal-adaptadas</li> <li>- Dieta desequilibrada ou deficiente: como celíaca, deficiência de vitaminas B2 e B12, falta de ácido fólico, carência de zinco, ferro ou insuficiência proteica geral</li> <li>- Doenças sistêmicas como doenças inflamatórias crônicas do intestino (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerosa ou a Síndrome de Sjögren)</li> <li>- Pele sensível</li> <li>- Predisposição genética como no caso da Síndrome de Down</li> <li>- Medicamentos retinoides orais que podem causar secura dos lábios, como isotretinoína e acitretina</li> <li>- Perda rápida de peso</li> <li>- Proeminência acentuada do lábio superior</li> <li>- Retrognatia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplementos nutricionais</li> <li>- Cessação do tabagismo, tanto de cigarros convencionais quanto dos modernos (SELN)</li> <li>- Substituição de próteses dentárias mal ajustadas</li> <li>- Manter uma boa higiene oral e da prótese dentária</li> <li>- Utilização de emolientes tópicos ou bálsamos labiais</li> <li>- Reeducação para reduzir o hábito de lamber os lábios</li> <li>- Enxaguar a boca após o uso de corticosteroides inalatórios</li> <li>- Injeções de preenchimento</li> <li>- Terapia com toxina botulínica</li> </ul>

Nota. Baseada nos dados de Federico, Basehore, e Zito, (2021).

### 2.1.1. Classificação da queilite angular

Lugović-Mihić et al. (2018) propuseram uma classificação da queilite angular de acordo com a sua associação com doenças sistêmicas, irreversibilidade e reversibilidade (Tabela 2).

**Tabela 2**

*Classificação dos diferentes tipos de queilite angular.*

<b>Caraterísticas</b>	<b>Tipos</b>
Reversíveis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Queilite simples</li> <li>- Queilite angular/infeciosa</li> <li>- Queilite de contacto/eczematosa</li> <li>- Queilite esfoliativa</li> <li>- Queilite relacionada a medicamentos</li> </ul>
Irreversíveis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Queilite actínica</li> <li>- Queilite granulomatosa</li> <li>- Queilite glandular</li> <li>- Queilite plasmática</li> </ul>

Associadas com patologias sistêmicas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lupus erimatoso</li><li>- Líquen plano</li><li>- Angioedema</li><li>- Pênfigoide/pênfigo</li><li>- Xerostomia</li><li>- Eritema multiforme</li><li>- Doença de Crohn</li><li>- Sarcoidose</li></ul>
--------------------------------------	---

Nota. Esta classificação foi criada de acordo com os seguintes parâmetros: a duração e a etiologia da doença. Baseada nos dados de Lugović-Mihić et al., 2018.

O conhecimento detalhado sobre o tipo específico de queilite permite ao clínico implementar um tratamento mais eficaz e monitorar adequadamente a evolução da condição (Mahdani et al., 2023). Pesquisas recentes sugerem que o uso de cigarros eletrônicos pode estar implicado no desenvolvimento de tipos específicos de queilite angular sendo, portanto, considerado um potencial fator de risco (Vakhovskyi et al., 2022).

### **2.1.2. Diagnóstico e evolução da queilite angular**

Para o diagnóstico da queilite angular, a avaliação do histórico clínico e a realização de exames físicos geralmente são suficientes, sem a necessidade de biópsia cutânea. No entanto, a recolha de amostras da zona afetada pode permitir a identificação de microrganismos como *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta-hemolítico* e o vírus do herpes simplex, muitas vezes associados a esta patologia. É fundamental realizar o diagnóstico diferencial entre a queilite angular e outras condições, como impetigo, diversos tipos de dermatite (atópica, seborreica, de contato alérgico, de contato irritativo), sífilis, queilite difusa precoce e líquen plano oral erosivo (Federico, Basehore, & Zito, 2021).

Quanto às complicações, se a condição for crônica ou não tratada adequadamente a longo prazo, pode resultar em cicatrizes permanentes e alterações na coloração da pele. No caso de infecções bacterianas, a patologia pode se disseminar para os tecidos adjacentes. Em outras situações, a queilite pode estar associada a infecções fúngicas oportunistas, como a candidíase oral (Pandarthodiyil et al., 2021).

### **2.1.3. Tratamento e prevenção**

O tratamento da queilite angular depende da sua etiologia, sendo infecciosa ou não infecciosa. O tratamento empírico geralmente concentra-se na infecção (Peltola, Vehkalahti, & Wuolijoki-Saaristo, 2004) que é a causa mais comum (MacFarlane & Helnarska, 1976).

Medidas comuns incluem a hidratação regular, o uso de bálsamos labiais ou de unguentos emolientes espessos aplicados frequentemente, além da aplicação de antissépticos tópicos. Na presença de infecções específicas, são prescritos medicamentos antimicóticos tópicos, como pomadas à base de niacina, cremes de cetoconazol 2%, clotrimazol 1%, ou miconazol 2%, bem como antibióticos tópicos, como pomadas de mupirocina 2% e cremes à base de ácido fusídico 2%. Outros tratamentos podem incluir niastatina, antibióticos orais, glucocorticoides tópicos, suplementação nutricional, e intervenções dentárias e protéticas (Federico, Basehore, & Zito, 2021).

Na maioria dos casos, não é necessário qualquer tratamento e a cura ocorre espontaneamente. (DermNet NZ, 2022).

Para prevenir o aparecimento da queilite angular, considerando os principais fatores de risco, Federico, Basehore e Zito (2021) apresentam algumas recomendações, algumas das quais não invasivas e relativamente fáceis de implementar. Dentro destas estão a substituição de próteses mal ajustadas, manutenção de uma boa higiene oral ou utilização de bálsamos labiais (Tabela 1). As injeções de preenchimento ou terapia com toxina botulínica terão de ser devidamente avaliadas, uma vez que são tratamentos invasivos. A cessação tabágica é sempre recomendada, independentemente da associação à queilite angular.

## **2.2 SELN e os potenciais efeitos na saúde oral**

### **2.2.1 A origem e a difusão dos cigarros eletrônicos**

Como foi dito, o uso prolongado do cigarro convencional relaciona-se de uma forma direta ao aparecimento de diversas patologias respiratórias e cardiovasculares, além de representar um fator de risco para vários tipos de cancro. (Agudo et al., 2012). Devido a estes efeitos prejudiciais na saúde, o tabagismo tornou-se um grave problema de saúde pública, sendo responsável de forma direta ou indireta por mais de oito milhões de mortes por ano (Pan American Health Organization [PAHO], n.d.). Os cigarros eletrônicos (SELN ou “sistemas eletrônicos de libertação de nicotina”) surgem como uma alternativa para reduzir os riscos e lesões provocados pelos cigarros convencionais e como opção terapêutica para a cessação do tabagismo, pois permitem a redução gradual da concentração de nicotina, até sua total eliminação (Oliveira et al., 2022).

Os SELN são aparelhos que geralmente incluem uma bateria, um aquecedor elétrico e um líquido que é vaporizado para ser inalado (Breland A. et al., 2017). A primeira patente de

um “SELN” foi registrada em 1963 pelo investigador americano Herbert A. Gilbert, mas nunca chegou ao mercado, pois nenhuma entidade se interessou pela sua comercialização (E-Cigarette Direct, 2013). A invenção do cigarro eletrônico foi oficialmente atribuída a Hon Lik, um farmacêutico de Pequim, em 2003 (Dutra et al., 2016). Este dispositivo chegou à Europa em 2006 e aos Estados Unidos em 2007 (Hiemstra Pieter S. e Bals R., 2016).

Embora os adultos possam usar os SELN como forma de deixar de fumar ou diminuir o consumo de tabaco, adolescentes e jovens adultos são frequentemente atraídos por fatores como a novidade e a curiosidade. Aspectos apelativos incluem a variedade e a possibilidade de escolher entre várias características, como o aroma, o design, os níveis de nicotina (se presente na mistura), as configurações ajustáveis do dispositivo e a quantidade de vapor produzido após a inalação. A embalagem e o preço, especialmente quando comparados com os cigarros convencionais, são fatores de interesse, juntamente com experiências sensoriais positivas, nomeadamente os diferentes aromas, e outras sensações físicas, a aceitabilidade social e a percepção de segurança para as pessoas ao redor. Em conjunto, aumentam a probabilidade de começar a utilizar estes dispositivos, mesmo não tendo já o hábito tabágico (Hilton et al., 2020; O’Connor R. et al., 2021).

Os dispositivos do tipo pod são constituídos por uma bateria recarregável, uma bobina de aquecimento e um reservatório para o líquido. Estes dispositivos estão a tornar-se cada vez mais populares, especialmente entre os jovens, graças ao seu design atrativo, facilidade de uso, experiências de vaping menos intensas, aromas desejáveis e discrição (O’Connor R. et al., 2021).

### **2.2.2. Estrutura e funcionamento dos dispositivos**

Os cigarros eletrônicos funcionam por ação da geração de corrente elétrica, que aquece um filamento localizado no atomizador através de uma bateria (Almeida-da-Silva et al., 2021). Estes dispositivos incluem frequentemente um cartucho, formando um “cartomizador”, que pode conter um líquido à base de nicotina (Talih et al., 2015). Alguns modelos de cigarros eletrônicos estão equipados com um sensor que deteta a inalação do utilizador, ativando assim uma sequência de operações que iniciam o funcionamento do dispositivo. Na ausência deste sensor, é comum encontrar um botão que fecha o circuito da bateria, gerando a corrente elétrica necessária para acionar o filamento (Almeida-da-Silva et al., 2021).

A bobina e o filamento são envolvidos por uma bainha revestida com um material fibroso, e todos estes componentes estão alojados dentro de um invólucro metálico. Durante a inalação, o ar é aspirado para o cartomizador através da base do dispositivo. O ar flui ao redor da bobina aquecida, transportando os vapores do e-líquido e o calor gerado pela interação entre a bobina e o filamento (Talih et al., 2015). À medida que o ar aquecido e humedecido continua seu percurso através do cartucho e da unidade de aquecimento por um tubo de transferência, o filamento quente evapora o e-líquido, resultando na produção de um aerossol (Almeida-da-Silva et al., 2021; Talih et al., 2015).

### **2.2.3. Composição dos líquidos e vapores dos dispositivos**

O termo "cigarro eletrônico" abrange uma ampla gama de dispositivos, que variam desde aqueles que simulam a aparência dos cigarros convencionais até dispositivos de maiores dimensões que utilizam cartuchos ou reservatórios para armazenar o líquido. Muitos desses dispositivos requerem recargas periódicas com um líquido que pode conter nicotina (nem sempre presente), água, um solvente (glicol de propileno e/ou glicerina vegetal) e aromas (como menta, biscoito, tabaco, bebidas energéticas, entre outros), que tornam a inalação do vapor mais agradável para o utilizador (Breland et al., 2017).

Os principais componentes dos líquidos de “e-liquid” ou “e-juice” são o glicol de propileno e a glicerina vegetal. O glicol de propileno é inodoro, insípido e de baixa viscosidade, enquanto a glicerina vegetal possui alta viscosidade e um sabor doce e quente. Ambos são utilizados como solventes no e-líquido. Além destes, o e-líquido pode conter diversos aromas, como morango, cerveja, raiz, chocolate, melancia, uva, entre outros (Szumilas et al., 2022).

Além dos agentes humidificantes, pode adicionar-se tetraidrocanabinol (THC), uma substância psicoativa derivada das plantas do género *Cannabis*. Alternativamente, algumas formulações utilizam canabidiol (CBD), um composto também derivado da canábis, que não altera a mente e possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antioxidantes (Freitas et al., 2023).

Substâncias tóxicas, incluindo aldeídos e carbonilos reativos, foram identificadas nos vapores, resultantes da interação dos componentes de aquecimento com os líquidos e os aditivos químicos aromatizantes. Essas toxinas reativas podem afetar negativamente a cavidade oral, perturbando o microbioma oral natural e as células essenciais para a manutenção do equilíbrio oral (Ebersole et al., 2020). Estudos têm identificado

carcinogêneos como formaldeído, acetaldeído e nitrosaminas no vapor dos cigarros eletrônicos (Goniewicz et al., 2014). Os compostos químicos libertados durante a vaporização podem provocar alterações ou danos nas células epiteliais, contribuindo potencialmente para lesões ulcerativas ou o desenvolvimento de tumores orais (Sundar et al., 2016). Durante a vaporização do líquido, que ocorre a temperaturas entre aproximadamente 100°C e 300°C, dependendo da fonte de energia ou da configuração do dispositivo, são liberados metais pesados como níquel, cádmio, cromo, chumbo e, em alguns casos, traços de sílica e arsênio (Olmedo et al., 2018), bem como carbonilos, substâncias aromáticas e espécies reativas de oxigênio (ROS), os quais podem afetar negativamente a saúde oral do utilizador.

Os aromas doces, como chocolate e canela, presentes nos líquidos dos cigarros eletrônicos, foram associados a efeitos citotóxicos, estresse oxidativo e respostas inflamatórias em diversos estudos *in vitro* (Hua et al., 2019). Análises sanguíneas relativamente recentes de utilizadores de cigarros eletrônicos mostraram níveis aumentados de carcinogêneos em comparação com grupos controlo, e um risco potencialmente maior de desenvolvimento de lesões precoces e tumores nas regiões oral e esofágica (Fuller et al., 2018).

Apesar de várias décadas de pesquisa e desenvolvimento, as características sensoriais das alternativas ao cigarro ainda são frequentemente percebidas pelos fumadores como inferiores às dos cigarros convencionais. Embora muitas das novas propostas apresentem menor risco em comparação com os cigarros convencionais, tornando-as potencialmente atraentes para fumadores conscientes da saúde (Zborovskaya et al., 2017), a percepção de riscos e benefícios continua a evoluir.

### **2.3. Metodologia**

Devido ao número relativamente reduzido de artigos científicos sobre a evolução da queilite angular provocada por cigarros eletrônicos, foi decidida a realização de uma revisão integrativa. O termo "integrativa" refere-se à seleção de dados tanto qualitativos quanto quantitativos, abrangendo estudos experimentais e não experimentais, com o objetivo de obter uma compreensão mais aprofundada do fenómeno em estudo. As revisões integrativas permitem a inclusão de diversas metodologias de investigação (Sutton et al., 2019).

Após a formulação da questão de revisão “O uso de sistemas eletrônicos libertadores de nicotina poderá estar implicado na evolução menos favorável de lesões orais, nomeadamente a queilite angular?”, foram seguidas as orientações e diretrizes para revisões integrativas propostas em “Revisão integrativa: o que é? Como fazer?” (Tavares et al., 2010) e em “Conducting integrative reviews: a guide for novice nursing researchers” (Dhollande et al., 2012). As etapas incluíram a seleção das bases de dados da literatura – fontes de pesquisa; estratégias de busca na literatura; critérios de seleção; avaliação da qualidade metodológica; e colheita de dados e definição das categorias analíticas.

A pesquisa das informações para a realização desta revisão integrativa foi conduzida através da análise da bibliografia digital nas bases de dados eletrônicas “PubMed”, “Web of Science (WOS)” e “Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)”. Além da componente digital, a pesquisa foi complementada com a consulta de livros e referências citadas em artigos.

Nas bases de dados eletrônicas, a pesquisa foi realizada utilizando palavras-chave (ou MeSH Terms) combinadas entre si com a aplicação dos operadores booleanos “AND” e “OR” através do sistema de “pesquisa avançada” nas bibliotecas digitais.

A configuração da pesquisa foi a seguinte:

((((angular cheilitis) OR (angular cheilosis) OR (angular stomatitis) OR (comissural stomatitis) OR (rhagades) OR (perleche)) AND ((Cheilitis) OR (Keratosi, Actinic) OR (Precancerous Conditions) OR (Oral potentially malignant disorders) OR (Lip Neoplasm) OR (Neoplasm, Lip) OR (Neoplasms, Lip) OR (Cancer of Lip) OR (Lip Cancers) OR (Cancer of the Lip) OR (Lip Cancer) OR (Cancer, Lip) OR (Cancers, Lip)) Lip))) AND (((e-cigarrete smokers) OR (electronic nicotine delivery systems) OR (Electronic Cigarettes) OR (E-Cigs) OR (E Cigs) OR (E-Cig) OR (E Cig) OR (E-Cigarettes) OR (E Cigarettes) OR (E-Cigarette) OR (E Cigarette) OR (Electronic Cigarette) OR (Cigarette, Electronic) OR (Cigarettes, Electronic)) AND ((Cheilitis) OR (Keratosi, Actinic) OR (Precancerous Conditions) OR (Oral potentially malignant disorders) OR (Lip Neoplasm) OR (Neoplasm, Lip) OR (Neoplasms, Lip) OR (Cancer of Lip) OR (Lip Cancers) OR (Cancer of the Lip) OR (Lip Cancer) OR (Cancer, Lip) OR (Cancers, Lip))).

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos foram os seguintes: artigos publicados em português, inglês ou italiano; artigos publicados e indexados nas bases de dados referidas nos últimos 15 anos (de 2009 a 2024); artigos com abstract

disponível e que possam ser lidos na íntegra, abordando a temática da revisão integrativa; e artigos que sejam relevantes para a temática da revisão e publicados e indexados nas bases de dados mencionadas no período especificado. Serão excluídos os artigos que envolvam estudos em animais ou que tratem de outras patologias que possam influenciar a saúde oral, distorcendo assim os possíveis efeitos dos cigarros eletrônicos. A análise dos estudos selecionados e a síntese dos dados extraídos dos artigos serão realizadas de forma descritiva, permitindo observar, descrever e classificar os dados com o objetivo de consolidar o conhecimento produzido sobre o tema abordado na revisão.

A questão formulada para esta revisão integrativa foi: “O uso de sistemas eletrônicos libertadores de nicotina poderá estar implicado na evolução menos favorável de lesões orais, nomeadamente a queilite angular?”.

Para responder a esta pergunta foi utilizada a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Outcome):

- População (P): população que desenvolveu doença oral/queilite angular
- Intervenção (I): fumadores de e-cig
- Comparação (C): não fumadores de e-cig
- Outcome (O): evolução para lesão pré-maligna

**Tabela 3**

*Estratégia PICO*

P (população/paciente/problema)	Queilite angular	<b>Queilite Angular</b> angular cheilitis OR angular cheilosis OR angular stomatitis OR commissural stomatitis OR rhagades OR perleche
		AND
I (intervenção/fenómeno de interesse)	Fumadores de SELN / e-cigarrete smokers	e-cigarrete smokers OR electronic nicotin delivery systems OR Electronic Cigarettes OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig OR E Cig OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR Electronic Cigarette OR Cigarette, Electronic OR Cigarettes, Electronic
		AND
C (contexto/comparação)	Não fumadores de SELN	
		AND
O (outcome)	Evolução em lesão potencialmente maligna	<b>Lesões Pré-Cancerosas</b> Cheilitis OR Keratosis, Actinic OR Precancerous Conditions OR Oral potentially malignant disorders OR Lip Neoplasm OR Neoplasm, Lip OR Neoplasms, Lip OR Cancer of Lip OR Lip Cancers OR Cancer of the Lip OR Lip Cancer OR Cancer, Lip OR Cancers, Lip

## 2.4. Resultados

### 2.4.1. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos obtidos através da pesquisa foi realizada utilizando as aplicações de software de gestão bibliográfica como “Mendeley (Elsevier)” e “Zotero”, que permitiram de organizar a pesquisa, agrupar e remover os duplicados dos artigos. Subsequentemente, foi feita uma primeira triagem avaliando os títulos e os resumos dos artigos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Por fim, os textos completos dos estudos selecionados foram lidos e analisados para verificar a sua elegibilidade.

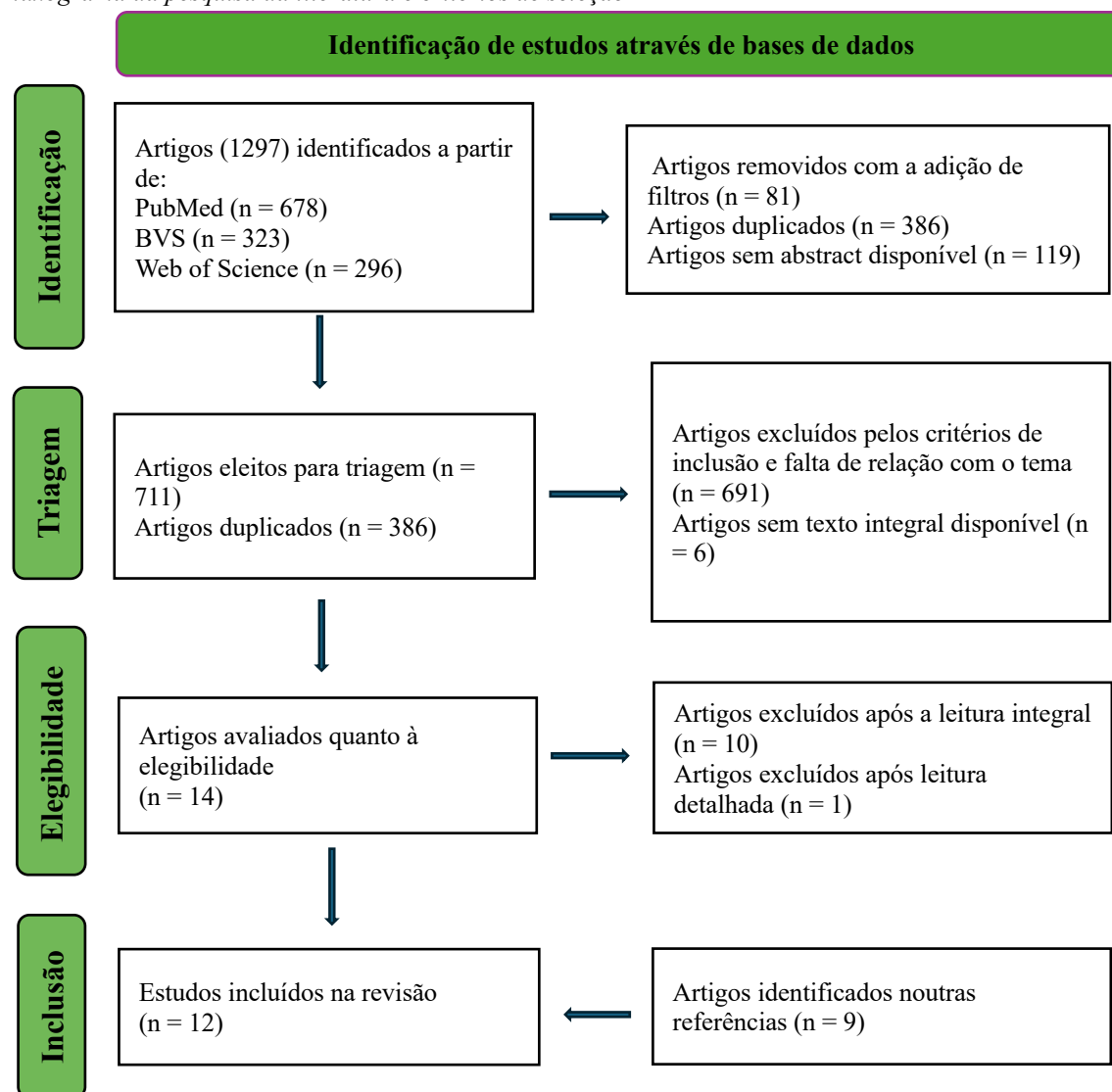
### 2.4.2. Extrapolação de dados

A pesquisa resultou em um total de 1.297 artigos, dos quais 648 foram encontrados na base de dados PubMed, 323 na base da BVS e 296 na base da WOS (cf Figura 2). Após a aplicação de filtros, como idioma (somente português, italiano e inglês), o número de

artigos foi reduzido para 1.216. Posteriormente, foram excluídos da pesquisa os artigos que não apresentavam abstract disponível, resultando em 1.097 artigos. Em seguida, com o auxílio de softwares de gestão bibliográfica, foram eliminados os artigos duplicados, totalizando 711 artigos. Desses, apenas 20, após a leitura dos títulos e resumos, foram considerados adequados para leitura completa, uma vez que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos e apresentavam pelo menos uma relação com o tema da revisão. Dentre esses, 14 artigos estavam disponíveis na íntegra para leitura, dos quais 4 foram selecionados após a análise detalhada. Finalmente, a pesquisa foi concluída com a seleção de 3 artigos provenientes dessa análise, acrescidos de outros 9 identificados por meio de referências adicionais, totalizando assim 12 artigos.

**Figura 2**

*Fluxograma da pesquisa da literatura e critérios de seleção.*



Nota: Representação gráfica do diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

### **2.4.3. Características dos estudos selecionados**

Foram selecionados doze artigos para esta revisão (Tabela 4): sete foram classificados como revisões da literatura científica, sendo cinco delas definidas como “revisões de literatura”, uma como “revisão guarda-chuva”, e outra como “revisão sistemática qualitativa”. Outros três estudos foram classificados como “estudo analítico transversal”, ou seja, um estudo transversal de natureza analítica, enquanto os dois últimos foram “relatos de caso”, pesquisas médicas e científicas focadas na análise detalhada de casos clínicos.

**Tabela 4***Principais objetivos e resultados dos estudos selecionados para a análise.*

<b>Título</b>	<b>Autor/Ano</b>	<b>Local Do Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Recolha de dados</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados/Conclusões</b>
“Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers”	Bardellini et al., 2018	Italy	Analytical Cross-Sectional study	Não especificado	Avaliar a prevalência e as características das lesões na mucosa oral em ex-fumadores comparadas aos utilizadores de cigarros eletrônicos.	A estomatite nicotínica, língua pilosa e queilite angular foram significativamente mais comuns entre os consumidores de cigarros eletrônicos. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos em termos de lesões orais potencialmente malignas (líquen plano, leucoplasia). São necessários estudos futuros com amostras maiores para avaliar o risco de lesões na mucosa oral resultantes do hábito de usar cigarros eletrônicos.
“Presence of the Carcinogen N'-Nitrosornicotin e in Saliva of E-cigarette Users”	Bustamante et al., 2018	Estados Unidos da América Equador	Analytical Cross-Sectional study	Amostra de saliva (2-5 mL)	Investigar a presença/formação endógena do carcinogénico oral específico do tabaco-NNN na saliva de utilizadores de cigarros eletrônicos.	É necessário caracterizar melhor os fatores que contribuem para a formação endógena de NNN na saliva de utilizadores de cigarros eletrônicos. A fonte de exposição a um carcinogénico humano deve ser considerada para potenciais impactos na saúde dos utilizadores de cigarros eletrônicos a longo prazo.
“E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature”	Flach S, Maniam P, Manickavasagam J, 2019	Reino Unido Alemanha	Revisão sistemática qualitativa	PubMed Cochrane CINAHL Plus Web of Science Trip Medical Database	Avaliar a associação entre cigarros eletrônicos e cancro de cabeça e pescoço.	Existem evidências limitadas de que os cigarros eletrônicos são prejudiciais e potencialmente carcinogénicos para a cabeça e pescoço, com relatos indicando que podem causar danos <i>in vitro</i> e que os líquidos aromatizados são particularmente nocivos. À data, não há evidências de qualidade suficiente para concluir que os cigarros eletrônicos são menos prejudiciais do que os cigarros convencionais.

<b>Título</b>	<b>Autor/Ano</b>	<b>Local Do Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Recolha de dados</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados/Conclusões</b>
“Oral Carcinoma Associated with Chronic Use of Electronic Cigarettes”	Nguyen et al., 2019	Estados Unidos da América Vietnam	Case-Report	Exames clínicos, testes laboratoriais, biópsia oral.	Descrever dois casos de carcinoma oral relacionados com o uso prolongado de cigarros eletrônicos.	Descrevem-se dois casos de pacientes com cancro oral que não apresentam fatores de risco identificáveis, exceto o uso de cigarros eletrônicos. Este trabalho refere ser importante que os pacientes e os profissionais de saúde (médicos, dentistas e enfermeiros) estejam cientes de que o uso de cigarros eletrônicos ou de outros sistemas eletrônicos de libertação de nicotina (SELN) pode estar associado a um risco aumentado de cancro oral.
“Deregulation of Biologically Significant Genes and Associated Molecular Pathways in the Oral Epithelium of Electronic Cigarette Users “	Tommasi et al., 2019	Estados Unidos da América	Analytical Cross-Sectional study	Raspagem oral (extração de células epiteliais orais). RNA-seq para deteção de transcritos aberrantes. RT-qPCR para medir os níveis de expressão. Combinação de ferramentas bioinformáticas e recursos.	Comparar a regulação de genes críticos nas vias moleculares em todo o genoma nas células epiteliais orais de utilizadores de cigarros eletrônicos e fumadores de cigarros convencionais, com as de não fumadores (grupo de controlo).	A análise do transcriptoma completo das células epiteliais orais de utilizadores exclusivamente de cigarros eletrônicos ou de fumadores convencionais revela que os vapers, tal como os fumadores, mostram uma desregulação de genes críticos, a maioria dos quais está relacionada com vias e funções ligadas ao cancro, não se verificando esta alteração em indivíduos não fumadores.

<b>Título</b>	<b>Autor/Ano</b>	<b>Local Do Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Recolha de dados</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados/Conclusões</b>
“E-cigarettes and oral health - What do dental professionals need to know?”	Alshafei N, Kandil S, Wahba M et al., 2020	Egito	Revisão da literatura	Não especificado	Fornecer aos profissionais de odontologia uma visão atualizada dos dados disponíveis sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde oral.	Os cigarros eletrônicos não são tão inofensivos como muitas vezes se pensa. Estudos identificaram vários casos de candidíase hiperplásica entre os utilizadores de cigarrilhas eletrônicas, além de manifestações como língua pilosa, queilite angular e estomatite de nicotina.
“What every dentist needs to know about electronic cigarettes”	Bestman et al., 2020	Estados Unidos da América	Revisão da literatura	Não especificado	Rever as evidências emergentes das sequelas orais e sistêmicas e o risco de lesões físicas associadas ao uso do cigarro eletrônico.	Há evidências crescentes de que o uso de cigarros eletrônicos pode causar distúrbios sistêmicos bem como na cavidade oral, quer pela associação ao aumento de cáries, quer pela presença de agentes carcinogénicos no produto vaporizado.
“Electronic Cigarettes and Head and Neck Cancer Risk— Current State of Art”	Szukalska M, Szyfter K, Florek E et al., 2020	Europa Estados Unidos da América	Revisão da literatura	PubMed, CINAHL Plus, Embase, Cochrane Library, Web of Science	Comparar os efeitos na saúde e a nível molecular do uso de cigarros eletrônicos com os efeitos do tabagismo tradicional no trato respiratório superior. Avaliar a segurança e o impacto dos cigarros eletrônicos no risco de cancro da cabeça e pescoço.	Os resultados indicam que, em comparação com os fumadores de tabaco convencional, os utilizadores de cigarros eletrônicos têm um risco menor de desenvolver carcinoma das células escamosas da cabeça e pescoço (HNSCC). No entanto, são necessários mais estudos a longo prazo para avaliar melhor a segurança dos cigarros eletrônicos.

<b>Título</b>	<b>Autor/Ano</b>	<b>Local Do Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Recolha de dados</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados/Conclusões</b>
“Vaping the Venom: Oral Cavity Cancer in a Young Adult with Extensive Electronic Cigarette Use”	Klawinski et al., 2021	Estados Unidos da América	Case-Report	Exames clínicos, biópsia e análises histopatológicas. PCR para verificar a presença de HPV.	Relatar um caso de CCE negativo para HPV num jovem adulto com histórico de uso de sistemas eletrônicos de libertação de nicotina por vaping.	O uso de cigarros eletrônicos pode induzir efeitos carcinogênicos com uma possível ligação ao desenvolvimento de cancro na cavidade oral.
“Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk”	Sultan A, Jessri M, Farah C, 2021	Estados Unidos da América, Austrália	Revisão da literatura	Não especificado.	Fazer uma análise crítica das evidências mais recentes sobre os efeitos sistêmicos e na cavidade oral dos SELN. Adicionalmente, são exploradas as diretrizes baseadas em evidências para o uso dos ENDS como auxílio na cessação do tabagismo no ambiente odontológico.	Atualmente, não há evidências sólidas que sugiram um papel direto dos SELN na patogênese de distúrbios potencialmente malignos na cavidade oral ou cancro oral. É importante notar que, embora a patogênese exata do cancro oral ainda seja desconhecida e a maioria dos pacientes seja diagnosticada por volta da sétima década de vida, acredita-se que o cancro oral seja resultado de mutações acumuladas ao longo do tempo.
“The Risk and Safety Profile of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS): An Umbrella Review to Inform ENDS Health Communication Strategies”	Asfar T, Jebai R, Li W et al., 2023	Estados Unidos da América	Umbrella review	PubMed, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, The Cochrane database	Compilar as provas disponíveis acerca do perfil de risco e segurança dos dispositivos eletrônicos de administração de nicotina para orientar as estratégias de comunicação em saúde relacionadas com os SELN.	Os sistemas SELN não podem ser considerados seguros, uma vez que geram diversas substâncias químicas prejudiciais com efeitos negativos para a saúde. Foram detetados traços de metais perigosos como chumbo e alumínio nos líquidos e aerossóis destes dispositivos.

<b>Título</b>	<b>Autor/Ano</b>	<b>Local Do Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Recolha de dados</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados/Conclusões</b>
“The use of E-cigarettes as risk factor for oral potentially malignat disorders and oral cancer: a rapid review of clinical evidence”	Gallagher K, Vargas P, Santos-Silva A, 2024	Brasil Paraguai	Revisão rápida	Pubmed, Web of Science	Avaliar as evidências clínicas disponíveis sobre o uso de cigarros eletrônicos como um fator de risco para lesões orais potencialmente malignas (OPMD) e cancro oral.	Presença de potenciais agentes carcinogêneos nos cigarros eletrônicos, ainda que em doses menores, em comparação com o tabaco convencional, podem induzir alterações moleculares na mucosa oral e danos ao DNA nas células orais sem qualquer alteração clínica aparente. Não há ainda fortes evidências de desenvolvimento de lesões orais potencialmente malignas em utilizadores de cigarros eletrônicos, mas mais estudos clínicos são necessários.

Nota: SELN (sistemas de libertação de nicotina), OPMD (Oral potencial malignant disorders), DNA (Dexoxiribonucleic acid), NNN (N'-nitrosonornicotina), HN (Head and Neck), HNSCC (Squamous cell carcinoma of the head and neck), CCE (carcinoma de células escamosas), PCR (Polymerase chain reaction), HPV (Human Papillomavirus), RNA-seq (RNA-sequencing), RT-qPCR (Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction).

#### **2.4.4. Sumário dos resultados dos estudos**

Na tabela 2 observam-se os pontos mais importantes de cada artigo, como o título, objetivos e os resultados alcançados; todos eles informam sobre assuntos referentes à pesquisa.

#### **2.4.5. Queilite angular e outras as patologias associadas aos cigarros eletrônicos**

Bardellini et al. (2018) realizaram um estudo transversal analítico com o objetivo de determinar a prevalência de diversas patologias orais entre fumadores de cigarros convencionais e utilizadores de dispositivos eletrônicos para a libertação de nicotina. O estudo foi conduzido por meio de biópsias orais e análises histopatológicas subsequentes, revelando uma série de lesões e patologias entre os participantes. As condições observadas incluíam queilite angular, melanose, estomatite nicotínica, língua pilosa, candidíase, líquen plano, leucoplasia e carcinoma de células escamosas. A amostra estudada consistia em 55 sujeitos, dos quais 34,6% eram fumadores de cigarros convencionais e 65,4% eram utilizadores de dispositivos para a libertação de nicotina.

Este estudo, corroborado por outras investigações, evidenciou que o uso de dispositivos eletrônicos para a administração de nicotina pode estar associado a uma variedade de patologias orais, destacando a necessidade de mais pesquisas para compreender melhor as implicações a longo prazo dos cigarros eletrônicos na saúde oral (Bardellini et al., 2018; Falch et al., 2019; Bestman et al., 2020; Alshafei et al., 2020; Sultan et al., 2021). Sultan et al. (2021) destacam ainda uma correlação entre queilite angular, estomatite nicotínica e língua pilosa com xerostomia (ou boca seca), um efeito secundário comum.

Outros estudos relatam que um dos efeitos frequentes do uso crônico de cigarros eletrônicos é a xerostomia, causada pelo glicol de propileno e pela glicerina vegetal, bem como pela elevada absorção de água que provocam (Bestman et al., 2020). Alshafei et al. (2020) também reportam que uma condição muito comum entre os utilizadores de cigarros eletrônicos é a candidíase hiperplásica (ou leucoplasia por *Candida* sp.).

Os mesmos autores (Alshafei et al., 2020), em concordância com Szukalska et al. (2020), relataram que os cigarros eletrônicos podem alterar o fluxo sanguíneo na mucosa oral, modificar o microbioma oral, aumentar a presença de agentes patogénicos orais, provocar respostas inflamatórias nas gengivas e tornar as células epiteliais mais vulneráveis a infeções. Teoricamente, de acordo com os autores, isso poderia aumentar o risco de transformações malignas (Alshafei et al., 2020; Szukalska et al., 2020).

#### **2.4.6. Cigarros eletrônicos e substâncias cancerígenas**

Estudos relativamente recentes indicam que os cigarros eletrônicos podem não ser tão seguros quanto frequentemente se presume (Alshafei et al., 2020; Bestman et al., 2020). A vaporização dos líquidos nos dispositivos eletrônicos pode libertar substâncias cancerígenas, como evidenciado pelo estudo de Alshafei et al. (2020), apontando para a presença de metais pesados, tais como alumínio, arsénio, cobre e outros, que são libertados durante o processo de vaporização e que podem contribuir para o desenvolvimento de cancro oral (Bestman et al., 2020; Asfar et al., 2023). Para além da possível transformação maligna, os riscos associados aos dispositivos eletrônicos incluem lesões, como queimaduras, provocadas pela explosão destes aparelhos (Bestman et al., 2020).

O estudo de Bestman et al. (2020) reuniu evidências que demonstram a presença de vários agentes cancerígenos nos líquidos dos cigarros eletrônicos, suscitando preocupações quanto ao seu potencial risco carcinogénico. As investigações mostraram que linhagens celulares expostas aos líquidos dos cigarros eletrônicos apresentaram uma redução na vitalidade celular e um aumento nas taxas de apoptose e necrose, independentemente da presença de nicotina. Além disso, o vapor dos cigarros eletrônicos, com ou sem nicotina, revelou-se citotóxico para linhagens celulares epiteliais e foi capaz de causar quebras na cadeia de DNA (Bestman et al., 2020). Outros estudos corroboraram estes achados, indicando que os aerossóis produzidos pelos cigarros eletrônicos induzem efeitos citotóxicos significativos, incluindo danos no DNA e stress oxidativo, além de um aumento na mortalidade celular e migração de células tumorais (Flach et al., 2019).

Bustamante et al. (2018) conduziram um estudo transversal analítico com o objetivo de detetar a presença endógena de um carcinógeno oral específico, a N'-nitrosonornicotina (NNN), em utilizadores de cigarros eletrônicos através da análise de saliva. O estudo revelou que a NNN também é libertada na saliva dos fumadores de dispositivos eletrônicos; de facto, a NNN salivar foi detetada em 16 de 20 utilizadores de cigarros eletrônicos e em 19 de 20 fumadores de cigarros convencionais. Embora a concentração de NNN salivar fosse detetável em 80% dos utilizadores de cigarros eletrônicos, esta era significativamente mais baixa ( $14,6 \pm 23,1$  pg/mL) em comparação com os fumadores de cigarros convencionais ( $94,5 \pm 176$  pg/mL) (Bustamante et al., 2018).

Em 2021, Sultan et al. discutiram a comparação da quantidade de formaldeído inalado entre cigarros eletrônicos e cigarros convencionais, revelando que a inalação diária de 3mL de aerossol de cigarro eletrônico resulta na inalação de 14 mg de formaldeído, o que é significativamente maior do que os 3 mg inalados ao consumir um maço de cigarros convencionais. Este aumento é atribuído ao formaldeído presente nos aerossóis dos cigarros eletrônicos, que pode depositar-se no trato respiratório de forma mais eficiente devido ao superaquecimento da bobina dos dispositivos (Sultan et al., 2021).

Adicionalmente, Asfar et al. (2023) observaram que o uso de cigarros eletrônicos expõe os indivíduos a várias substâncias químicas potencialmente irritantes e cancerígenas, como formaldeído, acetaldeído e nitrosaminas, bem como metais pesados como níquel, chumbo e cromo. A exposição prolongada a essas substâncias pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de inflamações e condições pré-cancerígenas ou cancerígenas na cavidade oral (Asfar et al., 2023).

Gallagher et al. (2023) compilaram dados clínicos de vários estudos e concluíram que ainda não há evidências suficientes para garantir que o uso continuado de cigarros eletrônicos promove o desenvolvimento de cancro. No entanto, dois estudos analisados revelaram níveis significativamente mais altos de micronúcleos em células esfoliadas orais de utilizadores de cigarros eletrônicos e fumadores de cigarros convencionais em comparação com não fumadores. A presença de micronúcleos sugere a presença de agentes genotóxicos que causam danos e perdas no DNA. Foram também analisadas anomalias metafásicas, que foram mais frequentes em utilizadores de cigarros eletrônicos do que em fumadores de cigarros convencionais (Gallagher et al., 2024). Embora estes estudos indiquem danos no DNA das células da cavidade oral de utilizadores de cigarros eletrônicos e sugiram um potencial efeito genotóxico, Gallagher et al. (2024) também observaram que o risco de viés nos estudos, incluindo a inclusão de indivíduos com antecedentes de tabagismo convencional ou consumo de álcool, limita a inferência precisa sobre a causalidade associada aos cigarros eletrônicos.

#### **2.4.7. Uso continuado de dispositivos eletrônicos e o desenvolvimento de carcinoma oral**

Entre as lesões da cavidade oral com potencial malignidade, destaca-se a leucoplasia (van der Waal, 2015). Um caso específico de leucoplasia com hiperqueratose sem displasia foi identificado por Bardellini et al. (2018) em utilizadores de cigarros eletrônicos. Embora

ainda não se trate de uma lesão maligna, este achado constitui um alerta para a necessidade de uma vigilância rigorosa destes pacientes.

Tommasi et al. (2019) conduziram o primeiro estudo que evidenciou uma relação entre o uso de cigarros eletrônicos e a desregulação significativa de genes críticos nas vias moleculares associadas ao desenvolvimento de cancro. O estudo comparou o genoma de células epiteliais orais de utilizadores de cigarros eletrônicos e fumadores de cigarros convencionais com o genoma de não fumadores (grupo controlo). Para tal, foi realizada uma raspagem intraoral para extrair as células epiteliais, que são mais afetadas pelo tabagismo. As técnicas utilizadas incluíram o sequenciamento de RNA (RNA-seq) para análise da presença e quantidade de RNA e a reação em cadeia da polimerase quantitativa por transcrição reversa (RT-qPCR) para quantificar a expressão genética. A análise RNA-seq revelou um número considerável de transcritos expressos de forma aberrante em ambos os grupos de fumadores em comparação com os não fumadores. No entanto, nos fumadores de cigarros eletrônicos, a maioria dos transcritos desregulados eram de RNA regulador não codificante, em contraste com os fumadores convencionais. Além disso, o estudo concluiu que as alterações do transcriptoma associadas ao uso de cigarros eletrônicos estão envolvidas na tumorigénese do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, entre outros tipos (Tommasi et al., 2019).

Nguyen et al. (2019) realizaram dois estudos de caso em 2019, envolvendo exames laboratoriais e biópsias orais. O primeiro caso envolveu um homem de 66 anos que usava cigarros eletrônicos há cerca de 13 anos (pelo menos vinte inalações diárias). Os exames orais mostraram, além de uma grave secura da boca, a presença de áreas de endurecimento e parestesia anormal e queratósica na língua, onde foi realizada uma biópsia na região anterior. O exame histopatológico revelou a presença de colagénio no estroma do tecido conjuntivo, com infiltrações de ninhos e ilhas de células epiteliais tumorais, apresentando forma basaloide, núcleos hipercromáticos e citoplasma escasso, além de diferenciação escamosa e numerosas figuras mitóticas com atipia nuclear. No segundo caso, um homem de 59 anos apresentava uma lesão ulcerativa no lábio inferior, que não cicatrizava há 9 meses, associada a secura da boca e dificuldade em engolir. A biópsia revelou um epitélio escamoso estratificado displásico infiltrado no tecido conjuntivo subjacente, com atipia nuclear e pleomorfismos, além de abundância de figuras mitóticas. Em ambos os casos, foram observadas xerostomia e carcinoma oral, especificamente carcinoma basaloide das

células escamosas, sem outros fatores de risco aparentes, exceto o uso crônico de cigarros eletrônicos (Nguyen et al., 2019).

Apesar de haver ainda poucos relatos sobre a relação entre o uso de cigarros eletrônicos e o desenvolvimento de cancro oral, Klawinski et al. (2021) conduziram um estudo de caso em 2021 com um jovem de 19 anos que, após fumar cigarros convencionais durante cerca de 4 anos, passou a utilizar cigarros eletrônicos diariamente. O paciente apresentou uma lesão ulcerosa persistente na porção lateral esquerda da língua, originada após morder acidentalmente a língua. Após diversos tratamentos sem alívio dos sintomas, foram realizados exames, incluindo Tomografia Axial Computorizada (TAC), que identificou uma lesão invasiva na língua esquerda que se estendia até ao pavimento da boca, com linfonodos necróticos bilaterais e envolvimento da veia jugular esquerda. A biópsia revelou um carcinoma das células escamosas invasivo pouco diferenciado. O paciente, diagnosticado com um tumor de estágio IV (cT4aN3b[N2c]M0) através de tomografia por emissão de positrões (PET), foi submetido a uma glossectomia total e, apesar de radioterapia e quimioterapia, desenvolveu uma doença metastática e faleceu seis meses depois devido a um evento cardiorrespiratório agudo (Klawinski et al., 2021). Embora não se possa atribuir exclusivamente o cancro ao uso de cigarros eletrônicos, os autores sugerem que a utilização desses dispositivos pode acelerar o processo, possivelmente iniciado pelos cigarros convencionais (Klawinski et al., 2021).

## **2.5. Discussão**

São vários os artigos que referem a queilite angular como uma lesão associada ao uso continuado de sistemas eletrônicos de libertação de nicotina (Bardellini et al., 2018; Bestman et al., 2020; Szukalska et al., 2020; Sultan et al., 2021; Gallagher et al., 2023), no entanto, apenas Bardellini et al. (2018) realizou um estudo analítico no qual avaliou diferentes lesões associadas ao uso destes dispositivos. Desta forma, não é ainda possível prever se a queilite angular, lesão inflamatória benigna associada usualmente a condições de alguma fragilidade, tais como o uso de próteses mal-adaptadas, síndrome de Down ou síndrome de Sjögren, deficiências nutricionais (Pandarthodiyil et al., 2021), poderá evoluir para uma lesão potencialmente maligna. Para além da queilite angular, outras lesões foram associadas ao uso de cigarros eletrônicos, diferentes das encontradas em fumadores convencionais. Estudos analíticos realizados por Bardellini et al. (2018) indicam uma prevalência significativa e preocupante de lesões mucosas orais tais como a estomatite nicotínica e língua pilosa, que foram observadas com alguma frequência.

Szukalska et al. e Aslshafei et al. (2020) sugerem que essas condições podem ter efeitos potencialmente nocivos a longo prazo.

Uma análise detalhada dos dados recolhidos destaca um aumento acentuado dos biomarcadores responsáveis por danos celulares e inflamação na mucosa oral dos utilizadores de cigarros eletrônicos. Este facto é claramente relatado pelos estudos conduzidos por Flach et al. (2019), Bestman et al. (2020) e Sultan et al. (2021). Em particular, esses estudos sugerem que a exposição contínua e prolongada aos diversos compostos químicos presentes nos líquidos usados e nas emissões produzidas por sistemas eletrônicos libertadores de nicotina poderá contribuir para o desenvolvimento de condições patológicas pré-cancerígenas e cancerígenas na cavidade oral, ainda que mais estudos sejam referidos como necessários (Flach et al., 2019, Bestman et al. 2020, Sultan et al. 2021). Um dos carcinogéneos orais e esofágicos específico do tabaco é a N'-nitrosornicotina, que se forma endogenamente através da nitrosação dos alcaloides presentes no tabaco, nicotina e nornicotina, foi também encontrada em utilizadores de cigarros eletrônicos (Bustamante et al., 2018). Para além da NNN, também os utilizadores de cigarros eletrônicos estão mais expostos ao efeito de substâncias, notoriamente tóxicas, carcinogénicas e irritantes, como formaldeído, acetaldeído e nitrosaminas, juntamente com metais pesados como chumbo e alumínio (Sultan et al., 2021; Asfar et al., 2024). Apesar de uma parte destas substâncias também estarem presentes no tabaco dos cigarros convencionais, não é ainda possível fazer uma analogia dos malefícios do tabaco convencional e os possíveis malefícios dos produtos dos cigarros eletrônicos, dado a ainda recente utilização destes últimos e a reduzida quantidade de estudos nesta área. Indicando um alto grau de genotoxicidade e citotoxicidade nas células da mucosa oral, alguns estudos, reunidos numa revisão da literatura realizada por Gallagher et al. (2023), constataram que as anomalias metanucleares eram significativamente mais frequentes nos utilizadores de cigarros eletrônicos, corroborando a ideia de que não são uma alternativa segura aos cigarros convencionais (Bestman et al., 2020; Aslshafei et al., 2020).

Os casos clínicos examinados por Nguyen et al. (2019) e Klawinski et al. (2021) destacam a presença de carcinoma oral encontrado em pacientes que utilizaram cigarros eletrônicos por períodos mais ou menos prolongados. Em ambos os casos, os resultados sugerem uma correlação significativa entre o uso crónico destes dispositivos e o surgimento de lesões ulcerativas e carcinoma basaloide de células escamosas. Esses estudos abrangentes

ênfaticamente a importância crucial de fazer uma vigilância regular dos pacientes que adotam SELN pelo potencial risco de desenvolver graves patologias orais. Estudos moleculares adicionais são necessários para esclarecer a relação entre os aerossóis dos cigarros eletrônicos e o cancro da cavidade oral. Os resultados existentes, ainda que esparsos, destacam os potenciais riscos para a saúde associados ao uso destes dispositivos, com implicações potenciais para o desenvolvimento de condições patológicas pré-cancerígenas, destacando a necessidade de mais pesquisas e maior conscientização pública sobre os perigos associados à vaporização de substâncias químicas nocivas presentes nos líquidos de cigarros eletrônicos (Flach et al., 2019; Szukalska M, et al., 2020; Klawinski et al., 2021; Gallagher et al., 2024).

É essencial considerar as limitações dos diferentes estudos analisados, como a variedade de métodos de pesquisa utilizados e a falta de estudos retrospectivos de longo prazo, dado a recente utilização dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina (Hiemstra Pieter S. e Bals R., 2016). Além disso, a variabilidade na composição química dos líquidos de cigarros eletrônicos de sistema fechado e dos próprios dispositivos (Breland A. et al., 2017) representa um desafio significativo para compreender completamente o impacto na saúde.

Embora as evidências científicas sobre este emergente sistema eletrônico de liberação de nicotina sejam ainda escassas e limitadas, esta revisão procurou reunir informações abrangentes, para que, de uma forma adequada e conscienciosa, se possa alertar para os riscos da sua utilização, concordando também com vários autores (Alshafei et al., 2020; Bestman et al., 2020), especialmente as novas gerações.

### 3. CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa tem como objetivos descrever a queilite angular, os seus fatores causais, e perceber a sua associação à utilização de sistemas eletrônicos de libertação de nicotina, de acordo com a bibliografia disponível e aprofundar os conhecimentos dos potenciais efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde oral, nomeadamente no desenvolvimento/evolução da queilite angular, ou outras lesões potencialmente malignas.

Não foram encontradas evidências que confirmem de forma clara que a queilite angular, descrita como uma das condições frequentes entre os utilizadores de cigarros eletrônicos, possa evoluir malignamente após exposição prolongada aos vapores emitidos por estes dispositivos, no entanto, os dados disponíveis indicam que a exposição contínua aos aerossóis pode resultar em danos celulares e processos inflamatórios locais. Estudos recentes relatam alguns efeitos preocupantes relacionados com o seu uso, nomeadamente algumas lesões orais, como queilite angular, estomatite nicotínica e carcinoma basaloide de células escamosas. Também foram detetados agentes carcinogéneos nos produtos dos cigarros eletrônicos, bem como agentes citotóxicos e genotóxicos nas células epiteliais orais dos utilizadores destes dispositivos. Ainda assim, não se pode afirmar, à luz do conhecimento atual, que os cigarros eletrônicos são, de facto, um fator de risco para cancro oral.

Os dados disponíveis ressaltam a necessidade urgente de mais pesquisas, pelo que é imperativo que futuros estudos se concentrem em análises prospetivas e de longo prazo.

De acordo com recomendação de vários autores, sugere-se o uso controlado dos sistemas eletrônicos de libertação de nicotina, apenas como forma de cessação tabágica, e não como alternativa à utilização de cigarros convencionais.

É fundamental que profissionais de saúde e reguladores intensifiquem a vigilância sobre os pacientes que utilizam sistemas eletrônicos de libertação de nicotina. A proteção da saúde pública exige um entendimento mais profundo dos potenciais efeitos adversos e a implementação de medidas apropriadas para mitigar os riscos associados ao uso de cigarros eletrônicos.



#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agudo, A., Bonet, C., Travier, N., González, C. A., Vineis, P., Bueno-de-Mesquita, H. B., Trichopoulos, D., Boffetta, P., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., Kaaks, R., Lukanova, A., Schütze, M., Boeing, H., Tjonneland, A., Halkjaer, J., Overvad, K., Dahm, C. C., Quirós, J. R., ... Riboli, E. (2012). Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Journal of Clinical Oncology*, 30(36), 4550–4557. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0183>
- Almazrooa, S. A., Woo, S. B., Mawardi, H., & Treister, N. (2013). Characterization and management of exfoliative cheilitis: A single-center experience. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(6). <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.08.016>
- Almeida-da-Silva, C. L. C., Dakafay, H. M., O'Brien, K., Montierth, D., Xiao, N., & Ojcius, D. M. (2021). Effects of electronic cigarette aerosol exposure on oral and systemic health. *Biomedical Journal*, 44(3), 252-259. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.07.003>
- Alshafei, N., Kandil, S. E. D. Y., Wahba, M., Iskaros, M. A., M. Kolaib, Y., Mokhtar, R., & Helwa, I. (2020). E-cigarettes and oral health - What do dental professionals need to know? *Journal of Oral Disease Marker*, 4(1), 7–13. <https://doi.org/10.15713/ins.jodm.31>
- Asfar, T., Jebai, R., Li, W., Oluwole, O. J., Ferdous, T., Gautam, P., Schmidt, M., Noar, S., Lindblom, E., Eissenberg, T., Bursac, Z., Vallone, D., & Maziak, W. (2023). The Risk and Safety Profile of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS): An Umbrella Review to Inform ENDS Health Communication Strategies. [https://doi.org/\[DOI\]](https://doi.org/[DOI])
- Bardellini, E., Amadori, F., Conti, G., & Majorana, A. (2017). Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontologica Scandinavica*, 76(3), 226–228. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1283288>
- Bestman, E. G., Brooks, J. K., Mostoufi, B., & Bashirelahi, N. (2021). What every dentist needs to know about electronic cigarettes. *General Dentistry*, 69(3), 31-36. Published with permission of the Academy of General Dentistry. <https://www.agd.org/generaldentistry>
- Breland, A., Soule, E., Lopez, A., Ramôa, C., El-Hellani, A., & Eissenberg, T. (2017). Electronic cigarettes: What are they and what do they do? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1394(1), 5–30. <https://doi.org/10.1111/nyas.12977>
- Bustamante, G., Ma, B., Yakovlev, G., Yershova, K., Le, C., Jensen, J., Hatsukami, D. K., & Stepanov, I. (2018). Presence of the Carcinogen N'-Nitrosonornicotine in Saliva of E-cigarette Users. *Chemical Research in Toxicology*, 31(8), 731–738. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00089>
- Davis, D. R., Morean, M. E., Bold, K. W., Camenga, D., Kong, G., Jackson, A., Simon, P., & Krishnan-Sarin, S. (2021). Cooling e-cigarette flavors and the association with e-cigarette use among a sample of high school students. *PLoS ONE*, 16(9), e0256844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256844>
- DermNet NZ. (2022, September). *Angular cheilitis*. DermNet. <https://dermnetnz.org/topics/angular-cheilitis>

- Dhollande, S., Taylor, A., Meyer, S., & Scott, M. (2021). Conducting integrative reviews: A guide for novice nursing researchers. *Journal of Research in Nursing*, 26(5), 427–438. <https://doi.org/10.1177/1744987121997907>
- Dutra, L. M., Grana, R., & Glantz, S. A. (2017). Philip Morris research on precursors to the modern e-cigarette since 1990. *Tobacco Control*, 26(e2), E97–E105. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053406>
- Clapp, P. W., & Jaspers, I. (2017). Electronic cigarettes: Their constituents and potential links to asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 17(79). <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0755-7>
- E-Cigarette Direct. (2013, October 2). *Interview with the inventor of the e-cigarette: Herbert A. Gilbert*. E-Cigarette Direct. <https://www.ecigarettedirect.co.uk/ashtray-blog/2013/10/interview-inventor-e-cigarette-herbert-a-gilbert.html>
- 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, 47. <https://doi.org/10.18332/TID/116988>
- Federico, J. R., Basehore, B. M., & Zito, P. M. (2021). Cheilite angolare. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536929/>
- Flach, S., Maniam, P., & Manickavasagam, J. (2019). E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. *Clinical Otolaryngology*, 44(5), 749–756. <https://doi.org/10.1111/coa.13384>
- Freitas, A. da S., de Sousa, I. P., & Cunha, P. de O. (2023). Cigarros de tabaco e cigarros eletrônicos: Quais os impactos na saúde bucal? *Brazilian Journal of Health Review*, 6(5), 25820–25835. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-568>
- Fuller, T. W., Acharya, A. P., Meyyappan, T., Yu, M., Bhaskar, G., Little, S. R., & Tarin, T. V. (2018). Comparison of bladder carcinogens in the urine of e-cigarette users versus non-e-cigarette using controls. *Scientific Reports*, 8(1), 178. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-19030-1>
- Gallagher, K. P. D., Vargas, P. A., & Santos-Silva, A. R. (2024). The use of E-cigarettes as a risk factor for oral potentially malignant disorders and oral cancer: a rapid review of clinical evidence. In *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* (Vol. 29, Issue 1, pp. e18–e26). *Medicina Oral S.L.* <https://doi.org/10.4317/medoral.26042>
- Goniewicz, M. L., Gawron, M., Knysak, J., Kosmider, L., Sobczak, A., Kurek, J., Prokopowicz, A., Jablonska-Czapla, M., Rosik-Dulewska, C., Havel, C., Jacob, P., & Benowitz, N. (2014). Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco Control*, 23(2), 133–139. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050859>
- 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>
- Hiemstra, P. S., & Bals, R. (2016). Basic science of electronic cigarettes: Assessment in cell culture and in vivo models. *Respiratory Research*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0447-z>

- Hilton, R., *et al.* (2020). E-cigarettes and vaping associated lung injury: A case series and brief review. *The American Journal of the Medical Sciences*, 359(3), 137–139. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.01.005>
- 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), 3788. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38978-w>
- International Agency for Research on Cancer. (n.d.). *12 formas de reduzir o risco de câncer*. Cancer Code Europe. <https://cancer-code-europe.iarc.fr>. Consulted on July 11, 2024.
- Klawinski, D., Hanna, I., Breslin, N. K., Katzenstein, H. M., & Indelicato, D. J. (2021). Vaping the venom: Oral cavity cancer in a young adult with extensive electronic cigarette use. *Pediatrics*, 147(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-022301>
- Krishnan, P. A., & Kannan, R. (2013). Comparative study on the microbiological features of angular cheilitis in HIV seropositive and HIV seronegative patients from South India. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 17(3), 346–350. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.125183>
- Kulhánová, I., Forman, D., Vignat, J., Espina, C., Brenner, H., Storm, H. H., Bauld, L., & Soerjomataram, I. (2020). Tobacco-related cancers in Europe: The scale of the epidemic in 2018. *European Journal of Cancer*, 139, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.024>
- Lugović-Mihić, L., Pilipović, K., Crnarić, I., Šitum, M., & Duvančić, T. (2018). Differential diagnosis of cheilitis – How to classify cheilitis? *Acta Clinica Croatica*, 57(2), 342–351. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.16>
- MacFarlane, T. W., & Helnarska, S. J. (1976). The microbiology of angular cheilitis. *British Dental Journal*, 140(12), 403–406. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4803737>
- Mahdani, F. Y., Jati, G. D., Febrine, E. T., Cahyaningrum, K. W., Radithia, D., & Wicaksono, S. (2023). Knowledge of xerostomia and angular cheilitis in geriatric population among clinical dental students: An institutional cross-sectional study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 13(6), 443–449. [https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD\\_91\\_23](https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_91_23)
- Nguyen, H., Kitzmiller, J. P., Nguyen, K. T., Nguyen, C. D., & Chi Bui, T. (2017). Oral Carcinoma Associated with Chronic Use of Electronic Cigarettes. *Otolaryngology*, 07(02). <https://doi.org/10.4172/2161-119x.1000304>
- O'Connor, R., Schneller, L. M., Felicione, N. J., Talhout, R., Goniewicz, M. L., & Ashley, D. L. (2022). Evolution of tobacco products: Recent history and future directions. *Tobacco Control*, 31(2), 175–182. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2021-056544>
- Oliveira, A. R., da Silva Santos, B. L., Marques de Araujo Farias, C. V., Mendonça Oliveira, L., Alves Lúcio, J. A., Costa de França Pereira, E., & Souto Vieira de Mello, G. (2022). Os impactos negativos do uso do cigarro eletrônico na saúde. *Diversitas Journal*, 7(1), 0277–0289. <https://doi.org/10.48017/dj.v7i1.2015>
- 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). <https://doi.org/10.1289/EHP2175>
- Pan American Health Organization. (n.d.). Tabaco. <https://www.paho.org/pt/topicos/tabaco>
- Pandarathodiyil, A., Anil, S., & Vijayan, S. (2021). Cheilite angolare: Uma panorâmica atualizada de etiologia, diagnóstico e gestão. *Revista Internacional de Odontologia e Ciência Oral*, 8(2), 1433–1438. <https://doi.org/10.19070/2377-8075-21000317>
- Peltola, P., Vehkalahti, M. M., & Wuolijoki-Saaristo, K. (2004). Oral health and treatment needs of the long-term hospitalised elderly. *Gerodontology*, 21(2), 93–99. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2004.00011.x>
- Ralho, A., Coelho, A., Ribeiro, M., Paula, A., Amaro, I., Sousa, J., & Silva, M. A. (2019). Effects of electronic cigarettes on the oral cavity: A systematic review. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 19, 101318. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2019.101318>
- Samimi, M. (2016). Cheilitis: Diagnosis and treatment. *Presse Médicale*, 45(3), 240–250. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.09.024>
- Sultan, A. S., Jessri, M., & Farah, C. S. (2021). Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 50(3), 316–322. <https://doi.org/10.1111/jop.12810>
- Sundar, I. K., Javed, F., Romanos, G. E., & Rahman, I. (n.d.). E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts. *Oncotarget*, 7(47). Retrieved from <https://www.impactjournals.com/oncotarget>
- Sutton, A., Clowes, M., Preston, L., & Booth, A. (2019). Meeting the review family: Exploring review types and associated information retrieval requirements. *Health Information and Libraries Journal*, 36(3), 202–222. <https://doi.org/10.1111/hir.12276>
- Szumilas, P., Wilk, A., Szumilas, K., & Karakiewicz, B. (2022). The effects of e-cigarette aerosol on oral cavity cells and tissues: A narrative review. *Toxics*, 10(2), 74. <https://doi.org/10.3390/toxics10020074>
- Szukalska, M., Szyfter, K., Florek, E., Rodrigo, J. P., Rinaldo, A., Mäkitie, A. A., Strojjan, P., Takes, R. P., Suárez, C., Saba, N. F., Braakhuis, B. J. M., & Ferlito, A. (2020). Electronic cigarettes and head and neck cancer risk—current state of art. In *Cancers* (Vol. 12, Issue 11, pp. 1–16). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers12113274>
- Talih, S., Balhas, Z., Eissenberg, T., Salman, R., Karaoghlanian, N., El-Hellani, A., Baalbaki, R., Saliba, N., & Shihadeh, A. (2015). Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: Measurements and model predictions. *Nicotine & Tobacco Research*, 17(2), 150–157. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu174>
- Tavares De Souza, M., Dias Da Silva, M., & De Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: O que é e como fazer? *Revista Brasileira de Enfermagem*, 63(4), 527–533. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672010000400020>
- Tommasi, S., Caliri, A. W., Caceres, A., Moreno, D. E., Li, M., Chen, Y., Siegmund, K. D., & Besaratinia, A. (2019). Deregulation of biologically significant genes and associated molecular pathways in the oral epithelium of electronic cigarette users.

International Journal of Molecular Sciences, 20(3).  
<https://doi.org/10.3390/ijms20030738>

- Vakhovskiy, V. V., Povsheniuk, A. V., & Pylypiuk, O. Yu. (2022). Angular cheilitis as a polyetiological pathology. In *Medicine and Health Care in Modern Society: Topical Issues and Current Aspects* (pp. 11–14). Izdevnieciba “Baltija Publishing.”  
<https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-2>
- Van der Waal, I. (2015). Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 20(6), e685–e692.  
<https://doi.org/10.4317/medoral.21007>
- Zborovskaya, Y. (2017). E-cigarettes and smoking cessation: A primer for oncology clinicians. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21(1), 54–63.  
<https://doi.org/10.1188/17.CJON.54-63>