

**AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA**

**Carolina Morais Guimarães**

**Iáskara David Cangussú Lima**

**Maurílio dos Santos Gama Júnior**

**Lesão pulmonar por uso de cigarro eletrônico:  
análise crítica das evidências e implicações clínicas  
– revisão de literatura**

**IPATINGA - MG**

**2024**

**Carolina Morais Guimarães**  
**Iáskara David Cangussú Lima**  
**Maurílio dos Santos Gama Júnior**

**Lesão pulmonar por uso de cigarro eletrônico:  
análise crítica das evidências e implicações clínicas  
– revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Profa. orientadora: Flávia Alburquerque Magalhães  
Prof. coorientador: Henrique de Castro Mendes

**IPATINGA - MG**

**2024**

# Lesão pulmonar por uso de cigarro eletrônico: análise crítica das evidências e implicações clínicas – revisão de literatura

Carolina Morais Guimarães<sup>1</sup>; Iáskara David Cangussú Lima<sup>1</sup>, Maurílio dos Santos Gama Júnior<sup>1</sup>; Henrique de Castro Mendes<sup>2</sup>; **Flávia Albuquerque Magalhães**<sup>3</sup>

---

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientador do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

## Resumo

**Introdução:** os dispositivos eletrônicos para fumar (DEF's) surgiram com a premissa de reduzir o número de tabagistas e se disseminaram na população, principalmente entre os adultos jovens. Seu impacto pulmonar é descrito sobre a forma de uma pneumonia inflamatória aguda, nomeada de EVALI, do inglês "e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury". Diante da escassez de informações, o diagnóstico é de exclusão, na qual a anamnese assume um papel primordial ao identificar os DEF's como fator de risco e as principais manifestações clínicas dessa patologia. **Objetivos:** buscar na literatura disponível os estudos mais atuais sobre os DEFS's, objetivando analisar as manifestações clínicas associadas à EVALI, visando aprimorar o diagnóstico precoce, o manejo clínico eficaz e as estratégias de prevenção dessa condição emergente. **Método:** trata-se de uma revisão de literatura narrativa. As palavras-chave utilizadas na busca dos artigos foram "Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina", "Vapor do Cigarro Eletrônico"; "Cigarro eletrônico", "Lesão Pulmonar" com operador booleano AND e OR. As plataformas utilizadas foram PubMed, Scielo, EBSCO, além de diretrizes, sites de órgãos oficiais e organizações de saúde, em inglês ou português. O período da seleção dos artigos compreende de 2017 a 2024 com objetivo de coletar dados atuais sobre a EVALI. **Desenvolvimento:** apesar da fisiopatologia e as substâncias desencadeadoras da EVALI permanecerem desconhecidas até o momento, alguns compostos presentes nos DEF's, bem como a sua classificação por gerações e seu mecanismo de funcionamento já são descritos na literatura. O diagnóstico é de exclusão, baseando, principalmente nas principais manifestações clínicas que incluem dispneia, tosse, hipoxemia, hemoptise, náuseas, vômitos, dores abdominais, febre e sensação de mal estar, além de achados de imagem sugestivos, como opacidades do espaço aéreo bilaterais. O manejo inclui informações, corticosteroides, antibióticos e antivirais empíricos. **Conclusão:** É fundamental que os profissionais de saúde estabeleçam uma relação entre o uso dos DEF's com a possibilidade do surgimento da EVALI. A identificação das principais manifestações clínicas e a exclusão de outras causas orgânicas é crucial no desfecho favorável para esses pacientes. Ainda são necessários mais esforços para melhorar o manejo clínico da EVALI, sendo as pesquisas, focadas em esclarecer sua fisiopatologia e seus efeitos a curto e longo prazo, de extrema importância para o cenário atual.

**Palavras-chave:** Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina. Vapor do Cigarro Eletrônico. Cigarro eletrônico. Lesão Pulmonar.

## Introdução

O tabagismo figura-se como um problema à saúde pública, responsável ainda por cerca de 8 milhões de mortes que ocorrem no ano. O número elevado de tabagistas se relaciona ao aumento de diversas doenças, tais como pulmonares e cardiovasculares, neoplasias malignas, diabetes, além de ter sido identificado como fator de risco de gravidade em doenças agudas, como a COVID-19 (OMS, 2021; Brasil, 2022). Nesse contexto, nas últimas décadas, diversas medidas foram implementadas para conter esse cenário, despertando a atenção de entidades renomadas, inclusive da Organização Mundial da Saúde (OMS), como a monitorização dos tipos de tabaco quanto aos resíduos ambientais e conformidade legal, estabelecimento de áreas livres de fumo, proibição de sua publicidade, imposição de avisos de saúde nas embalagens e taxas por impactos ambientais relacionados ao tabaco (Bialous, 2022).

Em meio a este cenário, nos anos 2000 surgiram os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs), tendo sido considerados, inicialmente, como mais uma estratégia para auxiliar na cessação do tabagismo, uma vez que poderiam significar uma alternativa menos nociva que o cigarro à base de tabaco. Esses dispositivos, mais conhecidos por cigarros eletrônicos, se popularizaram no Brasil, de modo que, aproximadamente, 3,5 milhões de brasileiros com 15 anos ou mais fumam ou já o fumaram (Bertoni; Szklo, 2021). Isso se deve, em parte à disponibilidade no mercado (OMS, 2021), mesmo no Brasil em que sua comercialização e importação são proibidas desde 2009 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (Boléo-Tomé *et al.*, 2019). Também é responsável por isso, o fato de o produto ser atraente e discreto, apresentar diversidade de sabores adocicados e possuir altas concentrações de nicotina, substância responsável pela dependência química (Silva; Moreira, 2019).

Contudo, inúmeros estudos já apontam seus efeitos respiratórios, incluindo o agravamento de condições como asma, bronquite e irritação das vias respiratórias, pois podem desencadear um processo inflamatório e dano pulmonar de natureza multifacetada (Hamann *et al.*, 2023). Nesse contexto, emergiu uma onda de casos de uma pneumonia inflamatória aguda em 2019, a qual foi nomeada EVALI, do inglês “e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury” que traduzido para o português significa lesão pulmonar associada a produtos de cigarro eletrônico ou

vaping (Brasil, 2022).

Segundo o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a EVALI é mais incidente nos EUA do que em outros países, além disso, nota-se uma maior predisposição em homens e pessoas menores que 30 anos de idade. Em 2019, o CDC expôs um estudo no qual analisaram 1299 casos de EVALI no ano e 70% dos pacientes acometidos eram homens, 80% possuíam uma idade média de 24 anos e 15% destes tinham menos de 18 anos. Nesse mesmo ano, foram relatados mais de 2000 casos de internações devido a essa lesão e, no ano seguinte, cerca de 68 óbitos foram confirmados (Moritz *et al.*, 2019). O “The New England Journal of Medicine” realizou outro estudo, em que foi possível destacar que, dentre as mortes, houve uma maior predileção por aqueles que possuíam doenças prévias, como asma, doenças cardiovasculares, obesidade, entre outras (Werner *et al.*, 2020).

A EVALI apresenta um vasto quadro clínico, abrangendo sinais e sintomas em diferentes sistemas, sendo ainda considerada uma patologia médica que carece de exames e demais mecanismos para sua confirmação (Siegel *et al.*, 2019). Em vista disso, os padrões clínicos apresentados pelos pacientes, em conjunto a dados epidemiológicos, são imprescindíveis para direcionar o diagnóstico precoce, e assim um manejo clínico mais eficaz. Os estudos da literatura ainda não mostram com clareza as substâncias associadas a tais danos, mas já há indícios. Esse debate se faz necessário, uma vez que o consumo dos cigarros eletrônicos apresenta cada vez mais dados expressivos de incidência e assim maiores chances do surgimento de novos casos de EVALI, sendo de suma importância ao profissional de saúde reconhecer os mínimos sinais que indiquem a doença.

Diante disso, esse estudo objetivou analisar e compreender as características clínicas e epidemiológicas das manifestações associadas à EVALI, visando aprimorar o diagnóstico precoce, o manejo clínico eficaz e as estratégias de prevenção dessa condição emergente.

## **Método**

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa. As palavras-chave utilizadas na busca dos artigos foram “Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina”, “Vapor do Cigarro Eletrônico”; “Cigarro eletrônico”, “Lesão Pulmonar”. Para a busca avançada, o operador booleano utilizado foi AND e OR, nas combinações “Cigarro

eletrônico” AND “Lesão Pulmonar” e “Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina” OR “Vapor do Cigarro Eletrônico” OR “Cigarro eletrônico”. Foram utilizadas as plataformas PubMed, Scielo, EBSCO, além de diretrizes, sites de órgãos oficiais e organizações da saúde. O levantamento dos dados foi realizado por meio da seleção de artigos publicados entre os anos de 2017 a 2024 com a intenção de obter dados atuais, existentes e relevantes acerca do uso dos cigarros eletrônicos pela população e sobre a EVALI.

Os estudos incluídos na pesquisa foram artigos, diretrizes, sites oficiais, organizações de saúde, metanálises e pesquisas originais relacionados a temática do cigarro eletrônico, sejam eles nacionais ou internacionais, publicados em português ou inglês.

## **Desenvolvimento**

### **GERAÇÕES DOS CIGARROS ELETRÔNICOS**

Os cigarros eletrônicos se dispõem em 4 gerações, sendo a maioria compostos pelo compartimento onde o e-líquido é reservado, além da bobina de aquecimento, o sensor manual para ativação da bobina, a bateria e o bocal por onde sai o vapor. Os dispositivos de primeira geração possuem características físicas análogas aos cigarros, apresentam uma luz, em formato de led que simula a queima dos cigarros tradicionais, podendo ou não possuírem nicotina. Possuem vida útil, devendo ser descartados após uma certa quantidade utilizada. O fato de ser ou não de serem recarregáveis é um divergência na literatura, embora a maior parte dos autores considerem como não passível de recarga. Já os de segunda geração, as famosas canetas, possuem bateria passível de ser recarregável com a existência de cartuchos que permitem a troca por novos com nicotina na forma líquida. A terceira geração, difere quanto às funcionalidades, podendo alterar a tensão e potência, além de um recipiente capaz de ser carregado com nicotina ou outras substâncias, como a maconha líquida. Por fim, a quarta geração, mais difundida pelos jovens, os famosos “pods”, variam de tamanho, cor, sabores, concentrações de nicotina e podem ser recarregados por meio de qualquer eletrônico (INCA, 2016; Schmidt, 2020; Walley *et al.*, 2019).

Embora o hardware desses aparelhos tenham evoluído rapidamente entre as gerações, quatro elementos principais permanecem constantes: a fonte de energia (tipicamente uma bateria de lítio recarregável), recipiente para armazenar a substância líquida, atomizador (componente do aquecimento) e ponta do bocal (Jin-Ah; Alexander; Christiani, 2022).

## **PROCESSO DE FORMAÇÃO DO VAPOR DO CIGARRO ELETRÔNICO**

Os cigarros eletrônicos foram divulgados com sucesso por meio de intensas estratégias de marketing por parte de inúmeras empresas, garantindo acesso facilitado, custos acessíveis e baixa compreensão sobre seus malefícios. Além de designs com aparência atual e uma diversidade de sabores, eles são capazes de ofertar nicotina de forma eficiente e propiciar resultados vigorosos sobre a atividade psíquica e mental das pessoas, sendo estas algumas explicações para tamanha popularidade. São inúmeros os modelos existentes, mas a quase totalidade deles apresentam um mecanismo semelhante: um recipiente contendo uma substância líquida de cigarro (e-líquido) unido a uma bobina de metal que se mantém alimentada por meio de uma bateria. Esse aparato é o responsável por gerar a fumaça e o aerossol que serão aspirados por meio de um bocal (Bhave; Chadi, 2021).

Esses dispositivos funcionam a base de um mecanismo que envolve os princípios físicos de liquefação e vaporização, gênese da aerossolização, para gerar o vapor do cigarro eletrônico. Quando a substância presente no reservatório do dispositivo é puxada pelo bocal, ela passa pelo processo de vaporização depois de ser aquecida, a fim de culminar na geração de um gás concentrado que então será condensado em contato ao ar frio do ambiente, sendo difundido como aerossol no intuito de aproximar ao máximo de um cigarro tradicional. Os DEF's são habitualmente comercializados como dispositivos passíveis de serem recarregados, descartáveis e aqueles com compartimento (tanque) para inserção do e-líquido, ofertando aos usuários a possibilidade de escolher entre inúmeros sabores (Spahn; Stavchansky; Cui, 2021).

Na solução presente nos DEF's são encontradas substâncias, como nicotina, quantidades de materiais químicos e pesados, podendo estes apresentar elevada toxicidade e se enquadrarem como carcinógenos, como a acroleína, o formaldeído e

o acetaldeído, segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC). Ainda estão presentes metais como níquel e chumbo, além de uma substância com propriedade de dissolver, geralmente a base de água, a exemplo, tem-se o propileno glicol (Bhave; Chadi, 2021; Zhao *et al.*, 2023).

## **SUBSTÂNCIAS PRESENTES NOS CIGARROS ELETRÔNICOS**

### **NICOTINA**

O líquido presente no cigarro eletrônico contém nicotina na maior parte dos modelos disponíveis, por vezes em elevadas quantidades, em geral com o teor variando entre 15 e 50 mg/mL ou até mesmo superior. Para efeitos de comparação, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamenta a quantidade máxima de nicotina, limitando a 1 mg/cigarro (um miligrama por cigarro) nos produtos tradicionais no Brasil (Brasil, 2012; Bhave; Chadi, 2021).

Contudo, inúmeras referências na literatura respaldadas em estudos científicos, têm abordado certa discrepância entre a quantidade de nicotina exposta no rótulo desses dispositivos em relação a real medida averiguada, assim, como ocorre com a listagem dos componentes na embalagem, divergindo das reais substâncias encontradas. A quantidade de nicotina realmente quantificada esteve entre 45% e 131% do revelado pelo fabricante, o que demonstra a imprecisão dos componentes e quantidades. Ainda há relatos de e-líquidos comercializados com a prerrogativa de não possuírem nicotina, porém apresentando níveis entre 0,11 mg/mL e 6,9 mg/mL (Spahn; Stavchansky; Cui, 2021).

Os primeiros estudos que objetivavam quantificar a nicotina revelaram níveis inferiores aos cigarros tradicionalmente comercializados. Com a tamanha popularidade desses dispositivos, cada vez mais estudos têm sido realizados e atualmente já revelam níveis superiores. Em paralelo a isso, demonstrou-se se efeito similar aos cigarros convencionais em relação aos padrões de uso e aos níveis de dependência (Spahn; Stavchansky; Cui, 2021).

O problema encontra-se no fato da nicotina estimular o Sistema Nervoso Central (SNC), agindo no sistema mesolímbico ou “sistema de recompensa” que culmina na liberação de dopamina. A nicotina ao atingir esse sistema produz sentimentos prazerosos, otimização cognitiva, além de atenuar a ansiedade e o

apetite. Essa substância ainda age como inibitória do sistema ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo bloqueado e permitindo que o usuário desfrute de uma sensação de contentamento e felicidade profunda e prolongada. Assim, pela associação positiva com o mecanismo de recompensas, estabelece-se uma memória que impulsiona o corpo a procurar tal experiência de prazer repetidamente, estabelecendo a dependência. Além disso, provoca a necessidade de doses cada vez maiores para manter as sensações agradáveis e promove no usuário um ciclo de dependência, fazendo com este experimente sensações extremamente desagradáveis quando não usufrui da nicotina, cuja meia-vida média é de 2 horas, como irritar-se facilmente, humor rebaixado, bradicardia e ansiedade, quadro conhecido como síndrome de abstinência (INCA, 2016).

Os prejuízos da nicotina já são relatados na literatura há séculos e continuam nas pesquisas mais recentes. É uma substância extremamente relacionada ao vício, além de ser responsável por uma infinidade de distúrbios à saúde, principalmente no sistema cardiovascular, respiratório e associado com o surgimento mais de 20 tipos diferentes de cânceres. Ainda é capaz de acometer outros indivíduos, pelo fumo passivo, responsável por milhões de mortes (Damiani *et al.*, 2021).

## PROPILENO GLICOL E GLICEROL

Uma substância amplamente utilizada em medicamentos e atualmente descrito na composição dos cigarros eletrônicos, o propileno glicol quando exposto ao calor gerado por um cigarro eletrônico, tanto ele quanto o glicerol, resultam na formação de um aerossol que transporta a nicotina. Este aerossol, caracterizado por sua natureza higroscópica e hiperosmolar, tem a capacidade de se depositar em regiões profundas do pulmão. Até o momento, permanece desconhecido se esses depósitos desencadeiam inflamação local ou interferem nas trocas gasosas pulmonares (Chaumont *et al.*, 2018).

Apesar das combinações de glicol serem utilizadas na indústria artística para gerar a fumaça cênica, existem registros de danos causados por essas substâncias a curto e longo prazo, como a redução da função pulmonar, a irritação da garganta e a tosse seca em episódios agudos, além de aperto e chiado no peito em casos crônicos. De forma mais específica, as consequências da exposição ao propileno glicol nas vias aéreas superiores pode ativar os mesmos receptores responsáveis

pela hiper-reatividade das vias aéreas e pela inflamação asmática, observado em animais. Além disso, estudos demonstraram que o propileno glicol em níveis que ultrapassam a dose máxima de 25 mg/kg/dia pode causar lesão renal aguda, síndrome semelhante à sepse e acidose metabólica (Rose *et al.*, 2023).

O propileno glicol e o glicerol atualmente são considerados seguros para o consumo em humanos, sendo o propileno glicol amplamente utilizado em formulações cosméticas, medicamentos e produtos com fragrâncias e destinados à higiene pessoal, mas os dados sobre sua segurança durante a inalação prolongada são escassos e necessitam de outros estudos para maiores esclarecimentos (Walley *et al.*, 2019; Pemberton; Kimber, 2023).

## ALDEÍDOS

Os aromatizantes utilizados nos e-líquidos normalmente são formados por aldeídos variados e estudos demonstraram a instabilidade química desses compostos que até quando armazenados ou misturados em temperatura ambiente podem gerar novos componentes com toxicidade imprevisível. Entre os aldeídos testados estavam benzaldeído, citral, etilvanilina, cinamaldeído e vanilina, todos em concentrações similares às encontradas em cigarros eletrônicos vendidos comercialmente, misturados ao propileno glicol puro e mantidos em temperatura ambiente por 14 dias. Esse mesmo estudo demonstrou que os acetais, formados após reação dos aldeídos com o propileno glicol, continuam estáveis quando em soluções aquosas por mais de 36 horas, ou seja, podem permanecer no corpo do usuário após a inalação (Eritropel *et al.*, 2019).

A acroleína, aldeído presente nos cigarros eletrônicos, está presente de forma natural nos processos dos frutos, como fermentação e decomposição. Ocorre que tem sido objeto de estudo devido seus efeitos tóxicos agudos quando inalados, levando a potenciais impactos principalmente na saúde pulmonar, além de danos ao aparelho gastrointestinal e rebaixamento do SNC. A sua inalação pode cursar com alterações às células epiteliais, inclusive já há descrito na literatura sua associação danosa em lâminas histológicas da traquéia e brônquios. Ademais, resposta inflamatória do trato respiratório, junto a lesões histológicas destas áreas são bem descritas em roedores. Especificadamente, esse composto por meio da ativação de vias de sinalização celular induz a produção de muco, mesmo em pequenas

concentrações. Ainda se faz necessário mais estudos para firmar uma conclusão acerca de seus potenciais danos. Uma pesquisa conduzida em 2006 apontou a substância como um fator de risco importante para o surgimento de câncer de pulmão, mas anteriormente, em 2003, a Agência Nacional de Segurança Sanitária de Alimentação, do Meio Ambiente e do Trabalho emitiu uma nota afirmando que o arsenal de informações sobre o composto não era suficiente para caracterizá-lo como carcinogênico (Dupont; Aubin, 2019).

Foi demonstrado também em outro estudo, que, a acroleína possui efeitos extrapulmonares. O estresse oxidativo causado por ela pode acarretar um quadro de aterosclerose acelerada, pois, esse aldeído, tem a capacidade de alterar uma proteína presente na lipoproteína de alta densidade (HDL ou High Density Lipoproteins), impedindo sua função antiaterogênica. Além disso, o mesmo estudo observou a nível intravenoso sua capacidade de deprimir a resposta do cálcio ionizado do miofilamento, levando a uma disfunção miocárdica. Cita-se também que quando inalado, há um aumento da ativação plaquetária e diminuição do tempo de sangramento, aumentando o risco de trombose (Buchanan *et al.*, 2020).

A presença de acetaldeídos nos cigarros eletrônicos também tem despertado crescente interesse devido aos potenciais impactos na saúde pulmonar. Eles são escórias da vaporização do e-líquido que, quando inalados, podem desencadear uma inflamação a nível pulmonar e induzir danos oxidativos nas células do pulmão. Essa substância, ainda é considerada um carcinógeno, o que desperta preocupação quanto ao mecanismo que resulta em prejuízos respiratórios. Outro sistema sabidamente afetado é o cardiovascular, uma vez que o acetaldeído pode levar a um quadro de cardiomiopatia por meio de disfunção mitocondrial (Buchanan *et al.*, 2020; El-Merhibi; Ghanim; Maritz, 2020).

Além dos aldeídos já citados, há também, o formaldeído cianohidrina que é formado pela pirólise e pelo derretimento do polímero plástico presente no filtro do cigarro eletrônico, um composto com alta toxicidade que é gerado a partir uma temperatura de 90 °C, já sendo relatado dois casos fatais de intoxicação por essa substância. A cianohidrina quando formada pode causar danos e mudanças pro-inflamatórias pulmonares, coincidindo com os cigarros a base de combustão. Além disso, testes em animais já foram relatados e tiveram como resultado uma série de efeitos cardiovasculares, dentre eles, aumento do estresse oxidativo no tecido

cardíaco, falha de bombeamento e trombocitemia (Buchanan *et al.*, 2020; Brasil, 2022).

## METAIS

Na literatura há registros da toxicidade da maioria dos metais utilizados na estrutura dos DEFs, mesmo com a vasta variedade dos tipos empregados nesses dispositivos. Entre eles, o cromo e o níquel, normalmente aplicados nas bobinas de aquecimento, demonstraram ser, potencialmente, as principais causas para o risco de doenças decorrentes do uso de cigarros eletrônicos. Os metais apresentaram risco superior para induzir câncer quando comparado às substâncias orgânicas liberadas pela vaporização, como o acetaldeído (Fowles; Barreau; Wu, 2020).

O cigarro eletrônico, quando comparado ao cigarro tradicional, expõe o indivíduo não só a aldeídos com potencial carcinógeno, como também a altas concentrações de metais pesados. Essa concentração metálica possivelmente se relaciona com o deslocamento desses metais dos fios da estrutura dos DEFs durante o processo de vaporização do e-líquido, mas os componentes metálicos que permanecem em contato com a boca do indivíduo não apresentaram tais riscos (Zhao *et al.*, 2023).

## DERIVADOS DA CANNABIS

Os DEFs podem conter ainda outras substâncias, como as derivadas da Cannabis, a exemplo do tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD) e óleos de hash de butano (Layden *et al.*, 2020). O uso de derivados da *cannabis* inicia, normalmente, durante a adolescência, momento em que as áreas corticais do cérebro, responsáveis pela tomada de decisão, ainda estão em processo de formação, aumentando as chances de desenvolver distúrbios por abuso de substâncias durante a fase adulta (Pintori *et al.*, 2023).

Já foi demonstrado que a utilização crônica de cannabis afeta negativamente diversos sistemas, como o cardiovascular, o respiratório e o sistema nervoso central (SNC), principalmente quando utilizado por adolescentes. Os cigarros eletrônicos, comercializados com a prerrogativa de serem “mais seguros”, por não realizarem a combustão como os cigarros tradicionais, são utilizados por adolescentes para o uso

da cannabis devido à facilidade para compra de dispositivos e líquidos por meio de sites da Internet. Um fato que chama atenção para os efeitos nocivos dessa prática ocorreu em 2019, nos Estados Unidos, quando o uso de cigarros eletrônicos não licenciados – compostos de nicotina, CBD e THC – foi relacionado a um surto de lesão pulmonar (Pintori *et al.*, 2023).

## **FORMAS DE UTILIZAÇÃO**

Existem diversos métodos inalatórios disponíveis, como a forma de aerossolização, em que o e-líquido é aquecido para gerar o vapor do cigarro eletrônico, sendo, então, inalado pelo usuário. Outro método é o de pingar, no qual são aplicadas gotas do líquido dos DEF's em sua bobina que aquece o dispositivo gerando o vapor que será posteriormente inalado (Krishnan-Sarin *et al.*, 2017). Não menos importante, o *dabbing* baseia-se na aplicação da *Cannabis* concentrada em um dispositivo pré-aquecido que, posteriormente, produz um vapor que é rapidamente inalado em uma única respiração (Al-Zouabi *et al.*, 2018).

Os dispositivos podem ser ofertados para população através de fontes comerciais ou ilícitas, com isso, as soluções podem ser alteradas sem a ciência do fabricante. Comumente os DEFs são comercializadas contendo nicotina, umectantes e aromatizantes, variando as concentrações entre si, podendo conter outros produtos, tais como canabinóides sintéticos, metanfetamina, ervas, suplemento, entre outros (O'Connor *et al.*, 2019; Layden *et al.*, 2020).

## **EVALI – LESÃO PULMONAR ASSOCIADA A PRODUTO DO CIGARRO ELETRÔNICO OU VAPING**

Em 2019 emergiu uma onda de casos de uma pneumonia inflamatória aguda, a qual foi nomeada EVALI, do inglês “e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury” que traduzido para o português significa lesão pulmonar associada a produtos de cigarro eletrônico ou vaping (Brasil, 2022). Essa abreviatura foi descrita inicialmente nos Estados Unidos, tendo tal lesão sido associada a algumas das substâncias empregadas nos cigarros eletrônicos, capazes de desencadear uma forma de resposta inflamatória nos pulmões com potencial para resultar em fibrose,

inflamação pulmonar e, em casos mais graves, culminar em insuficiência respiratória (SBPT, 2022).

## ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Mesmo com um número de casos expressivos da lesão, a etiologia exata e a patogênese da doença permanecem incertas, no entanto, sabe-se que o principal fator de risco reconhecível para o surgimento da EVALI é a utilização dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF's) ou similares. As pesquisas indicaram que na maioria dos pacientes atingidos o produto utilizado apresentava evidências de THC e/ou acetato de vitamina E, este último, muito usado para diluir THC em cigarros nos anos de 2018 a 2019. O acetato de vitamina E pode interferir na função surfactante dos pulmões, além de que no processo de aquecimento dos dispositivos pode produzir ceteno, um componente muito reagente. Um fator de risco adicional relevante é a proveniência do material, que indicam nas pesquisas uma relação direta entre a EVALI e o uso dos DEF's obtidos de maneira ilegal ou extraoficial (Belok *et al.*, 2020).

Conforme citado, a falta de clareza sobre esses mecanismos envolvidos nesta doença representa um desafio, exigindo uma abordagem proativa para prevenir e controlar os impactos adversos na saúde respiratória. Nesse contexto, a relevância de regulamentações mais rigorosas e de um monitoramento ativo desses produtos é enfatizada como medida crucial para amenizar os riscos à saúde pública. A compreensão aprofundada dos componentes dos cigarros eletrônicos e sua relação com danos pulmonares é essencial para elucidar sua etiologia, patogênese e a implementação eficaz de estratégias regulatórias (Werner *et al.*, 2020).

## EPIDEMIOLOGIA

A doença atingiu seu ápice em 2019, totalizando 2.807 casos hospitalizados e 68 óbitos até fevereiro de 2020. Intrigantemente, 15% dessas mortes ocorreram em indivíduos com menos de 18 anos. No entanto, no mesmo ano, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia da COVID-19. As duas patologias, compartilham quadros clínicos semelhantes, como febre, sintomas respiratórios e gastrointestinais. Destaca-se que adolescentes apresentaram sintomas sugestivos

de COVID-19, mesmo com testes negativos para o vírus, indicando uma sobreposição de manifestações clínicas (Abdallah *et al.*, 2023).

Um estudo realizado com uma amostra de 2.558 pacientes não fatais de EVALI e 60 casos fatais de diferentes estados, publicado em 2020 na “The New England Journal of Medicine” verificou em uma análise de gênero que a maior parte dos casos, sejam fatais ou não, ocorreu predominantemente entre homens. No caso dos fatais, 53% dos 60 pacientes eram do sexo masculino, enquanto nos não fatais, a proporção foi ainda maior, chegando a 67% de 2.498 casos. A incidência de indivíduos brancos não-hispânicos também foi mais alta nos dois grupos correspondendo a 80% dos 49 casos fatais e 61% dos 1.818 casos não fatais em comparação às outras etnias. Quanto à faixa etária, a porcentagem de pacientes com 35 anos ou mais foi maior naqueles que morreram (73% de 60 casos), enquanto a porcentagem de menores de 35 anos foi maior nos casos não fatais (78% de 2.514 casos) (Werner *et al.*, 2020).

Além disso, ao analisar o histórico médico acessível no momento, observou-se que um percentual maior de pacientes com casos fatais do que não fatais tinha histórico de asma (23% *versus* 8%), doença cardíaca (47% *x versus* 10%), ou condição de saúde mental (65% *versus* 41%). A obesidade estava presente em 52% dos pacientes com evolução fatal (26 de 50 casos). Com isso, verificou-se que enfermidades permanentes, tais como as relacionadas a problemas cardíacos e respiratórios, junto aos distúrbios mentais, foram frequentes nos indivíduos internados devido à EVALI (Werner *et al.*, 2020).

Outro dado relevante deste mesmo estudo, está no fato de que a maior parcela dos indivíduos relatou utilizar os DEF’S contendo THC. O estudo sugere que mais questões precisam ser avaliadas a fim de identificar os possíveis agentes envolvidos na patogênese dessa doença (Werner *et al.*, 2020).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Segundo o Centro Médico da Universidade de Rochester, de junho a novembro de 2019 foram relatados mais de 1000 novos casos de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico (EVALI) nos EUA. Segundo sua descrição, os pacientes que compareceram ao atendimento apresentaram dispneia, tosse e hipoxemia com opacidades do espaço aéreo bilaterais, sendo que a maioria precisou

de tratamento em unidade de terapia intensiva e uso de esteroides. Nas radiografias de pacientes com EVALI foram identificadas opacidades bilaterais em vidro fosco (Cao *et al.*, 2020). Além disso, destaca-se também que todos os pacientes se recuperaram com a cessação do uso e cuidados de suporte (Kalininskiy *et al.*, 2019).

Para o entendimento dos efeitos dos DEF's na saúde os relatos de casos possuem uma função crucial ao fornecer informações sobre as patologias associadas a esses dispositivos, devido à escassez de dados clínicos documentados sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos. As manifestações clínicas relatadas incluem hemorragias alveolares difusas, pneumonias lipoídicas, pneumonias com derrame pleural, pneumonias eosinofílicas agudas, pneumonite aguda, doença pulmonar intersticial, bronquiolite respiratória e bronquiolite obliterante (Esteban-Lopez *et al.*, 2022).

Entre os sintomas da EVALI podemos citar dificuldade respiratória, desconforto torácico (dor), hemoptise e tosse. Manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e dores abdominais, juntamente com sintomas sistêmicos, como febre e sensação de mal-estar, também são frequentes. Os pacientes muitas vezes exibem febre, taquipneia, hipoxemia e taquicardia na chegada aos serviços de saúde. A gravidade da insuficiência respiratória varia, sendo necessária a intubação e o suporte ventilatório mecânico em até um terço dos casos (Winnicka; Shenoy, 2020).

Pacientes que fazem uso de cigarros eletrônicos, mas não são diagnosticados com EVALI, também podem apresentar sintomas pulmonares. Em um estudo transversal conduzido em Hong Kong, foi observado que sintomas como tosse, produção de muco, dificuldade respiratória e chiado no peito eram frequentes entre os usuários de cigarros eletrônicos. Estudos prévios também registraram efeitos adversos instantâneos similares aos do tabagismo convencional, incluindo aumento da resistência ao fluxo de ar e redução dos níveis de óxido nítrico exalado (Winnicka; Shenoy, 2020).

O padrão histológico predominantemente relacionado à EVALI inclui pneumonia em organização ou dano alveolar difuso, evidenciando as lesões pulmonares agudas ou subagudas dos pacientes. Outras características comuns observadas em biópsias pulmonares incluem aglomerados de fibroblastos, membranas hialinas, acúmulos fibrinosos (exsudatos), aumento da quantidade de pneumócitos tipo 2 e reorganização do tecido intersticial. Alguns casos também

exibiam um leve infiltrado inflamatório crônico intersticial. Embora tenham sido identificados macrófagos nos espaços aéreos em todos os casos, essa característica não era proeminente e não havia sinais típicos de pneumonia lipoídica exógena. As características agudas das lesões pulmonares induzidas pela vaporização ainda não foram completamente descritas e os aspectos patológicos da doença pulmonar crônica associada à vaporização ainda permanecem pouco claros (Jin-Ah; Alexander; Christiani, 2022).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EVALI só é firmado diante da exclusão dos possíveis diagnósticos diferenciais. Até o momento, nenhum exame ou teste é específico para a doença, o que reforça ainda mais a importância da análise do quadro clínico do provável paciente com EVALI. Os dados epidemiológicos também são de relevância. Cerca de 95% dos 339 diagnósticos dessa lesão pulmonar analisadas em uma coorte cursaram com sintomas no trato respiratório, tais como tosse, dispneia e dor torácica, sendo estes, geralmente, a clínica inicial. Seguindo desses sintomas respiratórios, 77% apresentaram queixas no trato gastrointestinal, e em certos pacientes estes foram os primeiros sintomas, como dor no abdome, náusea, vômito e diarreia. A isso, soma-se o fato que na mesma pesquisa 85% mostraram-se com sintomas sistêmicos: febre, piloereção e perda ponderal (Siegel *et al.*, 2019; Correa *et al.*, 2023).

Na anamnese, a pesquisa sobre o uso de cigarro eletrônico é primordial, incluindo as substâncias presentes, como nicotina e cannabis, forma de aquisição, fabricantes, modelo, modo de uso, horários de utilização e a idade do paciente. A maior parte dos pacientes avaliados são adultos jovens de 18 a 24 anos (Siegel *et al.*, 2019; Correa *et al.*, 2023).

Durante o exame físico, os principais sinais apresentados por pacientes com EVALI, devem ser analisados com cuidado. Em pesquisa realizada com uma amostra de público de 310 pessoas, mais de 50% apresentaram taquicardia e cerca de 45% taquipneia. A saturação de oxigênio ficou em níveis inferiores a 95% em quase 60% desse público. Contudo, os achados na ausculta respiratória não guardaram relação com a doença. A hipotensão é um achado que pode ser encontrado (Siegel *et al.*, 2019; Correa *et al.*, 2023).

Nos exames complementares, como supracitado, nenhum teste é capaz de confirmar o diagnóstico de EVALI. Um fato usualmente recorrente nesses quadros são os testes para agentes virais e bacterianos negativos. Testes laboratoriais podem ser considerados orientados pela clínica do paciente associado a epidemiologia da região, por exemplo, solicitar um painel viral respiratório durante uma época de alta incidência de casos de gripe. Alguns exames, como contagem de leucócitos, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e transaminases hepáticas demonstraram estar elevados nos pacientes com EVALI, mas todos são dispositivos inespecíficos que podem estar alterados em inúmeras condições (Siegel *et al.*, 2019; Medeiros *et al.*, 2021).

Os exames de imagens podem apresentar alguns achados sugestivos, embora sejam bastante variados. Na radiografia de tórax pode ser encontrado infiltrado no pulmão, aumento da espessura entre os lóbulos e surgimento de linhas B de Kerley e pela tomografia computadorizada (TC) regiões de opacidade, geralmente em vidro fosco e bilaterais. A bilateralidade é um achado comum nos diagnosticados com EVALI. Recomenda-se, por isso, que os pacientes com uso prévio de cigarros eletrônicos com a clínica supracitada sejam submetidos à radiografia torácica. A TC apresenta sua importância, principalmente nos casos em que a radiografia não expressa achados que corroborem com a clínica, na avaliação de sintomas de gravidade, outros desfechos clínicos, como pneumotórax ou pneumomediastino e como forma de diagnóstico diferencial (Siegel *et al.*, 2019; Correa *et al.*, 2023; Medeiros *et al.*, 2021).

Por fim, deve-se considerar atendimento com o pneumologista, um manejo empírico do caso e necessidade de broncoscopia (Siegel *et al.*, 2019).

## MANEJO

Com o aumento exponencial do consumo e devido à falta de estudos sobre os efeitos a longo prazo, ressalta-se a importância das orientações aos usuários. Em primeiro lugar, é necessário a aplicação de políticas que ajudem na informação acerca dos efeitos causados pelos dispositivos e benefícios da cessação do uso. Em casos suspeitos de EVALI, primordialmente deve-se avaliar o paciente, caso se encontre clinicamente estável com sintomas leves, com discreto desconforto respiratório e lesão pulmonar leve, o manejo será ambulatorialmente, com

corticosteroides (metilprednisolona), antibióticos e antivirais empíricos (Mokrá, 2020; Siegel *et al.*, 2019; Smith *et al.*, 2021).

Em relação aos casos instáveis e com sinais de desconforto respiratório, hipóxia e comorbidades prévias do aparelho respiratório devem ser tratadas a nível hospitalar, sempre se atentando à possibilidade de piora rápida dos sintomas, e com disponibilidade de acesso rápido à ventilação mecânica. É recomendado o uso de antibióticos, com base nas recomendações para pneumonia adquirida na comunidade, tendo em vista a superposição das características clínicas das duas condições; os mais comumente utilizados são as fluoroquinolonas respiratórias, ou os betalactâmicos associados a macrolídeos (Mokrá, 2020; Siegel *et al.*, 2019; Smith *et al.*, 2021).

## **Conclusão**

Embora seja uma doença já descrita na literatura, a EVALI é uma condição clínica que permanece desafiadora devido à sua patogênese ainda ser desconhecida e complexa, assim como, a ausência de compreensão completa das substâncias presentes nos cigarros eletrônicos responsáveis pelas lesões pulmonares causadas. Tal fato, corrobora que seu diagnóstico seja de exclusão, uma vez que a falta de clareza de seu mecanismo subjacente impede que testes específicos sejam criados, assim como terapias direcionadas ao mecanismo base da doença com objetivo de reverter as alterações patológicas e reestabelecer a fisiologia do tecido acometido.

Assim, a identificação precisa da EVALI e a implementação de estratégias terapêuticas eficazes continuam a ser desafios significativos. Para isso, é imperativo estabelecer uma relação do uso dos DEF's com a possibilidade do surgimento da Lesão Pulmonar Associada a Produto do Cigarro Eletrônico ou Vaping (EVALI) necessitando que os serviços de saúde estejam preparados para reconhecer nos pacientes admitidos as principais manifestações clínicas que tornem plausível o diagnóstico de EVALI. Ademais, é preciso que futuras pesquisas se concentrem na fisiopatologia da doença, a fim de elucidar seus efeitos a curto e longo prazo, bem como desenvolver um padrão-ouro para seu manejo clínico.

# Lung injury from electronic cigarette use: critical analysis of evidence and clinical implications – literature review

## Abstract

**Introduction:** Electronic smoking devices (ESDs) emerged with the premise of reducing the number of smokers and have spread throughout the population, especially among young adults. Their pulmonary impact is described in the form of acute inflammatory pneumonia, named EVALI, short for "e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury." Given the scarcity of information, diagnosis is exclusionary, where medical history plays a pivotal role in identifying ESDs as a risk factor and the main clinical manifestations of this condition. **Objectives:** To search the available literature for the most recent studies on ESDs, aiming to analyze the clinical manifestations associated with EVALI, with the goal of improving early diagnosis, effective clinical management, and prevention strategies for this emerging condition. **Method:** This is a narrative literature review. The keywords used in the search for articles were "Electronic Nicotine Delivery Systems," "Electronic Cigarette Vapor," "E-cigarette," "Lung Injury" using Boolean operators AND and OR. The platforms used were PubMed, Scielo, EBSCO, as well as guidelines, official websites, and health organizations, in English or Portuguese. The article selection period spans from 2017 to 2024 with the aim of collecting current data on EVALI. **Development:** Although the pathophysiology and triggering substances of EVALI remain unknown, some compounds present in ESDs, as well as their generation classification and mechanism of action, are already described in the literature. Diagnosis is exclusionary, primarily based on the main clinical manifestations, which include dyspnea, cough, hypoxemia, hemoptysis, nausea, vomiting, abdominal pain, fever, and malaise, as well as suggestive imaging findings such as bilateral airspace opacities. Management includes supportive care, corticosteroids, empirical antibiotics, and antivirals. **Conclusion:** It is essential for healthcare professionals to establish a link between the use of ESDs and the possibility of EVALI development. Identifying the main clinical manifestations and excluding other organic causes is crucial for favorable outcomes in these patients. Further efforts are still needed to improve the clinical management of EVALI, with research focused on clarifying its pathophysiology and short- and long-term effects being of utmost importance for the current scenario.

**Keywords:** Electronic Nicotine Delivery Systems. Electronic Cigarette Vapor. E-cigarette. Lung Injury.

## Referências

ABDALLAH, B.; LEE, H.; WEERAKOON, S. M.; MESSIAH, S. A.; HARRELL, M. B.; RAO, D. R. Clinical manifestations of EVALI in adolescents before and during the COVID-19 pandemic. **Pediatr Pulmonol**, v. 58, n. 3, p. 949-958, 2023.

AL-ZOUABI, I.; STOGNER, J. M.; MILLER, B. L.; LANE, E. S. Butane hash oil and dabbing: insights into use, amateur production techniques, and potential harm mitigation. **Substance Abuse and Rehabilitation**, v. 9, p. 91-101, 2018.

BELOK, S. H.; PARIKH, R.; BERNARDO, J.; KATHURIA, H. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury: a review. **Pneumonia**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2020.

BERTONI, N.; SZKLO, A. S. Dispositivos eletrônicos para fumar nas capitais brasileiras: prevalência, perfil de uso e implicações para a Política Nacional de Controle do Tabaco. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n.7, p. e00261920, 2021.

BHAVE, S. Y.; CHADI, N. E-cigarettes and Vaping: A Global Risk for Adolescents. **Indian Pediatr**, v. 58, n. 4, p. 315-319, 2021.

BIALOUS, S. A. Using MPOWER policies to address tobacco impact on the environment. **Rev Panam Salud Publica**, v. 46, n. 1, p. e184-e184, 2022.

BOLÉO-TOMÉ, J. P.; PAMPLONA, P.; ROSA, P.; CORDEIRO, C. R. O médico, o doente fumador e o desafio dos cigarros eletrônicos. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 7-8, p. 477-482, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Análise técnica do Relatório de Análise de Impacto Regulatório Dispositivos Eletrônicos para Fumar. **Tomada Pública de Subsídios nº 6 de 11/04/2022**. Direta, São Paulo, Disponível em: <https://anvisabr.sharepoint.com/sites/GEAIRTime/Documentos%20Partilhados/Forms/AllItems.aspx?id=%2Fsites%2FGEAIRTime%2FDocumentos%20Partilhados%2FRelat%C3%B3rios%20de%20AIR%20Publicados%2FDEF%2F25351%2E911221%5F2019%2D74%20%2D%20Relat%C3%B3rio%20Final%20de%20AIR%20sobre%20Dispositivos%20Eletr%C3%B4nicos%20Para%20Fumar%2Epdf&parent=%2Fsites%2FGEAIRTime%2FDocumentos%20Partilhados%2FRelat%C3%B3rios%20de%20AIR%20Publicados%2FDEF&p=true&ga=1>. Acesso em: 02 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RESOLUÇÃO - RDC Nº 14, de 15 de março de 2012, dispõe sobre os limites máximos de alcatrão, nicotina e monóxido de carbono nos cigarros e a restrição do uso de aditivos nos produtos fumígenos derivados do tabaco, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Poder Legislativo. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Tabagismo**, Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/tabagismo>. Acesso em: 17 mar. 2023.

BUCHANAN, N. D.; GRIMMER, J. A.; TANWAR, V.; SCHWIETERMAN, N.; MOHLER, P. J.; WOLD, L. E. Cardiovascular risk of electronic cigarettes: a review of preclinical and clinical studies. **Cardiovascular research**, v. 116, n. 1, p. 40-50, 2020.

CAO, D. J.; ALDY, K.; HSU, S.; MCGETRICK, M.; VERBECK, G.; DE SILVA, I. *et al.* Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. **Journal of Medical Toxicology**, v. 16, n. 3, p. 295-310, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320089/>. Acesso em: 17 mar. 2024.

CHAUMONT, M.; VAN DE BORNE, P.; BERNARD, A.; VAN MUYLEM, A.; DEPREZ, G.; ULLMO, J. *et al.* Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 316, n. 5, p. L705-L719, 2019.

CORREA, E. R. T.; MALAQUIAS, I. P.; RODRIGUES, G. H. C.; FRANCIO, B.; CENEDESE, E. A.; NAOUM, C. B. A. *et al.* Lesão pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico (EVALI). **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 10787–10797, 2023.

DAMIANI, R. M.; RUARO, T. C.; TONIAZZO, A. P.; RAHMEIER, F. L.; CAVAGNOLLI, G.; CHAGAS, P. M. *et al.* **Toxicologia**. Porto Alegre: SAGAH, 2021. (E-book) ISBN 9786556901954.

DUPONT, P.; AUBIN, H. J. Exposition des vapoteurs au formaldéhyde et à l'acroléine: revue systématique [Exposure of vapers to formaldehyde and acrolein: A systematic review]. **Rev Mal Respir**, v. 7, p. 752-800, 2019.

ELTORAI, A. E. M.; CHOI, A. R.; ELTORAI, A. S. Impact of Electronic Cigarettes on Various Organ Systems. **Respiratory Care**, v. 64, n. 3, p. 328-336, 2019.

EL-MERHIBI, A.; GHANIM, B. M.; MARITZ, G. S. Acetaldehyde as a potential mediator of cardiovascular disease associated with chronic exposure to cigarette smoke. **Medical Hypotheses**, v. 144, p. 110226, 2020.

ERYTHROPEL, H. C.; JABBA, S. V.; DEWINTER, T. M.; MENDIZABAL, M.; ANASTAS, P. T.; JORDT, S. E. *et al.* Formation of flavorant–propylene Glycol Adducts With Novel Toxicological Properties in Chemically Unstable E-Cigarette Liquids. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 21, n. 9, p. 1248-1258, 2019.

ESTEBAN-LOPEZ, M.; PERRY, M. D.; GARBINSKI, L. D.; MANEVSKI, M.; ANDRE, M.; CEYHAN, Y. *et al.* Health effects and known pathology associated with the use of E-cigarettes. **Toxicology Reports**, v. 9, p. 1357-1368, 2022.

FOWLES, J.; BARREAU, T.; WU, N. Cancer and Non-Cancer Risk Concerns from Metals in Electronic Cigarette Liquids and Aerosols. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 6, p. 2146, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142621/>. Acesso em: 20 dez.

2023.

GOTTS, J. E.; JORDT, S.; MCCONNELL, R.; TARRAN, R. What are the respiratory effects of e-cigarettes?. **BMJ**, v. 366, n. 15275, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570493/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

HAMANN, S. L.; KUNGSKULNITI, N.; CHAROENCA, N.; KASEMSUP, V.; RUANGKANCHANASETR, S.; JONGKHAJORNPOONG, P. Electronic Cigarette Harms: Aggregate Evidence Shows Damage to Biological Systems. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 20, n. 19, p. 6808, 2023.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Organização Stella Regina Martins. Rio de Janeiro, INCA, 2016.

JIN-AH, P.; ALEXANDER, L. E. C.; CHRISTIANI, D.C. Vaping and Lung Inflammation and Injury. **Annual Review of Physiology**, v. 84, p. 611-619, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10228557/>. Acesso em: 15 mar. 2024.

KALININSKIY, A.; BACH, C. T.; NACCA, N. E.; GINSBERG, G.; MARRAFFA, J.; NAVARETTE, K. A. *et al.* E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. **Lancet Respir Med**, v. 7, n. 12, p.1017-1026, 2019. doi:10.1016/S2213-2600(19)30415-1

KRISHNAN-SARIN, S.; MOREAN, M.; KONG, G.; BOLD, K. W.; CAMENGA, D. R.; CAVALLO, D. A. *et al.* E-Cigarettes and “Dripping” Among High-School Youth. **Pediatrics**, v. 139, n. 3, p. e20163224, 2017.

LAYDEN, J.; GHINAI, I.; PRAY, I.; KIMBALL, A.; LAYER, M.; TENFORDE, M. W. *et al.* Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 10, p. 903-916, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1911614.

MEDEIROS, A. K.; DA COSTA, F. M.; CEREZOLI, M. T.; CHAVES, H. L.; TORRES, U. S. Diagnóstico diferencial entre lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico e pneumonia por COVID-19. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n.3, 2021.

MOKRÁ, D. Acute lung injury - from pathophysiology to treatment. **Physiological Research**, v. 69, n.3, p. 353-366, 2020.

MORITZ, E. D.; ZAPATA, L. B.; LEKIACHVILI, A.; GLIDDEN, E.; ANNOR, F. B.; WERNER, A. K. *et al.* Update: Characteristics of Patients in a National Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use–Associated Lung Injuries — United States, October 2019. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 68, n. 43, p. 985-989, 2019.

O'CONNOR, R.; FIX, B. V.; MCNEILL, A.; GONIEWICZ, M. L.; BANSAL-TRAVERS, M.; HECKMAN, B. W. *et al.* Characteristics of nicotine vaping products used by

participants in the 2016 ITC Four Country Smoking and Vaping Survey. **Vício**, v. 114, n. S1, p. 15-23, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701622/>

OMS. Organização Mundial da Saúde. **WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products**. Genebra: OMS, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/global-tobacco-report-2021>. Acesso em: 17 mar. 2023.

PEMBERTON, M. A.; KIMBER, I. Propylene glycol, skin sensitisation and allergic contact dermatitis: A scientific and regulatory conundrum. **Regul Toxicol Pharmacol**, v. 138, p. 105341, 2023.

PINTORI, N.; CARIA, F.; DE LUCA, M. A.; MILIANO, C. THC and CBD: Villain versus Hero? Insights into Adolescent Exposure. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5251, 2023.

ROSE, J. J.; KRISHNAN-SARIN, S.; EXIL, V. J.; HAMBURG, N. M.; FETTERMAN, J. L.; ICHINOSE, F. *et al.* Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 148, n. 8, p. 703-728, 2023.

SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) sobre os dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs). Brasília: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2022. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2022/04/Posicionamento-SBPT-DEFs.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2024.

SCHMIDT, S. Vaper, Beware: The Unique Toxicological Profile of Electronic Cigarettes. **Environ Health Perspect**, v. 128, n. 5, p. 52001, 2020.

SIEGEL, D. A.; JATLAOUI, T. C.; KOUMANS, E. H.; KIERNAN, E. A.; LAYER, M.; CATES, J. E. *et al.* Update: Interim Guidance for Health Care Providers Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury — United States, October 2019. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 68, n. 41, p. 919-927, 2019.

SILVA, A. L. O.; MOREIRA, J. C. Why electronic cigarettes are a public health threat?. **Reports in public health**, v. 35, n. 6, p. e00246818, 2019.

SMITH, M. L.; GOTWAY, M. B.; ALEXANDER, L. C.; HARIRI, L. P. Vaping - related lung injury. **Virchows Archiv: an international journal of pathology**, v. 478, n. 1, p. 81-88, 2021.

SPAHN, J. E.; STAVCHANSKY, S. A.; CUI, Z. Critical research gaps in electronic cigarette devices and nicotine aerosols. **Int J Pharm**, v. 593, n. 120144, 2021.

WALLEY, S. C.; WILSON, K. M.; WINICKOFF, J. P.; GRONER, J. A Public Health Crisis: Electronic Cigarettes, Vape, and JUUL. **Pediatrics**, v. 143, n. 6, p. e20182741, 2019.

WERNER A. K.; KOUMANS, E. H.; CHATHAM-STEPHENS, K.; SALVATORE, P. P.; ARMATAS, C.; BYERS, P. *et al.* Hospitalizations and deaths associated with EVALI. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 17, p. 1589-1598, 2020.

WINNICKA, L.; SHENOY, M. A. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. **Journal of General Internal Medicine**, v. 35, n. 7, p. 2130-2135, 2020.

ZHAO, S.; ZHANG, X.; WANG, J.; LIN, J.; CAO, D.; ZHU, M. Carcinogenic and non-carcinogenic health risk assessment of organic compounds and heavy metals in electronic cigarettes. **Scientific Reports**, v. 13, n. 16046, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10520052/>. Acesso em: 20 dez. 2023.