



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Efeitos da e-cigarettes nas alterações das interleucinas IL-1 β , IL-6 e citocinas TNF- α como potencial fatores de risco para doença periodontal

Stefano Brezzo

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 5 de junho de 2020



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Stefano Brezzo

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Efeitos da e-cigarettes nas alterações das interleucinas
IL-1 β , IL-6 e citoquinas TNF- α como potencial fatores
de risco para doença periodontal

Trabalho realizado sob a Orientação de " Prof. Doutor Monteiro Luís Miguel
Moutinho Da Silva

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

DECLARAÇÃO DO ORIENTADOR

Eu, “Monteiro Luís Miguel Moutinho Da Silva”, com a categoria profissional de “Professor, Orientador” do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada “***Efeitos da e-cigarettes nas alterações das interleucinas IL-1 β , IL-6 e citoquinas TNF- α como potencial fatores de risco para doença periodontal***” do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, “Stefano Brezzo”, declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 5 de junho de 2020

Monteiro Luís Miguel Moutinho Da Silva

AGRADECIMENTOS

A Deus. A os meus pais. A os amigos e a todas as pessoas que encontrei nestes anos de estudos. A os professores todos, em particular ao Professor Luiz Monteiro para ajuda na redação deste trabalho e a vida, pois cada dia pode ser uma grande descoberta e uma imensa oportunidade.

Obrigado.

RESUMO

Nos últimos anos, tivemos um aumento no uso do cigarro eletrônico, também definido como a ação do vaping.

O uso de cigarros eletrônicos na imaginação coletiva é visto como algo não muito perigoso, quase não prejudicial, um excelente substituto para a fumaça do cigarro que, como mostra a investigação, em vez disso, é altamente destrutivo para o organismo humano.

As notícias recentes, vindas dos Estados Unidos, referem a ocorrência de várias mortes repentinas devido à manutenção desse hábito, fazendo com que a comunidade médico-científica se questionasse se o cigarro eletrônico é mais prejudicial ou menos prejudicial do que o tradicional, tanto a nível sistêmico como oral.

O incremento das citocinas pro-inflamatórias tais como IL-1 β , IL-6 e TNF- α é um potencial fator de risco para desenvolver a doença periodontal. Esta revisão da literatura integrativa tem como objetivo avaliar se o cigarro eletrônico desempenha uma função prejudicial dos leucócitos com incremento dos principais mediadores químicos envolvidos na periodontite e peri-implantite.

Uma pesquisa eletrônica na base de dados de publicações científicas "MESH" (PubMed) usando a combinação dos seguintes termos científicos: Doença estomatognática; Sistemas de entrega eletrônica de nicotina; Doença Periodontal; Interleucinas; Ativação de neutrófilos identificou 15 estudos, dos quais 5 foram considerados relevantes para este estudo.

PALAVRAS CHAVE: Doença estomatognática; Sistemas de entrega eletrônica de nicotina; Doença Periodontal; Interleucinas; Ativação de neutrófilos.

ABSTRACT

In recent years, we have had an increase in the use of electronic cigarettes, also defined as the action of vaping.

The use of electronic cigarettes in the collective imagination is seen as something not too dangerous, almost not harmful, an excellent substitute for cigarette smoke that, as research indicates, is instead highly destructive to the human body.

Recent news has emerged in the United States, where there have been several sudden deaths due to the use of this habit, causing the medical scientific community to question whether e-cigarettes are not too harmful or less harmful than the traditional one is systemic and oral.

The increase of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α it may be a potential risk factor for developing periodontal disease. This review of the integrative literature aims to evaluate whether e-cigarettes play a harmful function by leukocytes due to increase the principal pro-inflammatory mediators.

An electronic search in the database of scientific publications "MESH" (PubMed) using the combination of the following scientific terms: "Stomatognathic Diseases"; "Electronic Nicotine Delivery Systems"; "Periodontal Diseases"; "Interleukins"; "Neutrophil Activation; identified 15 studies, of which 5 were considered relevant for this study.

KEYWORDS: "Stomatognathic Diseases"; "Electronic Nicotine Delivery Systems"; "Periodontal Diseases"; "Interleukins"; "Neutrophil Activation.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO DO ESTUDO	2
3. MATERIAIS E MÉTODOS	2
3.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS	2
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	4
3.3 INDICADORES E PARÂMETROS UTILIZADOS.....	5
3.4 CRIAÇÕES DO "DATABASE" E AVALIAÇÕES.....	5
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSSÃO	15
5.1. A DOENÇA PERIODONTAL	15
5.3. E-CIGARROS	18
5.4. SISTEMA IMUNOLÓGICO ENVOLVIDO NA DOENÇA PERIODONTAL (DP).....	19
5.5. OS PRINCIPAIS MEDIADORES QUÍMICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA PERIODONTAL	23
6. CONCLUSÕES	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1. INTRODUÇÃO

Os cigarros eletrônicos apareceram pela primeira vez, em 2003, em Pequim (China) resultado da ideia de um farmacêutico depois que o seu pai, fumador de cigarros tradicionais, morreu de cancro nos pulmões. Em 2006, o e-cig chegou à Europa e aos Estados Unidos tendo ampla difusão sobretudo nos jovens com a ideia que poderia ser inócuo para a saúde. O tabagismo é um dos maiores fatores de risco para desenvolver a doença periodontal nos adultos nos países ocidentais ⁽¹⁾. Fumar o cigarro tradicional é um fator de risco para desenvolver a doença periodontal (OR de 2,8 e um RR 5.8 tendo em conta um fumador de cigarros 10 por dia um) ⁽²⁾.

A doença periodontal (DP), segundo a nova classificação periodontal feita em 2017 no World Workshop of Chicago organizada pela ADA "American Academy of Periodontology", é uma doença infecciosa de etiologia multifatorial, causada pela inflamação dos tecidos de suporte dos dentes de origem multifatorial (indivíduo suscetível, genética, estilo de vida, fármacos e doenças associada e higiene) resultando na perda de inserção progressiva e consequente perda óssea, que não sendo rapidamente e devidamente tratada, conduz a uma perda de elementos dentários e/o de implantes. Caracteriza-se pela formação de bolsa e/ou recessão gengival ⁽³⁾. A nova classificação introduz o conceito de saúde e doença peri-implantar, apagou a definição de periodontite "agressiva" e "crónica" substituindo os dois termos por estádios e graus. Fumar pertence à esfera multifatorial no âmbito dos estilos de vida. Em particular, fumar, nesta nova classificação, adquire um papel central no prognóstico do paciente, pois pode influenciá-lo de modo profundamente pejorativo, tanto mais que se o paciente não é fumador tem um prognóstico mais favorável (grau A), se fuma menos de 10 cigarros por dia, intermédio (Grau B) se fuma mais de 10 por dia, grave (Grau C).

Tal como acontece com o cigarro convencional, estudos in vitro demonstraram que o vapor dos e-cigarros pode conduzir à inflamação das células epiteliais gengivais semelhante à observada em células expostas ao fumo do cigarro convencional ⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Alguns estudos mostraram que as e-cigarettes podem induzir a uma perda óssea significativa dos tecidos periodontais dos dentes comparável à dos cigarros convencionais ⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Outros estudos, têm, no entanto, apresentado resultados diferentes. "Javed F. e Abduljabbar T. et al 2017"

sugeriu que o uso do e-cigarro pode não ser prejudicial à saúde periodontal, tal como o fumo do cigarro e os usuários de e-cigarros podem ter uma condição periodontal comparável à dos não fumadores ⁽⁸⁾. "Tatullo M. e Gentile S. et al 2016 "mostrou mesmo que o e-cig pode levar a uma melhoria gradual dos índices periodontais nos pacientes fumadores de cigarros tradicionais que mudaram para e-cigarros ,depois de cerca de 4 meses de uso ⁽⁹⁾.

Sabemos que o dialogo químico entre os vários componentes do periodonto é importante e a existência de mediadores químicos tais como IL-1 β , IL-6 ou TNF- α ⁽²⁾ estão alterados na doença periodontal. Estudos recentes parecem relacionar a utilização do cigarro convencionais e com alteração destas moléculas ⁽³⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Podemos assim hipotisar se o uso de produtos de nicotina eletrónicos pode ou não estar associado a uma maior probabilidade de adquirir doenças da gengiva como a gengivite e/ou a doença periodontal, nomeadamente se altera os três mediadores químicos da inflamação mais vezes envolvidos na periodontite (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), em relação aos parâmetros clínicos (DP, PI, BOP e PIBL) dos pacientes que utilizam estes dispositivos.

2. OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo deste trabalho é avaliar, na literatura existente, se os cigarros eletrónicos (e-cigarros) alteram as citocinas ou as interleucinas como IL-1 β , IL-6 ou TNF- α a nível periodontal e se podem causar ou induzir Doença Periodontal.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Seleção dos artigos

Partindo da questão PICO (P=patient I=intervention C=comparison O=outcome) - ou seja , Pacientes fumadores de e-cig; intervenção ,ou seja, medir os mediadores químicos; comparação entre os pacientes fumadores do cigarro clássico e fumadores do e-cig;

resultados, isto é, comparar os valores clínicos periodontais de ambos os pacientes; a principal pergunta foi formulada à presente revisão sistemática integrativa que teve que responder: “Os cigarros eletrônicos alteram as interleucinas IL-1 β , IL -6 e TNF α no nível periodontal de forma a causar ou induzir doença periodontal?”.

A pesquisa bibliográfica foi realizada no PubMed (através da National Library of Medicine) usando os seguintes termos de pesquisa no vocabulário “MESH”: “Stomatognathic Diseases”; “Electronic Nicotine Delivery Systems”; “Periodontal Diseases”; “Interleukins”; “Neutrophil Activation”;

A pesquisa foi feita com as seguintes ordens de combinações de palavras:

“Electronic Nicotine Delivery Systems” AND “Interleucins”
“Electronic Nicotine Delivery Systems” AND “Neutrophil Activation”;
“Electronic Nicotine Delivery Systems” AND “Periodontal Diseases”
“Stomatognathic Diseases” AND “Electronic Nicotine Delivery Systems”
“Stomatognathic Diseases” AND “Electronic Nicotine Delivery Systems” AND “Periodontal Diseases”

Além disso, foi realizada uma pesquisa para realizar a introdução nos principais canais de divulgação dos EUA para obter uma visão geral do problema, esta pesquisa foi realizada nos canais da Web: CDC “Center for Control Disease” <https://www.cdc.gov/> , da ADA “American Dental Association” <https://www.ada.org/en> e FDA “Food and Drug Administration” <https://www.fda.gov/> assim foram atingidos outros artigos mais velhos para realizar a introdução, discussão e conclusão.

Foram inseridos dois livros para fazer a introdução das bases de periodontologia e imunologia, o primeiro de Cirurgia periodontal “Clinical Periodontology and Implant Dentistry J. Lindhe, N. P. Lang & T. Karring 2015 6TH edition” e o segundo de Imunologia Geral “Immunologia cellulare e molecolare 9 Edition Abul K. Abbas, Andrew H. Litchman, Shiv Pillayi 2015”.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão diziam respeito a artigos publicados:

- 1) no idioma inglês,
- 2) nos últimos 5 anos,
- 3) Ensaio em vitro
- 4) Ensaio em vivo
- 5) Ensaio Observacionais
- 6) Meta-análise;
- 7) Ensaio clínicos randomizados;
- 8) Estudos de coorte
- 9) Ensaio nos tecidos peri-implantares e periodontais
- 10) Doença viral oral associada
- 11) Cândida oral associada
- 12) Foram favoritos os estudos onde era possível a investigação entre três grupos de pessoas, os fumadores de tabaco clássico, não fumadores e fumadores de cigarros eletrónicos.

Os artigos selecionados foram leitos e avaliados individualmente para os objetivos deste estudo. Para esta revisão, foram recuperados os seguintes fatores: nome dos autores, diário, ano de publicação, mediadores químicos da inflamação envolvidos na patogénese da doença periodontal.

Os critérios de exclusão:

- 1) Idioma que não o inglês,
- 2) Artigos anteriores aos últimos 5 anos,
- 3) Mulheres grávidas
- 4) Publicações em jornais e revistas de importância secundária
- 5) Artigos duplicados

3.3 Indicadores e parâmetros utilizados

Dentro desta revisão da literatura, considerou-se cada grupo de pacientes:

- Fumar tabaco clássico;
- Fumar cigarros eletrónicos;
- Não fumar;

onde possível, foram avaliados os seguintes parâmetros periodontais:

- PD: Profundidade de sondagem;
- PI: Índice de Placa;
- BOP: Sangramento da Pesquisa;
- PIBL: Peri-implantar a perda óssea

E os seguintes valores de sangue ou locais destes mediadores químicos da inflamação foram avaliados:

- IL-1 β : interleucina (Valor normal 19,7 pg/mL)
- IL-6: interleucina (Valor normal 1259,7 pg/mL)
- TNF- α : citocina (Valor normal 6,7 pg/mL)

3.4 criações do “Database” e avaliações

Para este estudo, foi criado um banco de dados especiais que permita a recolha de dados, estando definido e estruturado para fazer parte desta tese. O estudo envolveu a recolha de

parâmetros periodontais, tais como PS, PI, BOP, PIBL e valores de interleucinas e citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α em três populações de pacientes, tais como:

- a) fumar clássico,

- b) fumar cigarros eletrônicos
- c) Não-fumadores.

Os parâmetros medidos foram então colocados dentro de uma tabela criada utilizando o Microsoft Excel; as fontes encontradas no PubMed foram divididas em dois grupos, a primeira classificação consistiu em pesquisas relacionadas com periodontite (TAB.1).

Subsequentemente, foram colocados sobre as colunas dos respectivos parâmetros periodontal e de citocinas e interleucinas procurado o número "1" no caso em que o estudo em questão tinha encontrado um nível de diferença estatisticamente significativo entre os três grupos (fumadores, e-cigarros e não fumar) ou o número "0" no caso em que o estudo em questão não havia diferença estatisticamente significativa para cada um das interleucinas, valor e parâmetro clínico investigados.

TABELA 1: Níveis significativos

code	ARTICLE	CIGARRO							E-CIG							NAO FUMADORES						
		PD	PI	BOP	PIBL	IL-1 β	IL-6	TNF α	PD	PI	BOP	PIBL	IL-1 β	IL-6	TNF α	PD	PI	BOP	PIBL	IL-1 β	IL-6	TNF α
(3)	doi: 10.3390 / ijerph16071263	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
(10)	doi: 10.1111 / cid.12664	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
(11)	doi: 10.1111 / odi.12652	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
(12)	doi: 10.1016 / j.etap.2018.05.016	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
(13)	doi: 10.1016 / j.archoralbio.2019.05.001	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

Cada artigo foi avaliado com a escala NOS Newcastle-Ottawa-Scale. (TAB.2)

TABELA 2: NOS Scale

	Study	SELECTION				COMPARABILITY		OUTCOME			Total quality score	RISK
		Representative	Selection	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Adjust for the most important risk factors	Adjust for other risk factors	Assessment of outcome	Follow-up length	Loss to follow-up rate		
(3)	Association between Regular Electronic Nicotine Product	1	1	1	1	1	1	1	1		8	LOW

	Use and Self-reported Periodontal Disease Status: Population Assessment of Tobacco and Health Survey.											
(10)	Clinical peri-implant parameters and inflammatory cytokine profile among smokers of cigarette, e-cigarette, and waterpipe.	1	1	1	1	1	1			1	7	LOW
(11)	Peri-implant parameters, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta levels in vaping individuals.	1	1	1		1	1			1	6	HIGH
(12)	Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL-1 β and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users.	1	1	1	1	1	1	1			7	LOW
(13)	Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers.	1	1	1	1	1		1		1	7	LOW

4. RESULTADOS

Na literatura, 15 artigos sobre PubMed foram identificados como nos mostra a tabela presente nos anexos. Após a leitura dos títulos e dos resumos, dois artigos foram excluídos por serem Review.

Dos 13 artigos restantes, 6 não foram incluídos nos critérios de inclusão pois não descreviam apenas o sistema imunitário da boca. Dos 7 artigos restantes potencialmente interessantes,

2 foram excluídos, foram acrescentados 16 artigos e livros encontrados de outras fontes por serem fundamentais nesta revisão. (FIG.1)

Dos 5 estudos selecionados, 3 estudos (60%) investigaram os mediadores químicos procurados e os valores periodontais são de interesse para a tese. Outros 2 estudos (40%) investigaram acima os tecidos periodontais dos implantes (Peri-Implantar) e também revelaram os mediadores químicos procurados e de interesse nesta tese. (TAB.3)

FIGURA 1: FLUXOGRAMA

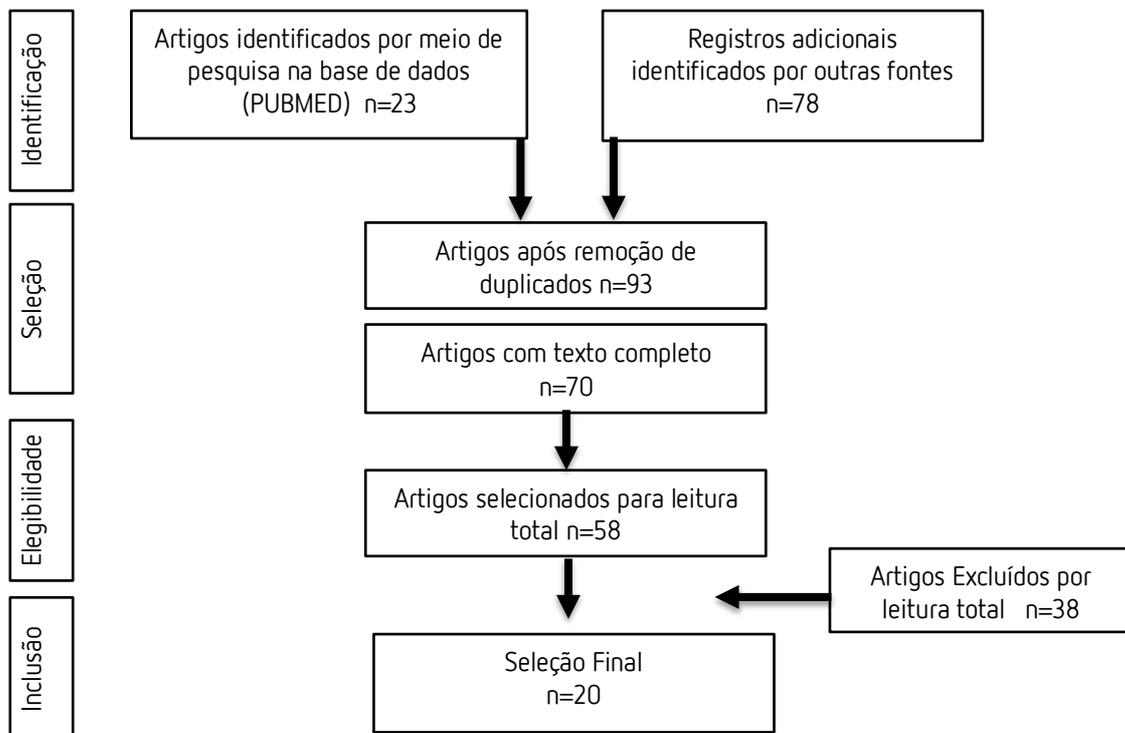


TABELA 3: Artigos selecionados

N	ARTICLE	DOI	LINK PubMed	IL-1	IL-6	TNF	PD	BOP	PI	PIBL	Study Design	Conclusion	RESULTS
(3)	Association between Regular Electronic Nicotine Product Use and Self-reported Periodontal Disease Status: Population Assessment of Tobacco and Health Survey.	doi: 10.3390/ijerph16071263	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30970567	X	X	X	X	X	X	X	Prospective Human vivo Study	E-cigarettes induce high risk of Periodontal Disease compared to non-smokers	Compared to never users, longitudinal electronic nicotine product users had increased odds of being diagnosed with gum disease (OR 1.76, 95% Confidence Interval (CI) 1.12-2.76) and bone loss around teeth (OR 1.67, 95% CI 1.06-2.63).
(10)	Clinical peri-implant parameters and inflammatory cytokine profile among smokers of cigarette, e-cigarette, and waterpipe.	doi: 10.1111/cid.12664	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30209875	X	X	X		X	X	X	Prospective Human vivo Study	E-cigarettes induce high risk of Periodontal Disease and greater values of chemical mediators of inflammation compared to non smokers.	Mean peri-implant PI ($P < .05$), PD ≥ 4 mm ($P < .05$), and total RBL ($P < .01$) was significantly higher among CS, WS, and VS compared with NS. Statistical differences in BOP were observed in NS ($P < .01$) compared to CS, WS, and VS. CS and WS showed significantly higher PD ≥ 4 mm and RBL compared with VS ($P < .05$). Levels of TNF- α , IL-6, and IL-1 β were significantly higher in CS, WS, and VS compared to NS. There were no statistical differences in the mean levels of all proinflammatory cytokines

													among individuals in CS and WS.
(11)	Peri-implant parameters, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta levels in vaping individuals.	doi: 10.1111 / cid.12597	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29575755									Prospective Human vivo Study	<p>Bleeding on probing showed statistically significantly higher values in group-2 patients as compared to group-1 patients (P < .01). Probing depth \geq 4 mm and PIBL was statistically significantly higher in group-1 patients as compared to group-2 patients (P < .05). Mean concentrations of TNF-α (P < .001) and IL-1β (P < .01) were statistically significantly increased in individuals in group 1 as compared with group 2. A significant positive correlations were found between TNF-α levels and BOP (P = .024) and PIBL (P = .016); and significant positive correlation was found between IL-1β and PIBL (P = .018) in group 1, respectively.</p>

(12)	Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL-1 β and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users.	doi: 10.1016 / j.etap.2018.05.016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843053	X	X	X	X	X	X	Prospective Human vivo Study Clinical and radiographic periodontal parameters are compromised among e-cigarettes smokers and pro-inflammatory cytokines are increased in that patients. Cytokine levels were significantly higher among cigarette- (P < 0.001) and waterpipe-smokers (P < 0.001) and E-cig users (P < 0.001) than never-smokers. IL-1 β (P < 0.01) and IL-6 (P < 0.01) levels were significantly higher among cigarette- and waterpipe-smokers than E-cig users and never-smokers. There was no difference in PPD, CAL, mesial and distal MBL and whole salivary IL-1 β and IL-6 levels among E-cig users and never-smokers. In conclusion, clinical and radiographic parameters of periodontal inflammation were poorer in cigarette and waterpipe smokers than E-cig users and never-smokers; and whole salivary cotinine levels were similar in all groups. Whole salivary IL-1 β and IL-6 levels were higher in cigarette- and waterpipe-smokers than E-cig users and never-smokers.
------	---	-----------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	--



(13)	Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers.	doi: 10.1016 / j.archoralb.2019.05.001	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31078071	X	X	X	X	X	X	Retrospective study	<p>E-cigarettes induce high risk of Periodontal Disease compared to non-smokers and greater values of chemical mediators of inflammation compared to non-smokers. Values are similar to smokers standard and e-cigarettes smokers.</p> <p>Forty-six cigarette-smokers, 44 electronic-cigarette users and 45 never-smokers were included in groups 1-3, respectively. Mean scores of PI (P < 0.05), PD (P < 0.05) and clinical AL (P < 0.05) were significantly higher among individuals in Group-1 than Group-3. Compared with groups 1 (P < 0.05) and 2 (P < 0.05), BOP was more often manifested among patients in Group-3. Compared with Group-3, MBL was significantly higher in groups 1 (P < 0.01) and 2 (P < 0.01). GCF volume was significantly higher in Group-1 compared with groups 2 and 3. The concentrations of IL-1β, IL-6, IFN-γ, TNF-α and MMP-8 were significantly higher in the GCF samples of individuals in Group-1 (P < 0.05) than groups 2 and 3.</p>
------	---	--	---	---	---	---	---	---	---	---------------------	---

As principais pesquisas estão descritas abaixo:

1) Em três artigos) de cinco as conclusões foram:

- a) Atuegwu NC. e Perez MF. Et al 2019;
- b) AlQahtani MA. e Alayad AS. Et al 2018;
- c) Al-Aali KA. e Alrabiah M. Et al 2018

- O cigarro eletrônico (e-cig) altera todos os valores clínicos periodontais (PD, PI, BOP, PIBL) de maneira pejorativa nos tecidos periodontais dos dentes naturais da mesma maneira que o cigarro normal.

- O cigarro eletrônico (e-cig) altera todos os valores periodontais clínicos (PD, PI, BOP, PIBL) de maneira pejorativa nos tecidos periodontais dos implantes.

- O cigarro eletrônico (e-cig) eleva significativamente todos os mediadores químicos da inflamação investigados nesta tese (IL-1 α IL-6 TNF β) de maneira pejorativa nos tecidos periodontais dos dentes naturais, igualmente ao cigarro normal.

- O cigarro eletrônico (e-cig) eleva significativamente todos os mediadores químicos da inflamação investigados nesta tese (IL-1 α IL-6 TNF β) de maneira pejorativa nos tecidos periodontais dos implantes.

- Não há diferença estatisticamente significativa entre os tecidos periodontais de um paciente fumador de cigarro clássico e um paciente fumador de cigarros eletrônicos (e-cig)

- Existe uma diferença estatisticamente significativa entre os tecidos periodontais.

2) Num artigo de cinco não havia diferença em quaisquer parâmetros exceto no sangramento (BOP)

- a) Mokeem SA. e Alasqah MN. Et al 2018

3) Num artigo havia diferença estatisticamente significativa entre a profundidade de bolsa (PD) e sangramento (BOP) mas os outros parâmetros estavam iguais entre o fumador e-cig e não fumadores

A) BinShabaib M. e ALHarthi SS. Et

5. DISCUSSÃO

5.1.A Doença Periodontal

A doença periodontal (DP) caracteriza-se pela formação de bolsa e/ou recessão gengival⁽³⁾. A patogênese da doença periodontal é conhecida por ser de etiologia multifatorial, o dano pode ser levado a cabo exclusivamente num indivíduo suscetível; de facto, mesmo se a placa e as bactérias são a principal causa etiológica, elas são necessárias, mas não são suficientes para induzir doença periodontal, isto é, foi comprovado em muitos indivíduos com placa, tártaro e bactérias, mas não há agentes patogénicos têm doença periodontal⁽²⁾.

Socransky tem dividido as bactérias da cavidade oral em "clust" avaliando-as com base em fatores de patogenicidade, virulência e nicho ecológico ocupado e classificou-as, dividindo em seis cores⁽²⁾ como o amarelo, que inclui principalmente os estreptococos aeróbicos opcional, como o sangue do Oralis e Mitis; as barras azuis que inclui aeróbios facultativos como Actinomyces; púrpura representam aeróbios obrigatórios, tais como Veillonella Parvula e Actinomyces Odontolitycus. Estes primeiros três grupos são principalmente "G+" mas não são principalmente patogénicos, mas são "pioneiros" com a capacidade específica de adesão à película adquirida e considerados como o primeiro constituinte da placa. Depois, há agentes micróbios patogénicos periodontal como o grupo verde, que faz parte dos Aggregatibacteractinomycetencomitans, os Corrodens Ekkennella, Capnocytophaga; o grupo de laranja, que inclui o Prevotella Intermédio e Fusobacterium Nucleatum, que são na sua maioria "G-" e são anaeróbios facultativos e têm uma "função de ponte" eles são capazes de ligar-se aos colonizadores primários (vermelho, azul e purpura) e, simultaneamente, ligar-se ao complexo vermelho, desta forma, de fato, vão abrir o caminho para o grupo vermelho que inclui o Tannarella Forsythensis, Treponema Denticula, Porphyromonas Gingivalis que são anaeróbias restritos, alguns móveis, como o Treponema e são considerados as verdadeiras bactérias patogénicas da periodontite⁽²⁾. Devido à sua ação, elas favorecem o sangramento das gengivas e, porque possuem enzimas fibrinolíticas que utilizam o conteúdo de ferro no sangue, são como que um fator para aumentar a própria virulência. As bactérias, no sujeito suscetível, causam dois tipos de resposta inflamatória não específica, uma e uma imune ou especificação. O PMN constitui

a primeira linha de defesa, de facto, a passagem de PMN para macrófagos e linfócitos determina a transição da inflamação aguda para a inflamação crónica ⁽¹⁴⁾ .

5.2.0 tabagismo

Fumar um cigarro tradicional é um fator de risco para desenvolver a doença periodontal com uma OR de 2,8 e tendo em conta um fumador de 10 cigarros por dia um RR 5.8⁽²⁾. O paciente fumador , no exame clínico, apresenta um tecido mais fibroso, com menos edema , com menos sangramento, uma perda maior de tecido ósseo com maior presença de bolsas periodontais , mais sítios com mobilidade, mais furcas e maior perda de inserções ⁽²⁾.

Na União Europeia, a média de fumadores é de 29% da população com falta de homogeneidade da área examinada, variando de 17,5% na Suécia até os 45% da Grécia⁽²⁾.

Os homens fumadores representam 34%, enquanto que as mulheres 24%.

Há também diferenças socioeconómicas, de facto, há menos fumadores nos países do terceiro mundo e nos países ditos ricos são os únicos onde há mais fumadores.

O tabagismo está associado a uma vasta gama de doenças, tais como: o acidente vascular cerebral, a doença cardíaca coronária, a úlcera gástrica, o cancro oral, da laringe, do esófago, do pâncreas, da bexiga e até do colo do útero ⁽²⁾.

O cigarro clássico contém cerca de 4000 constituintes químicos incluindo monóxido de carbono, cianeto de hidrogénio, radicais reativos oxidantes, agentes cancerígenos e nicotina. O uso de nicotina não só provoca hipertensão arterial, aumento da frequência cardíaca e do número de respirações, como também diminuição da temperatura da pele, devido à vasoconstrição periférica ⁽²⁾.

Ao nível dos tecidos periodontais temos a diminuição transitória de fluxo sanguíneo com uma alteração na relação entre as bactérias e o sistema imunológico do hospedeiro.

Estudos têm mostrado que nos fumadores estão presentes nas principais espécies microbianas associadas à periodontite ou doença periodontal, tais como *Porphyromonas Gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella Forsythensis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium Nucleatum*, *Campylobacter Rectus*, *Escherichia coli* e *Cândida Albicans*⁽²⁾.

Ao nível do desenvolvimento inflamatório do sistema imunológico este é muito retardado nos fumadores que mostram a presença de menos fluido crevicular (FC)⁽²⁾⁽¹³⁾.

O fumo exerce efeitos consideráveis sobre o sistema imunológico, tais como a redução da capacidade inflamatória e quem fuma tem maior número de leucócitos a nível circulatório sistémico, mas um menor número de células é capaz de migrar para dentro do sulco e da bolsa gengival⁽²⁾.

Acredita-se que o tipo de célula mais responsável de modo indireto pela destruição do tecido periodontal são basicamente os neutrófilos, eles são estimulados a libertação de proteases incluindo catepsinas, elastase e metal proteases da matriz (MMP). Tais moléculas têm efeito de destruir os tecidos, costumam ser inibidas com moléculas tais como a alfa-1 antitripsina que, infelizmente, são diminutas de forma considerável no paciente fumador.

Além disso, a investigação tem mostrado que fumar vai conduzir a uma desregulação da fagocitose dos polimorfonucleados (PMN), que são a primeira linha de defesa das membranas mucosas e dos tecidos, que são recuperadas através a quimiotaxia devida a estímulos bacterianas localizadas na junção gengival⁽²⁾.

No paciente fumador os polimorfonucleados têm uma diminuição da capacidade fagocítica é um défice de adesão. Tem sido demonstrado que os fumadores sofrerem uma redução de moléculas de ICAM-1 e VCAM no endotélio e têm níveis mais elevados de ICAM-1 em circulação que poderiam interferir com a ligação normal com o recetor.⁽²⁾

Um fator potencial de destruição periodontal, também pode ser devido através da elastase libertada por neutrófilos conseguinte a ligação do ICAM com o CD 18⁽²⁾.

Foram também mostrados níveis significativamente mais elevados de TNFalfa e níveis mais baixos de IL-1 β em fumadores no fluido crevicular (FC) provavelmente porque mais presente nos tecidos, situações que vai interferir inevitavelmente com a resposta inflamatória. Não foram observadas diferenças nos níveis de IL-6 entre fumadores e não fumadores⁽²⁾.

A exposição aguda a hidrocarbonetos do cigarro, pode estimular ou inibir a resposta imunitária, dependendo da dose e da duração da exposição mesma. Em geral, o fumo também afeta a funcionalidade das células T e B, resultando em uma falta de resposta a nível funcional⁽²⁾. Além disso, o fumo induz uma diminuição de imunoglobulinas IgG; IgM e IgE, com aumento de IgE⁽²⁾.

5.3.e-Cigarros

O uso de e-cigarros contendo nicotina está a aumentar nos Estados Unidos e na UE.

Os produtos eletrónicos, comumente conhecidos como e-cigarros, compreendem um grupo heterogéneo de dispositivos (e-cigars, e-tubes, Narghilé, Personal Vaporizers, Vape Pens and Narghilé Pens) alimentados por bateria, que permitem aos usuários vaporizar e inalar um aerossol, que geralmente contém nicotina, aromas e outros aditivos⁽³⁾.

Muito poucos estudos examinaram os efeitos da sua utilização na saúde oral, a maioria deles foram limitadas a alguns participantes, e muitas vezes os resultados são contraditórios.

Os estudos in vitro demonstraram que o vapor dos e-cigarros pode conduzir à inflamação das células epiteliais gengivais semelhantes às observadas em células expostas ao fumo do cigarro convencional ⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

A finalidade desta revisão foi examinar a associação entre o uso de produtos de nicotina eletrónicos e de mediadores químicos 'inflamação envolvida na periodontite (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), comparando-os a parâmetros clínicos tais como (PS, PI, BOP e PIBL) de pacientes que fumam cigarros normais e pacientes não fumadores.

5.4. Sistema imunológico envolvido na Doença Periodontal (DP)

O sistema imune em geral, é dividido em inato e imunidade adaptativa ou não específica ou específica⁽¹⁴⁾. A resposta imune inata ou não específica, inclui vários fatores, tais como a integridade do epitélio sulcular e o epitélio de junção, a composição da saliva, a composição do fluido das fendas gengivais e o seu fluxo mecânico, processos inflamatórios, tais como a inflamação, a síntese e a libertação de moléculas antibacterianas, a libertação de citocinas inflamatórias e interleucinas que são proteínas solúveis libertados para o ambiente extracelular e que são utilizadas como sinal e meios de comunicação celular para manter a resposta inflamatória e imunitária⁽²⁾.

Além disso, existem moléculas da superfície das células endoteliais, tais como a "integrinas" ICAM-1 e VCAM-1 utilizada pelo sistema imunitário que visam o recrutamento de células polimorfonucleadas, monócitos, dendríticas, linfócitos T naive e B por adesão e quimiotaxia.

As "selectinas" são outra categoria de moléculas de adesão presentes na membrana de plasma capaz de recrutar leucócitos para o local de inflamação, em especial modo a E-selectinas são expressas por células endoteliais, como resultado de um estímulo subsequente e ativação e liberação de IL-1, TNF e LPS⁽¹⁴⁾.

Os mediadores químicos da inflamação são as citocinas e prostaglandinas, que são capazes de estimular a circulação dos leucócitos visando o movimento a partir da circulação para os tecidos ⁽¹⁴⁾.

Há também substâncias que entram em jogo na destruição da matriz celular, algumas são diretamente emitidas pelas células do sistema imune, tais como Metaloproteinases de Matriz (MMP) que são as enzimas proteolíticas, cuja ação zinco dependente, regula o turnover da matriz extracelular de conjuntivo colagénio, e são úteis para remover as células do tecido conjuntivo para deixar a possibilidade as células inflamatórias de migrarem no local da inflamação, para que possam desempenhar a própria função⁽¹⁴⁾. Outras enzimas produzidas pelas bactérias são protéases, tais como "cisteíno-protéases" produzidas por o

PG, ou colagenase produzida por AAA. Estas enzimas proteolíticas e têm um papel de destruição celular e são capazes de catabolizar o colagénio do tipo I, III e IV e mesmo intervir sobre cascata de coagulação, a hidrólise de várias substâncias e também utilizá-la como alimento e empregá-la para a sua própria produção de energia ⁽²⁾.

As protéases desempenham um papel chave na doença periodontal, que pode hidrolisar proteínas e aminoácidos que compõem a cadeia peptídica de estruturas periodontais importantes tais como o ligamento periodontal, o colagénio, a elastina, a fibronectina ⁽²⁾.

Embora o corpo seja capaz de produzir inibidores de protéase tais como a alfa-1-antitripsina e alfa 2-macroglobulinas, infelizmente, a maioria das vezes resultam de forma ineficaz porque algumas bactérias, tais como as PG têm a capacidade de inibi-las ⁽²⁾.

O componente celular da inflamação compreende: os polimorfonucleados (PMN), os macrófagos, os neutrófilos, e as células dendríticas de Langherans.

Os PMN constituem a primeira linha de defesa particular do sistema imune inato, que migram desde os vasos aos tecidos conjuntivos devido às moléculas de adesão ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina.

Os PMN são predominantes no sulco estando a gengiva saudável ou doente⁽²⁾. Podem chamar-se outras células inflamatórias através da quimiotaxia. Eles são capazes de fagocitar as bactérias quando são ligado a Fc de IgG e possuem grânulos que podem danificar tanto as bactérias mas também as mesmas células do hospedeiro⁽¹⁴⁾.

As células de Langherans são células dendríticas apresentadoras de antigénio (APC) e desempenham um papel importante tanto na resposta inata de infeção quanto na resposta adaptativa. Na verdade, eles estão equipados com mobilidade e são relativamente abundantes no sulco epitelial⁽²⁾.

Graças às suas longas protuberâncias da membrana e a forte capacidade fagocítica são capazes de engolir agentes patogénicos e de apresentar o antigénio de superfície para os linfócitos T do sistema imunitário adaptativo. Em vez disso, no que diz respeito ao sistema imune inato, as células dendríticas, tais como macrófagos, neutrófilos e células epiteliais são colocados na barreira da interface entre o organismo e o ambiente e são capazes de

reconhecer algumas estruturas de patógenos, que são frequentemente partilhadas por diferentes classes de bactérias e são chamados de "padrões moleculares associados a patógenos" PAMP. Além disso, o sistema inato é também capaz de reconhecer moléculas endógenas produzidas e libertado a partir das células danificadas ou morte das mesmas, chamadas de "perfis moleculares associados aos danos", DAMP⁽¹⁴⁾. DAMP e PAMP são reconhecidos por diversos recetores celulares distribuídos em vários compartimentos chamados "Pattern recognition receptors "(PRRs) ⁽¹⁴⁾. O PRR estão presentes seja sob a forma de moléculas solúveis no sangue seja sob forma de secreções mucosas ⁽¹⁴⁾.

Os Receptores "Tool like Receptor" ou TLR representam uma importante família de PRR, expressos por muitos tipos de células e são capazes de reconhecer uma grande variedade de moléculas libertadas a partir de células mortas ou danificadas por micróbios ⁽¹⁴⁾.

Os TLRs são encontrados tanto na superfície das células como nas membranas intracelulares e podem, portanto, reconhecer micróbios ou vírus localizados em diferentes compartimentos celulares ⁽¹⁴⁾.

Os mastócitos são localizados na pele, nos epitélios e nas membranas mucosas; eles contêm um grande número de grânulos cheios de histamina ⁽¹⁴⁾.

Expressam uma elevada afinidade para os anticorpos IgE e a ligação com o antigénio que provoca a ativação da célula resultando em libertação de histamina para o espaço extracelular ⁽¹⁴⁾. Esta libertação causa alterações dos vasos que causam inflamação ⁽¹⁴⁾. Os mastócitos, na prática, agem como sentinelas dos tecidos, onde reconhecem produtos microbianos e reagem produzindo citocinas e outros mediadores que induzem a inflamação ⁽¹⁴⁾.

As células NK são linfócitos granulares com função efetora envolvida nas fases iniciais da resposta imune inata. Eles exercem o seu efeito citotóxico através da destruição de células infetadas (principalmente vírus) ou células somáticas disfuncionais (tumorais) sem a necessidade de sensibilização prévia ⁽¹⁴⁾. Após o reconhecimento do patógeno, as células NK libertam citocinas tais como (IFN- γ , TNF- α , IL-10 e GM-CSF), e quimiocinas, causando a lise ou a apoptose das células infetadas. A sua função é, portanto, análoga à da imunidade

adaptativa exercida pelos linfócitos T citotóxicos, mas atuam mais cedo e mais rapidamente, sendo já ativas na imunidade inata ⁽¹⁴⁾.

A regulação e a inibição da resposta inata é regulada por vários fatores, sendo os mais importantes: a produção de IL-10 por macrófagos, células epiteliais dendríticas e linfócitos T no que diz respeito à regulação do sistema adaptativo⁽¹⁴⁾. Especificamente, a IL-10 inibe a produção de IL-1, TNF e IL-12, regulando o feedback negativo ⁽¹⁴⁾.

Os fagócitos mononucleares, por outro lado, são capazes de produzir IL-1RA, um antagonista natural da IL-1 que se liga aos mesmos recetores, mas é biologicamente inativo ⁽¹⁴⁾. A regulação dos genes da autofagia é outro sistema de regulação bem como as proteínas SOCS que bloqueiam as vias de transdução de sinal ativadas pelas próprias citocinas ⁽¹⁴⁾.

No que se refere ao S.I. adaptativos / ou imunidade específica, o principal componente celular compreende os linfócitos B, os linfócitos T e as células plasmáticas.

A resposta imune é estimulada através de células que apresentam antígenos (APC), tais como macrófagos, linfócitos B, de Langherans, diretamente para CD4 + auxiliares (linfócitos TH1 e TH2) ou para os linfócitos CD8 citotóxicos (CD4) ⁽¹⁴⁾.

Quando as células ACP interseccionam o antígeno do patogénico vão processar através do MHC ou "complexo maior de histocompatibilidade" de classe MHC1 ou MHC2 e colocá-lo na sua superfície celular, sem frações patogénicas ⁽¹⁴⁾. Se o patógeno é processado através do MHC 1, o agente patogénico é apresentado a linfócitos T CD8 + que posteriormente desencadeiam a apoptose celular que ocorre em presença de vírus e/ou tumores. Se o patogénico é processado pelo MHC 2, é apresentado aos linfócitos T CD4 +(helper) em particular, no caso de micróbios vai para Th1 ou em caso de helmintos vai para TH2 para a sucessiva opsonização⁽¹⁴⁾.

Além disso, de acordo com o recetor de células T-Helper associados a TH-1 ou TH-2 é estimulada uma diferente resposta quimiotática de interleucinas e citocinas inflamatórias, deferentes, pois, no caso de TH-1 (bactérias intracelulares) é ativada a IL-2, TNF- α e IFN- γ que estimula intensamente a ativação clássica dos macrófagos e PMN⁽¹⁴⁾. Em vez disso, no caso de TH-II (helmintos) são ativados IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, e a resposta humoral dos linfócitos B, plasma-células que ativam também o sistema do complemento,

prostaglandinas e sendo ainda mais impossível para os macrófagos clássicos fagocitar helmintos vai ser ativada a "Opsonização", ou seja, um aumento da fagocitose por IgE que irá ser reconhecida pelos eosinófilos ativados por IL-5 e a pelos mastócitos⁽¹⁴⁾. No que se refere à resposta específica são mediadores químicos, citocinas e interleucinas de regulação dos linfócitos a IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, também IL-8, que tem a função quimiotática ⁽¹⁴⁾.

5.5.Os principais mediadores químicos envolvidos na doença periodontal

As principais células mediadoras químicas e enzimas que se ativam na doença periodontal são:

- IL-1, Se encontram no corpo humano em duas formas alfa (produzido por células epiteliais do epitélio de junção do bolso) e beta (produzido por fibroblastos, macrófagos e linfócitos ativados) ⁽¹⁴⁾. A sua função principal é induzir a expressão de adesinas em células endoteliais (VCAM-1 e ICAM-1). De facto, essas moléculas são expressas principalmente nas fases iniciais da inflamação e são referências específicas de requerimento para os PMN⁽¹⁴⁾. São capazes de ativar os osteoclastos e, portanto, são uma das principais moléculas diretamente envolvidas na reabsorção óssea. Induzem a síntese de MMP de um modo indireto causando a reabsorção óssea e destruição dos vários componentes da matriz ⁽¹⁴⁾. Não só induzem a síntese de prostaglandinas e em particular de PGE-2 por macrófagos e fibroblastos mas também, de forma indireta, levam à destruição da estrutura do conjunto. Na prática, é o corretor mais envolvido na doença periodontal ⁽¹⁴⁾.
- TNF- α não é uma interleucina, mas uma citocina. Produzido por macrófagos quando são ativados por LPS. Tem todas as funções de IL-1, com exceção para o facto que não é capaz de induzir a expressão de moléculas de adesinas de ICAM-1 e VCAM-1⁽¹⁴⁾.

- PGE-2 é central na patogénese da DP, na verdade, a sua produção é estimulada por IL-1 e TNF- α que induz fibroblastos e macrófagos para libertá-lo⁽¹⁴⁾. É muito presente nos tecidos mole e é um importante mediador da doença periodontal, uma vez que estimula a síntese de MMP que, como já vimos têm ação enzimática proteolítica e também induz a reabsorção óssea por ativação direta dos osteoclastos e provoca vasodilatação qual está diretamente relacionada com os processos de inflamação ⁽¹⁴⁾.
- IL-6 é uma citocina pró-inflamatória, que está envolvida na génese dos osteoclastos, que são células envolvidas na remodelação fisiológica óssea⁽¹⁴⁾. Além disso, a IL-6 é responsável pela acumulação de ferro nos tecidos e nas secreções que, de facto, favorecem os fatores de virulência de alguns patogénicos como o PG, conseqüentemente, também provocam falta de ferro no sangue.

Uma das suas funções mais importantes, é responsável pelo aumento e pela diminuição dos osteoclastos ⁽¹⁴⁾. Na prática, é um importante mediador responsável pelo processo inflamatório que conduz à destruição dos tecidos periodontais ⁽¹⁴⁾.

- A Lactoferrina inibe a IL-6, e, em seguida, faz com que a ausência de ferro livre em tecidos e secreções e é responsável pelo aumento dos osteoblastos e um decréscimo dos osteoclastos. Além disso, facilita a cura da inflamação e reduz o dano tecidual ⁽¹⁴⁾.

Nesta revisão foram avaliados dados recolhidos pelos diferentes artigos, no que diz respeito aos parâmetros periodontais, tais como PS, PI, BOP, PIBL, sendo observadas diferenças estatisticamente significativas entre pacientes que usam e-cigarros e pacientes não fumadores.

Em contraste, não houve diferenças encontradas em dois estudos entre os fumantes de cigarros tradicionais e fumadores de cigarros eletrônicos.

No que concerne às citocinas e interleucinas examinadas nesta revisão, IL-1 β , IL-6 e TNF- α , a maioria dos testes revelaram uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo E-cigarros e não fumadores e não encontraram diferenças estatisticamente

significativas entre os grupos de fumadores de cigarro clássico e os fumadores de e-cigarros.

Surgiram recentemente dados pouco encorajadores sobre o aumento dos outros mediadores químicos ou enzimas que não eram o foco principal desta revisão, mas que estão também relacionados com a doença periodontal e inflamação, tais como MMP, PGE-2, IL-8, INF- γ , Cd11b, CD66b ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾. Também em dois artigos houve aumentos significativos em infeções por *Candida* e alterações de péptidos antivirais e antimicrobianos que iriam aumentar a virulência e a probabilidade de contrair algumas infeções de certos vírus em pacientes fumadores de e-cigarros que não foram encontrados nos não fumadores ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾.

Outros estudos descreveram um aumento na inflamação dos tecidos ao nível das membranas mucosas das vias aéreas e envolvidos em doenças respiratórias relacionadas com o uso de e-cigarros ⁽⁷⁾ ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾. Além disso, outros estudos encontraram alterações na resposta do sistema imunitário e de mudanças de glóbulos brancos e macrófagos nos fumadores de e-cigarettes, que sabemos que estão envolvidos na doença periodontal e outras doenças inflamatórias ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁸⁾.

Dois estudos têm investigado o impacto de e-cigarros em implantes dentários e ambos encontraram diferenças significativas com valores de índices pejorativos periodontais de PIBL em consumidores e-cigarros respeitantes aos não fumadores ⁽⁷⁾ ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾.

Um artigo mesmo relatou a explosão de uma unidade "vaping" onde o paciente foi gravemente ferido havendo fratura da face e da mandíbula ⁽²¹⁾.

6. CONCLUSÕES

Os estudos investigados e avaliados nesta revisão integrativa esclarecem de forma bastante unidirecional que os e-cigarros vão potenciar a inflamação nos tecidos periodontais com um aumento negativo de todos os índices periodontais e também de todas as interleucinas e citocinas inflamatórias envolvidas na doença periodontal.

Em todos os artigos foi encontrada uma diminuição no sangramento à sondagem nas gengivas dos fumadores de e-cig, semelhante aos fumadores de clássico, isto como a ciência demonstrou não acontece porque a inflamação no paciente fumadores é menor, mas é devido a uma vasoconstrição dos tecidos periféricos e também das gengivas que mimetiza os sinais e os sintomas das inflamação que a o contrario é maior nos fumadores do que o não fumadores.

Para além de ter sido encontrada uma maior inflamação da mucosa e do endotélio e também algumas modificações na resposta dos macrófagos.

Portanto, mesmo que os e-cigarros poderiam ser um meio possivelmente válido para a cessação do hábito de fumar, de acordo com a presente revisão não parece ser uma solução que possa melhorar a saúde periodontal comparada ao fumo do cigarro tradicional.

Estudos futuros adicionais devem abordar as questões acima apresentadas.

Referências bibliográficas

1. Tomar SL, Asma S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. *J Periodontol*. 2000 May;71(5):743–51.
2. J. Lindhe NPL& TK. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. In: 6th ed. UK: 23 August 2015. p. 10-20 40-50.
3. Atuegwu NC, Perez MF, Oncken C, Thacker S, Mead EL, Mortensen EM. Association between Regular Electronic Nicotine Product Use and Self-reported Periodontal Disease Status: Population Assessment of Tobacco and Health Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr;6(7).
4. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One*. 2014;9(9):e108342.
5. Alanazi H, Semlali A, Chmielewski W, Rouabhia M. E-Cigarettes Increase *Candida albicans* Growth and Modulate its Interaction with Gingival Epithelial Cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jan;16(2).
6. Javed F, Kellesarian S V, Sundar IK, Romanos GE, Rahman I. Recent updates on electronic cigarette aerosol and inhaled nicotine effects on periodontal and pulmonary tissues. *Oral Dis*. 2017 Nov;23(8):1052–7.
7. Ramoa CP, Eissenberg T, Sahingur SE. Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: Implications for oral healthcare. *J Periodontal Res*. 2017 Oct;52(5):813–23.
8. Javed F, Abduljabbar T, Vohra F, Malmstrom H, Rahman I, Romanos GE. Comparison of Periodontal Parameters and Self-Perceived Oral Symptoms Among Cigarette Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes, and Never-Smokers. *J Periodontol*. 2017 Oct;88(10):1059–65.
9. Tatullo M, Gentile S, Paduano F, Santacroce L, Marrelli M. Crosstalk between oral and general health status in e-smokers. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(49):e5589.

10. AlQahtani MA, Alayad AS, Alshihri A, Correa FOB, Akram Z. Clinical peri-implant parameters and inflammatory cytokine profile among smokers of cigarette, e-cigarette, and waterpipe. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018 Dec;20(6):1016–21.
11. Al-Aali KA, Arabiah M, ArRejaie AS, Abduljabbar T, Vohra F, Akram Z. Peri-implant parameters, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta levels in vaping individuals. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018 Jun;20(3):410–5.
12. Mokeem SA, Alasqah MN, Michelogiannakis D, Al-Kheraif AA, Romanos GE, Javed F. Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL-1beta and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2018 Jul;61:38–43.
13. BinShabaib M, ALHarthi SS, Akram Z, Khan J, Rahman I, Romanos GE, et al. Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers. *Arch Oral Biol*. 2019 Jun;102:212–7.
14. Abul K. Abbas, Andrew H. Litchman SP. *Immunologia cellulare e molecolare*. OTTAVA EDI.Masson E, editor. 2015. 12–44 p.
15. Higham A, Rattray NJW, Dewhurst JA, Trivedi DK, Fowler SJ, Goodacre R, et al. Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses. *Respir Res*. 2016 May;17(1):56.
16. Scott A, Lugg ST, Aldridge K, Lewis KE, Bowden A, Mahida RY, et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax*. 2018 Dec;73(12):1161–9.
17. Higham A, Bostock D, Booth G, Dungwa J V, Singh D. The effect of electronic cigarette and tobacco smoke exposure on COPD bronchial epithelial cell inflammatory responses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:989–1000.
18. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, Ford AA, Abdelwahab S, Rebuli ME, et al. E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Feb;197(4):492–501.

19. Fetterman JL, Weisbrod RM, Feng B, Bastin R, Tuttle ST, Holbrook M, et al. Flavorings in Tobacco Products Induce Endothelial Cell Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Jul;38(7):1607–15.
20. Katz MG, Russell KW. Injury from E-Cigarette Explosion. *N Engl J Med.* 2019 Jun;380(25):2460.

