

Dispositivos Eletrônicos para Fumar

OS 002/2020 GGTAB

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02
OBJETIVO	04
MÉTODO	04
RESULTADOS	08
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	08
QUESTÃO 1	09
QUESTÃO 2	16
QUESTÃO 3	35
QUESTÃO 4	42
QUESTÃO 5	44
QUESTÃO 6	44
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	45
REFERÊNCIAS	47

INTRODUÇÃO

Desde o surgimento e aumento drástico nas vendas de produtos de DEFs (E-cigarro) no mercado, as preocupações com a segurança levaram à investigação dos efeitos diretos induzidos por E-líquidos que são evaporados e inalados pelo usuário. Percebeu-se que, além do E-líquido ser relacionado à toxicidade final induzida pelo uso do cigarro eletrônico, o processo de vaporização pode desempenhar um papel crucial para a toxicidade devido a alguns tóxicos gerados durante o aquecimento. Enquanto isso, os pesquisadores vêm tentando desenvolver métodos para simular a exposição real experimentada pelos usuários. Portanto, além da exposição direta a E-líquidos, vários outros métodos de exposição foram estabelecidos para imitar as condições reais como a exposição ao extrato de aerossol de cigarro eletrônico (DEFs) ⁽¹⁾.

Nos últimos anos, as pesquisas sobre as potenciais toxicidades in vivo dos cigarros eletrônicos têm recebido atenção crescente. Ratos, camundongos, peixe-zebra, *Xenopus laevis* e *Caenorhabditis elegans* têm sido usados como organismos modelo. Semelhante aos estudos in vitro, vários métodos de exposição de E-cigarettes (e-líquidos, extrato (ECE) e aerossóis de E-cigarros) são aplicados para discutir as potenciais toxicidades. Os efeitos dos cigarros eletrônicos no sistema cardiovascular e o sistema nervoso central, bem como em outros órgãos (fígado e rim), tem sido publicado ⁽¹⁾.

Os sistemas eletrônicos com nicotina (ENDS) consistem em uma bateria, um elemento de aquecimento (geralmente consistindo em uma bobina e pavio) e líquido (“e-líquido”). A serpentina aquecida aerossoliza o e-líquido que consiste em propilenoglicol (PG), glicerina vegetal (VG), nicotina e agentes aromatizantes. Os ENDS foram introduzidos comercialmente na China em 2003 e nos Estados Unidos e na Europa entre 2006 e 2007. Os ENDS foram propostos como uma estratégia para parar de fumar, ou para a redução do tabagismo, mas também existem preocupações de que ENDS podem servir como uma “porta de entrada” para produtos de tabaco convencionais entre adolescentes. Foi relatado que os aerossóis produzidos pelo ENDS contêm substâncias potencialmente tóxicas que o usuário inala. Uma revisão mais ampla avaliou carbonilas,

compostos orgânicos voláteis (VOCs), metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) em aerossóis, bem como sabores e solventes em soluções de recarga e cartuchos. Nenhuma revisão resumiu a literatura relacionada ao impacto dos dispositivos (DEFs) em todos os tóxicos de aerossol identificados. Potenciais tóxicos se originam de componentes e-líquido, degradação de materiais ENDS e reações entre o dispositivo e e-líquido, entregando produtos químicos, como VOCs, oligoelementos e carbonilas, como formaldeído, acroleína e acetaldeído. As diferenças no processo de engenharia, modificações individuais e características do dispositivo afetam a composição do aerossol, sendo que as características de design de DEFs associadas à produção ou liberação de substâncias potencialmente nocivas em aerossóis inalados podem modificar os riscos potenciais associados ao seu uso ⁽²⁾.

Em geral, os dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) ou cigarros eletrônicos costumam conter ingredientes como propileno glicol (PG) e glicerol, misturados com sabores concentrados e, opcionalmente, uma porcentagem variável de nicotina. Estudos quantitativos e qualitativos identificaram uma grande variedade de componentes químicos nos cartuchos, soluções de recarga e aerossóis de e-cigarros. Em mais de um estudo foi detectado cerca de 60 a 70 compostos (não identificados e identificados) em cada líquido testado, variando apenas por vários constituintes em todo o líquido, como também 113 produtos químicos em 50 marcas de líquidos. Ainda mais compostos são observados no aerossol sobre sua respectiva solução porque alguns produtos químicos são gerados durante o processo de vaporização. Um aerossol gerado a partir de um único produto testado mostrou 18 compostos adicionais observados na solução ⁽³⁾.

As substâncias identificadas em líquidos e aerossóis de cigarros eletrônicos incluem nicotina, transportadores de solvente (PG e glicerol), nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), aldeídos, metais, compostos orgânicos voláteis (VOCs), compostos fenólicos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), aromatizantes, alcalóides do tabaco e drogas. Várias substâncias químicas e partículas ultrafinas conhecidas por serem tóxicas, cancerígenas e / ou causadoras de doenças respiratórias e cardíacas foram identificadas em

aerossóis de cigarros eletrônicos, cartuchos, líquidos de recarga e emissões ambientais. Alguns dos TSNAs identificados, aldeídos, metais, VOCs, compostos fenólicos, PAHs e alcalóides do tabaco são constituintes nocivos ou potencialmente nocivos e os seus riscos gerais para a saúde serão descritos a seguir ⁽³⁾.

OBJETIVO

Este produto (OS 002/2020 – GG TAB) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (6 questões problema):

1. Qual a toxicidade das **substâncias contidas** nos **refis líquidos** e de **tabaco aquecido**, utilizados nos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)?
2. Qual a toxicidade das **substâncias emitidas** por estes diversos **refis**?
3. Qual a toxicidade da **nicotina**, especialmente das novas formas (**sais de nicotina**), utilizadas nos DEFs?
4. Qual a toxicidade das **substâncias ou plantas ilícitas**, que podem ser utilizadas por meio dos DEF?
5. É possível afirmar que o **consumo** destes produtos é **seguro** do ponto de vista toxicológico?
6. Estes produtos, à luz do conhecimento atual, poderiam **substituir** os produtos de **tabaco convencionais**, sem oferecer riscos adicionais, do ponto de vista toxicológico, aos usuários de tabaco?

MÉTODO

A metodologia utilizada é baseada na revisão sistemática (aberta e com critérios previamente definidos) da literatura publicada e não publicada nacional e

mundial sobre o uso de dispositivos eletrônicos de fumar nas diferentes populações.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 002/2020 GG TAB) foram:

- Pacientes (crianças, adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos, gestantes) expostos ou em uso de dispositivos de fumar;
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de incluídas nos DEFs não serão avaliadas com profundidade e totalidade, devendo sê-lo em outra avaliação específica e dedicada ao tema;
- Desenhos de estudo: revisões sistemáticas e/ou narrativas; estudos observacionais (coorte e/ou transversais); estudos experimentais [ensaios clínicos (randomizados ou não)]; séries de casos; relato de casos; estudos experimentais em animais, *in vivo* ou *in vitro*; legislações, normas ou regulamentações;
- Idioma: português, espanhol, inglês, italiano;
- Sem limite de período consultado;
- Texto completo e/ou resumo com dados de interesse.

Bases de informação consultadas

Foram acessadas as seguintes bases de informação científica publicada virtual: Medline via Pubmed, Embase, Lilacs e Central Cochrane. Executou-se ainda busca manual nas referências das referências selecionadas, e busca da informação científica não publicada (cinzenta) no Google Scholar e em algumas das agências reguladoras de saúde internacionais [U.S. Food & Drug Administration (FDA)⁴, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵, World Health Organization (WHO)⁶, European Medicine Agency (EMA)⁷, Public Health Agency of Canada (Canada.ca)⁸, Australian Government Department of Health⁹, Public Health England¹⁰, National Health System (NHS)¹¹].

Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)**Medline**

((Smoking Devices OR Smoking Device) OR (Electronic Nicotine Delivery Systems OR (Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig) OR (Vaping OR Vape OR Vapes))

Embase

(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig)

Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta

(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette)

Método de seleção da informação recuperada nas buscas

A informação científica recuperada por cada base consultada foi acessada em um primeiro processo de seleção pelo seu título para eliminar a evidência não relacionada com o tema alvo de dispositivos eletrônicos para fumar.

Sequencialmente os estudos selecionados nesse primeiro processo tiveram seus resumos e/ou textos completos acessados para, em atenção aos critérios de elegibilidade, serem inseridos em planilha informatizada apropriada (csv/excel), sendo diferenciados em incluídos (classificados pelo desenho do estudo e/ou tipo do aspecto abordado) ou em excluídos (apontando-se os motivos).

Os estudos ou informação científica incluídos tiveram seus textos completos obtidos, e a seleção final da evidência para sustentar a resposta às questões abordadas neste produto obedeceu aos seguintes princípios:

- Customizar os critérios de elegibilidade, sobretudo os componentes do P.I.C.O. e o desenho de estudo, na dependência da categoria da pergunta a ser respondida;
- Utilizar a hierarquia da evidência segundo o desenho do estudo para sustentar primariamente a resposta, a saber, iniciando pela revisão sistemática (revisão das revisões), e se necessário utilizando os estudos

primários em humanos (observacionais, experimentais, séries ou relatos de casos), ou mesmo os estudos experimentais animais, *in vivo* ou *in vitro*, e revisões narrativas;

- Utilizar a revisão ou revisões mais recentes, complementando-as (se necessário) com os estudos primários novos posteriores relevantes e não incluídos nessas revisões;
- Disponibilizar (referendar nas tabelas e referências) o acesso a todos os estudos incluídos e não necessariamente utilizados na confecção das respostas às questões problemas (por já fazerem parte das revisões utilizadas ou por trazerem informação redundante ou repetitiva);
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de recuperadas nas estratégias de busca utilizadas para os DEFs, não serão incluídas e avaliadas com profundidade e totalidade neste produto, devendo sê-lo em outra avaliação e produto específicos e dedicados ao tema.

Risco de vieses da evidência incluída

O risco de vieses na dependência do desenho incluído foi estimado utilizando os seguintes princípios:

1. Foram classificados em muito alto, alto, moderado ou baixo;
2. Quando a informação utilizada for advinda de relatos de casos, estudos experimentais animais, *in vivo* ou *in vitro* e revisões narrativas, esta será naturalmente considerada com risco de vieses muito alto;
3. Evidência decorrente de revisões sistemáticas seguirão o risco atribuível aos estudos incluídos por essas revisões, que será avaliada pelo AMSTAR ⁽¹²⁾;
4. O risco de ensaios clínicos, de estudos coortes e de séries de casos será avaliado quando utilizados serão avaliados respectivamente pelo Robins-I e II⁽¹³⁾ e Joanna Briggs ⁽¹⁴⁾, respectivamente.

Extração e expressão dos resultados dos estudos incluídos

Os resultados serão extraídos preferencialmente dos textos completos e excepcionalmente de resumos desde que os dados de interesse estejam disponíveis.

A expressão dos resultados dependerá da categoria da questão problema, podendo ser descritiva ou analítica (qualitativa ou quantitativa). Uma vez utilizando-se dados numéricos como forma de expressar os resultados, estes deverão conter o tamanho do efeito e sua variação por meio de variáveis categóricas (números absolutos, porcentagens, riscos, diferenças de risco com intervalos de confiança) ou de variáveis contínuas (médias ou diferenças de médias com desvio padrão). O nível de confiança adotado é de 95%. Não será realizada meta-análise nesta revisão sistemática.

Qualidade da evidência

Apesar de idealmente dever-se utilizar o instrumento GRADE⁽¹⁵⁾ para avaliação da qualidade da evidência, sabe-se que também idealmente este deve ser utilizado em revisões sistemáticas cuja expressão dos resultados é feita por meio da meta-análise. Entretanto, o instrumento GRADE será utilizado para classificar a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa, extrapolando-se a qualidade da evidência a partir da estimativa do risco de vieses.

Síntese da evidência

Após a expressão do texto referente a cada questão problema será expressa a síntese da evidência acompanhada de sua respectiva qualidade.

RESULTADOS

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **21.547**, sendo na base Medline 20.687 publicações, na Embase 251, na Lilacs 39 e na Central Cochrane 570. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **5.257** trabalhos (Tabela 1/OS 2020). Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 001/2020 GG TAB) **8 trabalhos**^{1-3, 16-20}. O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/OS 2020). Foram excluídos **3.450** estudos e os motivos estão explicitados na Tabela 2/2020. Além disso, muitos trabalhos foram selecionados para responder a outras questões problemas não abordados nesta revisão, e estarão disponíveis em outras tabelas como anexo nas respectivas revisões (OS). A relação dos estudos selecionados, mas não

necessariamente citados nas referências desta revisão (por fazerem parte das revisões sistemáticas incluídas ou por trazerem informação redundante ou repetitiva) está disponível nas Tabelas de 3 - 5/2020.

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 8 estudos^{1-3, 16-20} avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar.

Questão 1

Qual a toxicidade das substâncias contidas nos refis líquidos e de tabaco aquecido, utilizados nos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)?

Umectantes (Solventes) ⁽³⁾

Dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) usam umectantes como transportadores de solventes em e-líquidos para produzir aerossóis que simulam fumaça de cigarro de tabaco combustível, e em adição a esses umectantes, a água é um ingrediente comum dos e-líquidos. Propilenoglicol (PG) e glicerol (comumente referido como "glicerina vegetal" em formulações líquidas) são os solventes de vaporização mais comuns usados em cigarros eletrônicos. Tanto o PG quanto o glicerol também são comumente usados como ingredientes umectantes em cigarros manufaturados para controlar e manter o teor de umidade do enchimento de tabaco cortado. Usuários de cigarros eletrônicos frequentemente relatam que PG produz melhor "impacto na garganta" e carrega sabor melhor do que glicerol enquanto o glicerol é muito mais suave do que PG. O PG é fisicamente muito mais fino que o glicerol ⁽³⁾.

A análise de vários tipos de umectantes em 54 líquidos disponíveis comercialmente para uso, incluindo dihidroxi (dióis, glicóis) e polihidroxi álcoois, revelou que o PG e glicerol são detectados em todas as amostras em concentrações variando de 0,4 a 98g/100g, e de 0,3 a 95g/100g, respectivamente. Níveis mais baixos de outro solvente, etileno glicol (média 10g / 100 g), foram detectados. Extrapolando-se a concentração pulmonar de PG e

glicerol emitido de cigarros eletrônicos as concentrações pulmonares estimadas foram 160 e 220 mg / m³ para PG e glicerol, respectivamente. O sintoma mais comum relatado por usuários de cigarros eletrônicos é boca e garganta secas, devido à propriedade de absorção de água do PG e glicerol ⁽³⁾. Ambos os compostos podem pirolisar, levando à formação de compostos carbonílicos (aldeídos), que contribuem a potenciais riscos à saúde em usuários de cigarros eletrônicos ⁽³⁾.

Propilenoglicol (PG) ⁽³⁾

O PG é bem absorvido por via oral e também pode ser absorvido pela pele ou membranas mucosas de preparações tópicas. Após a absorção, os rins eliminam 45% do PG, e o fígado metaboliza o restante para ácido láctico, ácido pirúvico ou acetona. Assim, os pacientes com insuficiência hepática e / ou renal são geralmente considerados com maior risco de desenvolver toxicidade após altas doses orais ou administração intravenosa de PG. A meia-vida de eliminação do PG é dependente da dose; com doses de 3 ou 4,5g/m² (mais de 4 horas), a meia-vida terminal é de aproximadamente 1,8h. No entanto, a uma dose de 7,5g/m² ao longo de 4 horas, a meia-vida aumentou para aproximadamente 3,1h, sugerindo saturação na eliminação em doses acima de 5g/m². A exposição mais longa, por 120 minutos, altera as células caliciformes e induz a alterações visíveis nas células epiteliais ciliadas. Resultados da exposição de cães por 15 minutos de inalação de aerossol com PG (10 ou 20%) demonstram associação dose resposta de efeitos hemodinâmicos e de hemólise. Uma dose de 5g/kg/dia foi associada com aumento da produção urinária e diminuição do consumo de água, sugestivo de efeitos adversos na função renal ⁽³⁾.

Para a questão dos efeitos potenciais do PG para a saúde no contexto do uso de cigarro eletrônico são as concentrações e doses reais inaladas durante uma tragada. As exposições para PG em uma aspiração (Puff) de 50 a 70 mL seria de 430 a 603 mg/m³, observando que as concentrações de exposição foram maiores do que os pontos de partida para irritação das vias aéreas com base em um estudo em humanos (propilenoglicol, concentração média de 309 mg/m³), nos quais apesar da ausência de efeitos na função pulmonar, foram observados irritação nos olhos e garganta ⁽³⁾.

Glicerol

Glicerol (também conhecido como glicerina) é um líquido oleoso e higroscópico com um gosto quente e doce. Embora o glicerol possa ser derivado naturalmente de gorduras e óleos ("glicerina vegetal"), o glicerol sintético é produzido de produtos petroquímicos. O glicerol é usado em produtos alimentícios, suplementos nutricionais, produtos farmacêuticos, produtos de higiene pessoal e produtos de higiene bucal. A maioria dos líquidos usados em DEFs (e-cigarros) contém uma mistura de PG e glicerol. Normalmente, as misturas estão em algum lugar na faixa de 30-50 por cento de glicerol, com o equilíbrio com o PG. Entre a comunidade vaporizadora há uma percepção que é sustentada por estudos de toxicologia aguda, que PG é mais irritante para vias respiratórias do que o glicerol. A ingestão do glicerol em cada refeição a uma dose de 1,3 a 2,2g/kg/dia por 50 dias não evidencia toxicidade ou efeitos adversos no sangue ou urina, o que definiu um nível de efeito adverso para o glicerol maior ou igual a 2,2 g/kg/dia. Após a administração oral em doses não especificadas pode haver eventos adversos como dor de cabeça leve, tontura, náusea, vômito, sede e diarreia ⁽³⁾.

O glicerol exógeno é rapidamente absorvido pelo estômago e intestino, com distribuição ocorrendo em todo o espaço extracelular. O caminho principal de biotransformação é via fosforilação mediada por glicerol quinase para α -glicerofosfato no fígado (80 a 90 por cento) e rins (10 a 20 por cento). O α -glicerofosfato é então transformado para formar glicose (gliconeogênese) e glicogênio por meio de vias metabólicas intermediárias. A maior parte da dose de glicerol administrado por via oral é metabolizada em cerca de 2,5h, com 7 a 14% eliminado inalterado na urina. No fígado, o glicerol administrado exogenamente pode sofrer lipogênese (combinando com ácidos graxos livres para formar triglicerídeos), e as gorduras podem ser distribuídas para os tecidos adiposos ⁽³⁾.

Em relação à toxicidade aguda, os valores de dose letal 50% (DL50) oral de glicerol variaram de 2,53 a 58,4g/kg em ratos. A dose mais alta usada em um estudo foi de 24 g/kg, e mortes não foram relatadas. Os valores de DL50 oral relatados para o glicerol foram de 4,1 a superior a 38 g/kg em camundongos,

27g/kg em coelhos e 77,5g/kg em suínos (CIR, 2015). O valor dérmico LD50 de glicerol em ratos foi relatado ser maior que 21,9g/kg, e em coelhos, maior que 18,7g/kg. O valor aproximado para o tempo de morte de 50% dos ratos (LT50) foi de 423 minutos para a exposição a aerossóis de glicerol a 11,0 mg/L. Os valores de LD50 intraperitoneal relatados de glicerol foram 4,42-10,1g/kg em ratos e 8,6-9,5g/kg em camundongos. Valores de LD50 de glicerol via subcutânea foi de 100mg/kg em ratos e 91-100mg/kg em camundongo ⁽³⁾.

Estudos de toxicidade de dose repetida, pois o glicerol tem sido usado extensivamente como um veículo para a entrega de drogas em muitos estudos de toxicologia de drogas, quatro laboratórios estudaram o uso de glicerol e outros veículos para experimentos in vivo. Foi encontrado a mais alta dose na qual não há eventos adversos ou toxicidade (NOAEL) de 500 mg/kg para cobaias e 15g/kg para ratos durante 30 a 90 dias de administração oral. O glicerol administrado na dieta de ratos por 2 anos a 5% e 10% da dieta não verificou efeitos toxicológicos ou patológicos, embora o consumo de alimentos tenha aumentado em homens. O glicerol não diluído causa uma variedade de efeitos relacionados a irritantes, incluindo hemorragia petequeial e erosões no intestino delgado dependentes da dose. Em vários experimentos de alimentação de curto prazo, glicerol a 20% administrado na dieta por 4 semanas não produziu efeitos adversos, embora houve aumento no peso dos rins e aumento das enzimas hepáticas em mais da metade dos animais. Em outro estudo de curto prazo, a calcificação nos túbulos renais entre o córtex e medula foi observada em ratos administrados com 3,3g/kg/dia de glicerol na água potável por 6 meses. A dosagem oral de 3 dias de glicerol em cães de raça mista estabeleceu um NOAEL de 950 mg/kg/dia. Na dose mais alta de 3,8g/kg/dia, a mucosa do estômago estava severamente hiperêmica com hemorragias petequeais. Outro estudo de alimentação de longo prazo em cães usando 35% de glicerol na dieta encontrou perda de peso após 36 semanas. A perda de peso continuou após a redução do glicerol em 50 a 80% para o restante de um estudo de cinquenta semanas ⁽³⁾.

A inalação em animais de glicerol foi estudada expondo ratos por 6 horas por dia, 5 dias por semana durante 2 semanas para concentrações de 0, 1.000, 1.930 e 3.910 mg/m³ de glicerol aerossolizado, sendo observada metaplasia

escamosa da epiglote em volumes variando de 0, 33, 167 e 662 mg/L, e determinado um menor nível de valor de efeito adverso de irritação local no trato respiratório superior a 1.000 mg/m³.

O NOAEL para toxicidade materna e teratogenicidade pode variar de 1.180 a 1.310 mg/kg/dia. Já na fertilidade masculina quando o glicerol é injetado nos testículos de ratos (50–200 µL e 862 mg/kg de peso corporal) e macacos (119 mg/kg de peso corporal) a espermatogênese é suprimida ⁽³⁾.

Um bioensaio crônico em ratos, com glicerol administrado em concentrações em até 20% por 1 ano ou até 10 g/kg por 2 anos, falhou em aumentar a incidência de tumor. Assim, há evidências substanciais indicando que o glicerol em si não é mutagênico. Porém, quando queimado, o glicerol pode formar produtos de decomposição térmica, que também devem ter sua genotoxicidade avaliada ⁽³⁾.

E-líquidos

Até o momento, a maioria dos estudos in vitro tem se concentrado na investigação da toxicidade respiratória e na avaliação de quais componentes em e-cigarros influenciam os efeitos tóxicos. O teste de 36 amostras de E-líquido contendo vários aromas e nicotina em concentrações de diferentes marcas em células-tronco de embriões humanos, células-tronco neurais de camundongo e em fibroblastos de pulmão humano demonstrou que nem todas as amostras tinham efeitos deletérios sobre os três tipos de células, e a nicotina não contribuiu para a citotoxicidade. O aroma de canela ceilão foi o único E-líquido que produziu forte efeitos citotóxicos em todos os três tipos de células. Para verificar se a canela aromatizante tem quaisquer efeitos adversos, foram separados 10 e-líquidos com sabor de canela de várias marcas concluindo de fato que os aromas de canela estão ligados à citotoxicidade. Dois tipos de monócitos humanos foram usados para estudar a imunotoxicidade e efeitos de produtos químicos aromatizantes (diacetil, cinamaldeído, acetoína, pentanodiona, o-vanilina, maltol e cumarina) em E-líquidos com sabor sem nicotina, concluindo que a maioria dos produtos químicos aromatizantes testados aumentaram significativamente a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos. Entre aqueles detectados, cinamaldeído, vanilina e pentanodiona foram os mais tóxicos. Eles

também verificaram que misturar vários sabores de e-líquido causou a maior citotoxicidade. A exposição de células primárias do epitélio traqueobrônquico humano para e-líquido com sabor de tabaco, com ou sem nicotina, descobriu que os e-líquidos sem nicotina promoveram níveis pró-inflamatórios, enquanto o e-líquido com nicotina amplifica os efeitos. Eles não diferenciaram os efeitos do aromatizante e da nicotina, por isso não está claro se o aromatizante também estava envolvido na indução desse resultado adverso. Outro grupo de investigadores usou uma mistura de laboratório de e-líquido, propilenoglicol puro e glicerol com ou sem 2% de nicotina misturada com dois aromas diferentes para especificar quais componentes têm efeitos adversos nas células epiteliais brônquicas humanas normais, sendo observado que a nicotina sozinha não poderia induzir citotoxicidade, e que a citotoxicidade só ocorreu na presença dos aromas. Foram testados os efeitos de 13 diferentes e-líquidos com sabor em célula epitelial do pulmão humano usando uma faixa de dosagem biologicamente relativa, e observou-se uma diminuição dependente da dose da viabilidade celular. Além disso, identificou-se que alguns aromas (pudim de banana, cola, doces quentes de canela, e mentol tabaco) provocaram efeitos mais prejudiciais do que outros aromas. Posteriormente, outro estudo do mesmo grupo relatou que a concentração de cinamaldeído e vanilina, mas não a triacetina, foi correlacionada com a toxicidade. Além disso, na concentração de 10% v/v o e-líquido (PG/VG sozinho) também pode causar citotoxicidade. Um estudo recente expôs células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B) a diferentes concentrações de 8 aromatizantes e-líquido (Cool Mint, Creme Brulee, Manga, Frutas Medley, Virginia Tobacco, Cool Pepino, Mentol Clássico e Tabaco Clássico), encontrando que as curvas de concentração-resposta para e-líquidos foram notavelmente semelhante entre os 8 aromas e todos eram citotóxicos em uma diluição de 1:10 (10%). O mesmo grupo também fez outro estudo para detectar citotoxicidade de 20 E-líquidos populares, encontrando que a concentração total de aromatizante foi maior do que a concentração de nicotina em 19 testados e-líquidos. A uma concentração de 1% v/v, 16 e-líquidos induziram citotoxicidade em células-tronco neurais de camundongo (mNSC). Embora muitos estudos existentes sugerem que os E-líquidos causam citotoxicidade, correlações entre qual dos ingredientes (nicotina, aromatizantes e solventes) em e-líquidos foi responsável pelo efeito adverso precisam ser

consistentes. Claramente, a toxicidade causada por e-líquidos depende de muitos fatores, incluindo a doses expostas, duração da exposição, os tipos de células expostas ou a composição de E-líquidos ⁽¹⁾.

Em fígados de ratos adultos e rins após injeção intraperitoneal com E-líquidos diariamente por 4 semanas; tanto o fígado quanto o rim apresentaram lesões por estresse de oxidação, infiltração de células inflamatórias, morte celular hepática, e a maioria das células com redução nuclear estava localizada nos dutos coletores renais. Também foi detectado efeitos em testículos de ratos por via intraperitoneal durante a administração de 4 semanas, mostrando que o e-líquido induziu mudanças histopatológicas e distúrbios moleculares na esteroidogênese ⁽¹⁾.

Ratos tratados com ovalbumina (OVA) para induzir hiperresponsividade das vias aéreas (AHR), tiveram administração intra-traqueal de E-líquidos duas vezes por semana durante 10 semanas, que resultou no aumento da infiltração de células inflamatórias como eosinófilos nas vias aéreas, assim agravando ainda mais a inflamação asmática das vias aéreas (AI) causada pela OVA, e estimulando a produção de citocinas inflamatórias. Isso sugere que os e-líquidos podem exacerbar o sintoma de asma induzida por alergia⁽¹⁾.

A avaliação de toxicidade in vitro pode ser estruturada em três etapas, em que a primeira etapa é executar a triagem de toxicidade de alto rendimento de e-líquidos aplicando células primárias fisiologicamente relevantes usando condições tradicionais de cultura, principalmente para detectar a viabilidade celular. A segunda etapa é avaliar os mecanismos relacionados à toxicidade de e-líquidos tóxicos selecionados, principalmente para detectar os mecanismos fisiopatológicos associados à exposição ao e-líquido, também usando o sistema de cultura de células submersas. A terceira etapa é usar o sistema de cultura de células, que permite que as células sejam expostas ao aerossol de cigarro eletrônico que imita as condições reais de “vaporização”. Foi testado a mistura de propilenoglicol e glicerol com ou sem nicotina, bem como duas misturas de sabores diferentes para ilustrar a adequação da estrutura para avaliar e-líquidos

e seus aerossóis. As duas primeiras etapas da estrutura foram aplicadas usando células epiteliais brônquicas humanas normais que foram incubadas diretamente com meio de cultura contendo várias concentrações das misturas testadas. A citotoxicidade foi observada quando as misturas de teste estavam em concentrações superiores a 2% na avaliação da primeira etapa, então ensaios adicionais de toxicidade envolvendo distribuição do ciclo celular, saúde mitocondrial, ativação transcricional e estresse oxidativo foram detectados na avaliação da segunda etapa. Seus dados sugeriram que a morte celular dependente de apoptose ocorreu em células epiteliais brônquicas humanas normais (NHBE) após incubação com 4% da mistura de propilenoglicol e glicerol com nicotina, e a ocorrência de apoptose foi associada aos indicadores mencionados. A terceira etapa foi conduzida usando um sistema de cultura epitelial brônquica organotípica humana 3D exposto diretamente a todos os aerossóis das misturas testadas, sugerindo que a toxicidade poderia estar associada ao propilenoglicol e à mistura de glicerol com ou sem exposição ao aerossol de nicotina ⁽¹⁾.

Questão 2

Qual a toxicidade das substâncias emitidas por estes diversos refis?

Método de se estudar a exposição ao extrato de aerossol de cigarro eletrônico (ECE) é semelhante à exposição ao extrato da fumaça do cigarro (CSE), que é se extrair o aerossol ou fumaça para um meio de cultura ou outras soluções, expondo as células ou animais a essas soluções ⁽¹⁾.

Avaliou-se a exposição de fibroblastos murinos a 21 e-líquidos usando o mesmo dispositivo de e-cigarro para produção de aerossol, e a conclusão foi que apenas ECE com aroma de café apresentaram efeitos citotóxicos. A comparação direta com CSE sugeriu que os cigarros eletrônicos podem ser menos prejudiciais do que os cigarros de tabaco. Posteriormente, neutrófilos humanos foram expostos a várias concentrações de ECE ou CSE sugerindo que diferentes marcas de cigarros eletrônicos com e sem liberação de

metaloproteinase-9 de matriz induzida por nicotina (MMP-9) e ligante 8 de liberação de quimiocina C-X-C (CXCL8) desencadeiam efeitos pró-inflamatórios. Quando comparado com cigarros de tabaco, descobriu-se que a liberação de MMP-9 e CXCL8 causada por diferentes marcas de cigarros eletrônicos eram frequentemente semelhantes ou além da resposta do CSE. O tratamento de células do miocárdio com ECE gerado a partir de 20 diferentes amostras de E-líquidos com vários níveis de nicotina mostrou que 4 de 20 ECEs eram citotóxicos, e enquanto a sobrevivência celular não foi associada aos níveis de nicotina do E-líquido, estava associada a substâncias usadas nos aromatizantes. Da mesma forma, outros autores também relataram que os aromas nos cigarros eletrônicos têm mais efeitos adversos do que a nicotina incluída, como por exemplo na investigação de linhagens celulares de vias aéreas para investigar quais componentes nos cigarros eletrônicos induzem citotoxicidade comparando ECE e CSE, onde foi descoberto que ECE induziu citotoxicidade perceptível não correlacionada com o teor de nicotina ou solventes, ao invés vários aromas (sabor morango, sabor cereja e sabor de tabaco) apresentaram citotoxicidade com variações entre diferentes marcas e linhas de células. A própria nicotina em E-cigarettes quase não teve influência na viabilidade celular, pró-inflamatória de liberação de citocinas, e na integridade de barreira sanguínea alveolar, mas sim os aromas emitidos nos cigarros eletrônicos. Embora as publicações discutidas sugerem que os aromas em E-líquidos podem estar fortemente relacionados à toxicidade, os produtos químicos aromatizantes muitas vezes não são rotulados nos produtos E-líquidos ⁽¹⁾.

A identificação e quantificação de produtos químicos aromatizantes em 39 e-líquidos comerciais registrou a transformação de e-líquidos em aerossóis gerados em 3V e 5V, e os resultados indicaram que 12 produtos químicos aromatizantes dominantes, a saber cinamaldeído, mentol, álcool benzílico, vanilina, eugenol, p-anisaldeído, etil cinamato, maltol, etil maltol, triacetina, benzaldeído e mentona foram detectados em concentrações de 1mg/ml. Além disso, células A549 e fibroblastos humanos pulmonares foram expostos

a 3V e 5V com a geração de extratos de aerossol de E-líquidos contendo um produto aromatizante dominante em sua concentração mais alta, identificada em 80% de propilenoglicol e 20% de água. Os resultados demonstraram que enquanto o controle de propilenoglicol foi citotóxico para ambos os tipos de células em 5V, os produtos de sabor dominante eram mais citotóxicos ainda, sendo que as amostras de 5V eram geralmente mais potentes do que as amostras de 3V para ambas as células ⁽¹⁾.

Modelo in vitro do epitélio das vias aéreas comparando as respostas de estresse induzidas por CSE e ECE concluiu que enquanto ECE não induziu respostas de estresse celular, CSE levou a respostas dependentes da concentração indicativas de estresse oxidativo. Alguns pesquisadores relataram que certos produtos químicos tóxicos que não estavam presentes em e-líquidos foram encontrados em e-cigarro aerossol, e a exposição de células A549 com duas abordagens (E-líquido e aerossol) mostraram resultados muito semelhantes. Estudos de toxicidade padrão investigando o efeito do aerossol do cigarro eletrônico na função do surfactante pulmonar para refletir a toxicidade respiratória conclui que, enquanto a dose e os sabores do E-líquidos causam pequenas alterações na estrutura lateral do surfactante, os aerossóis do E-cigarro não afetam as propriedades interfaciais do surfactante. Em contraste, a fumaça do cigarro do tabaco interrompeu propriedades interfaciais do surfactante com um dependente da dose efeito. Tomados em conjunto, 70% dos estudos relata que os aerossóis dos DEFs podem induzir a toxicidade significativa ⁽¹⁾.

A maioria dos estudos expôs células diretamente ao aerossol de cigarro eletrônico usando o sistema de interface ar-líquido (ALI), excetuando-se quando células epiteliais são expostas pelo método de cultura submersa. Os resultados demonstram que tanto o aroma quanto a nicotina nos cigarros eletrônicos podem induzir citotoxicidade, enquanto os solventes por si só não exibem nenhum efeito tóxico. Também sugerem que o aerossol do cigarro eletrônico é menos tóxico do que a exposição à fumaça do cigarro. Há observação de que o uso do E-cigarette leva a aumento da secreção de IL-6,

dependente da dose, em células epiteliais das vias aéreas brônquicas humanas, o que sugere que a exposição ao cigarro eletrônico pode desencadear uma resposta inflamatória. Outros estudos que realizaram uma análise de toxicidade em e-cigarros expondo células epiteliais brônquicas humanas normais (NHBE) ou células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B) a aerossol de cigarro eletrônico relataram resultados semelhantes, onde apesar de não haver citotoxicidade significativa, há indução e aumento da secreção de alguns mediadores pró-inflamatórios. No entanto, a comparação entre a exposição ao extrato de aerossol de cigarro eletrônico (ECE) e a exposição direta ao aerossol do cigarro eletrônico definiu que ambos os métodos de exposição podem induzir a morte celular significativa em células epiteliais humanas. Além disso, o tratamento da célula epitelial brônquica humana (H292) com aerossol de cigarro eletrônico observou que, embora a exposição ao cigarro eletrônico não afetasse a viabilidade celular ou os indicadores pró-inflamatórios, este diminuiu significativamente a atividade metabólica em comparação com o controle de ar. Foi descoberto que o aerossol do cigarro eletrônico, o propilenoglicol puro e o glicerol resultaram em efeitos tóxicos, enquanto a nicotina real no cigarro eletrônico não afetou a viabilidade celular das NHBE. Da mesma forma, relatou-se que o aerossol de E-cigarette com e sem nicotina era citotóxico para as linhas de células epiteliais e poderia induzir a quebra da fita de DNA. Apesar de haver informação disponível de que a citotoxicidade, estresse oxidativo, níveis de indicadores pró-inflamatórios e modificações transcriptômicas induzidas pelo aerossol do cigarro eletrônico podem ser menores do que os efeitos induzidos pelos cigarros de tabaco, 90% dos estudos relatam que o aerossol de E-cigarette pode induzir a efeitos adversos tóxicos ⁽¹⁾.

Estudo “in vivo” expôs camundongos a aerossóis de cigarros eletrônicos via inalação de corpo inteiro por 5h/dia por 3 dias, verificando que os e-cigarros de fato induziram o aumento de citocinas pró-inflamatórias no fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) e níveis reduzidos de glutathione no pulmão, que são críticos para manter o equilíbrio redox celular. Camundongos adultos

foram expostos ao aerossol de cigarro eletrônico via inalação de corpo inteiro por 1,5 h cada vez, duas vezes / dia por 2 semanas, e após a exposição final, foram infectados por 1 h com *S. pneumoniae*, o que levou a significativo prejuízo a atividade de depuração bacteriana pulmonar em comparação com ratos de controle expostos ao ar ⁽¹⁾.

Firmando o conceito de ação pró inflamatória dos aerossóis de DEFs, há evidência de que em ratos expostos a aerossol de cigarro eletrônico via inalação pelo nariz por 1 h / dia por 4 semanas há aumento nas vias aéreas e sistêmica de marcadores inflamatórios. Estudo usando ratos neonatais para investigar os efeitos da exposição a aerossóis de cigarros eletrônicos no início da vida, em que filhotes de camundongos foram mantidos com suas mães durante exposição a aerossol por inalação de corpo inteiro, cujo resultado apontou que nos primeiros 10 dias de exposição os filhotes pesavam menos e tiveram crescimento pulmonar moderadamente prejudicado em comparação com controles que foram expostos ao ar ambiente ⁽¹⁾.

Além da toxicidade em seu local primário de exposição os aerossóis de cigarros eletrônicos também podem induzir toxicidade em outros sistemas como em ratas grávidas expostas a aerossol de cigarro eletrônico 3 h / dia, 5 dias / semana por quase todo o período gestacional e durante a lactação para examinar os efeitos dos cigarros eletrônicos no desenvolvimento do sistema nervoso central. O resultado revelou que os e-cigarros induzem mudanças na expressão do gene associado com efeitos adversos neurobiológicos e resultados neurocomportamentais semelhantes aos associados à exposição precoce a cigarros de tabaco. Consistente com esses resultados, outro estudo também demonstrou que a exposição aos aerossóis de cigarros eletrônicos com e sem nicotina foram um risco potencial para o desenvolvimento do sistema nervoso central. Outro grupo de pesquisa usou o modelo de peixe-zebra para investigar o desenvolvimento cardíaco durante exposição ao cigarro eletrônico, então, embriões de peixe-zebra foram continuamente expostos por 3 dias em água contendo doses variáveis de

ECE ou CSE em concentrações de nicotina comparáveis, levando a efeitos de desenvolvimento dependentes da dose com grave malformação cardíaca, edema pericárdico e redução da função cardíaca. Outro estudo interessante foi realizado usando um modelo de *Xenopus laevis* in vivo para investigar os efeitos da exposição ao cigarro eletrônico no desenvolvimento de embriões, descobrindo que a exposição de embriões à ECE resultou em fissuras faciais medianas e hipoplasia da face média ⁽¹⁾.

Estudos in vivo abordaram a questão de qual componentes específicos foram os principais responsáveis pela toxicidade: solventes, nicotina ou aromatizantes. Um estudo tratou ratos adolescentes por 90 dias com 4 variações de constituintes (propilenoglicol e glicerol sozinho, propilenoglicol e glicerol com 2% de nicotina, propilenoglicol e glicerol com 2% de nicotina e aromatizante, ou um cigarro eletrônico comercial contendo 2% de nicotina por via nasal apenas por inalação). Seus resultados mostraram uma resposta inflamatória pulmonar positiva em todos os grupos de tratamento em altas doses, sendo que os grupos expostos a propilenoglicol e glicerol isoladamente tiveram os maiores efeitos pulmonares, e menor atenuação nos pesos corporais, enquanto diminuições maiores foram observadas nos outros grupos, o que mostra que os solventes usados em E-líquidos tem um impacto deletério quando inalado. Outro estudo usou um modelo de nematóide para detectar efeitos fisiológicos dos aerossóis originais E-líquido e E-cigarro, usando vários aromas com e sem nicotina e propilenoglicol, concluindo que o aromatizante não afeta significativamente os resultados e que tanto a nicotina quanto o solvente propilenoglicol foram os principais elementos causadores dos efeitos adversos. No entanto, há relatos de que a nicotina não é a principal fator na indução de defeitos craniofaciais, mas pode exacerbar os efeitos estimulados por outros componentes inalados do E-líquido ⁽¹⁾.

Outros aspectos que influenciam a toxicidade dos aerossóis produzidos pelos DEFs envolvem as substâncias geradas [aldeídos, hidrocarbonetos

aromáticos policíclicos (PAHs), metais, nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) e compostos orgânicos voláteis (VOCs)], o pH, o tamanho das partículas, espécies que reagem ao oxigênio (ROS), dano ao DNA e alterações epigenéticas:

A fumaça do tabaco é um aerossol complexo que inclui gotículas de líquido condensado (as partículas fração ou alcatrão) suspenso em uma mistura de compostos voláteis e semivoláteis e gases em combustão (fração de gás). A fase gasosa da fumaça do cigarro inclui nitrogênio (N₂), oxigênio (O₂), dióxido de carbono (CO₂), CO, acetaldeído, metano, cianeto de hidrogênio (HCN), ácido nítrico, acetona, acroleína, amônia, metanol, sulfeto de hidrogênio (H₂S), hidrocarbonetos, nitrosaminas em fase gasosa e compostos carbonílicos. Os constituintes na fase particulada incluem ácidos carboxílicos, fenóis, água, nicotina, terpenóides, nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), e catecóis. Estudos demonstram que o aerossol gerado a partir de cigarros eletrônicos também contém muitos desses mesmos compostos tóxicos e distribuição variável do tamanho de partículas (PM) não muito diferente do cigarro convencional, apesar de estarem presentes provavelmente em quantidades menores ⁽¹⁶⁾.

Além disso, sabe-se que o pH do aerossol resultante irá determinar a fração da nicotina total que está biologicamente disponível na forma não protonada. O pH dos aerossóis do cigarro eletrônico varia de 4,85 a 9,6, enquanto o pH da fumaça de tabacos curados em chamas encontrados na maioria dos cigarros é ácido (pH 5,5 a 6,0). Aerossóis de cigarro eletrônico que são mais alcalinos (pH 6,5 ou superior) resultam na nicotina existindo principalmente na forma de base livre (não protonada) que atravessa a membrana celular para uma absorção mais rápida. Então, o efeito de longo prazo da exposição a aerossóis de cigarros eletrônicos com pH alto sugere que os usuários obterão sua ingestão diária de nicotina mais rápida do que fumantes de

tabaco, levando assim à redução da frequência de vaporização e exposição a aerossóis ⁽¹⁶⁾.

As partículas (PM) podem ser classificadas de acordo com seu tamanho: PM10: partículas grossas com menos de 10 μm de diâmetro; PM2.5: partículas finas com menos de 2,5 μm ; e PM0.1: partículas ultrafinas (UFPs) menores que 100 nm. Destas partículas, as PM0.1 tem o potencial de causar danos significativos, pois as partículas deste tamanho podem escapar da ação bronco-mucociliar e eliminação por macrófagos alveolares. Essas partículas também penetram profundamente no trato respiratório (ou seja, o alvéolo) onde podem ser absorvidas pela corrente sanguínea. Fumar um cigarro expõe o trato respiratório humano entre 10.000 e 40.000 μg PM (10^{12} partículas por cigarro) com um diâmetro médio $<1 \mu\text{m}$. Alguns estudos afirmam que esses aerossóis contêm altos níveis de UFP, atingindo valores de mais de 2×10^5 partículas/ cm^3 . A maioria dos aerossóis de cigarros eletrônicos é composta de material volátil, provavelmente PG e/ou VG, sendo que o tamanho e o nível de partículas nos vapores do cigarro eletrônico têm uma distribuição de tamanho de partículas UFPs e de partículas submicrônicas (96-175 nm), com potência e resistência da bobina afetando muito a contagem e a distribuição de massa das partículas. Isso difere em comparação com o de um cigarro de combustão típico, pois a geração de partículas em aerossóis de cigarros eletrônicos é menor do que aquelas encontradas na fumaça de cigarros combustíveis. Isso pode ser preocupante, pois as UFPs podem depositar profundamente no pulmão e a exposição a longo prazo à UFPs está associada a doenças inflamatórias crônicas, como DPOC. Um estudo de dosimetria estimou que uma média de $6,25 \times 10^{10}$ partículas são depositadas na árvore pulmonar após uma única tragada de um cigarro eletrônico, com as maiores densidades de deposição encontradas nos brônquios lobares. Os efeitos das partículas encontradas nos aerossóis do cigarro eletrônico na função pulmonar permanecem desconhecidos embora PM e UFP já estejam associadas a câncer, doença cardiovascular, doenças respiratórias e modificações epigenéticas, incluindo alterações na

expressão de RNAs, que podem levar à desregulação na expressão de genes⁽¹⁶⁾.

Formaldeído, acetaldeído e acroleína são três aldeídos tóxicos de baixo peso molecular presentes na fumaça do cigarro (700-800 g/cigarro na fumaça convencional), bem como aerossóis de cigarro eletrônico (8,2 a 40,4 μg /10 puffs). Enquanto a concentração de aldeídos em aerossóis de cigarros eletrônicos depende da tensão da bateria e a temperatura da bobina de aquecimento, a quantidade destas é variável entre dispositivos. No entanto, estudos sugerem que o nível de aldeídos em aerossóis de cigarros eletrônicos pode se aproximar daqueles de cigarros tradicionais se o dispositivo de cigarro eletrônico for usado em configurações de potência mais altas (ou seja, 5,0 V e mais) ou durante condições secas de puff, nas quais puff ocorre quando o atomizador aquece, mas não tem e-líquido suficiente para vaporizar. Neste caso, os níveis de aldeídos podem aumentar até 344,6 μg para formaldeído e 206,3 μg para acetaldeído. Além disso, há produção de carbonilas da decomposição térmica do polietileno glicol 400 (PEG 400) e de triglicérides de cadeia média (MCT). Também quando aquecido a 230°C, PEG 400 produziram formaldeído e acetaldeído, dois compostos cancerígenos, em níveis que ultrapassaram aqueles produzidos pelo PG. PEG 400 e PG produziram até 1,12% do limite de exposição diário/ inalação, quase a mesma exposição que fumar um cigarro, sendo com MCT e VG também foi produzido níveis baixos de aldeídos (aproximadamente 33 vezes menos que o PEG 400) ⁽¹⁶⁾.

Foi observado que ao aumentar a voltagem aplicada a um dispositivo de bobina única de 3,3 V para 4,8 V triplica-se as taxas de emissão de aldeído total de 53 para 165 μg / puff, e ao reutilizar o dispositivo várias vezes aumenta-se os aldeídos em mais de 60%. A hidroxiaçetona foi identificada em aerossóis DEFs em concentrações que variam de ~ 100 a ~ 10.000 μg / mL a 5 V, mas não a 3 V. À medida que a voltagem aumenta de 2,2 para 5,7 V, o benzeno aumenta 11 vezes e o tolueno dobra nas emissões de DEFs. As condições de inalação a

seco aumentaram as concentrações de formaldeído, acetaldeído e acroleína no aerossol de DEFs em 30 a 250 vezes, níveis potencialmente mais altos do que um cigarro convencional. A evidência disponível parece sugerir que a manutenção de condições de operação ideais (por exemplo, saturação adequada do pavio e evitar o aquecimento excessivo da bobina) está associada a níveis mais baixos de carbonilas. A localização, orientação e resistência da bobina também podem afetar a produção de carbonil ⁽²⁾.

Numerosos estudos avaliaram a relação entre a energia fornecida ao elemento de aquecimento do atomizador e as concentrações de carbonil do aerossol. Há relatos de níveis de carbonil de 1,20 µg/mg de E-líquido consumidos quando um DEF foi operado a uma potência de 10 watts (W) e 4,43 µg/mg de E-líquido com a potência de 15 W; ou que as concentrações de carbonil no aerossol foram maiores quando o DEF foi operado a 30 W do que a 18 W. O propionaldeído, acetaldeído, acroleína, glicolaldeído e hidroxiacetona estavam abaixo dos limites de detecção em 11, 13 e 17 W, mas todas as carbonilas estavam acima do limite de quantificação em 24 W. Em DEF específico recomendado para uso em 15–60 W, detectou-se carbonilas em níveis elevados em 50 W (4400 µg/15 puffs) e ainda mais alto em 60 W (6200 µg / 15 puffs). Mesmo em potências baixas a simples variação de 4W para 6W permite identificar aumentos de carbonilas e VOCs no aerossol de DEFs, cujos componentes o distingue do componente do E-líquido. Outro estudo observou que o aumento da potência de DEFs de 11,7W para 16,6W aumentou muito as concentrações de aerossol de acetaldeído, acroleína, formaldeído, propionaldeído e butiraldeído. As concentrações de carbonil em aerossóis de DEFs estão correlacionadas com ambas as potências aplicadas por área de superfície da bobina e líquido consumido, por exemplo na observação de que a acroleína e o acetaldeído permaneceram abaixo do limite de detecção quando a potência aumentou de 55 W para 65 W em uma bobina de aquecimento sub-ohm (resistência <1 ohm), mas que esses tóxicos aumentaram quando a potência aumentou de 9 W para 11 W em uma bobina de aquecimento supra-ohm (resistência > 1 ohm). Também se descobriu que a temperatura do dispositivo aumenta com o aumento da potência e corresponde diretamente à produção de diidroxiacetona (DHA) e às concentrações de

benzeno no aerossol. No geral, as descobertas sugerem que o aumento da potência está associado ao aumento da produção de carbonil ⁽²⁾.

Os PAHs são compostos orgânicos compostos por vários anéis aromáticos que contêm principalmente carbono e hidrogênio. Os PAHs são produzidos a partir da combustão incompleta de compostos orgânicos e, portanto, estão presentes na fumaça de incêndios florestais, madeira e cigarros. A exposição aos PAHs ativa o receptor aril hidrocarboneto (AhR) que induz a expressão de enzimas de metabolização xenobiótica (XMEs), os quais como o citocromo P4501A1 e 1B1 (CYP1A1 e CYP1B1, respectivamente) são importantes no metabolismo e depuração da maioria dos PAHs. Muitos PAHs são tóxicos e/ou cancerígenos. Por exemplo, o naftaleno é um dos PAHs mais abundantes (a taxa média de ingestão por inalação é 19 µg/dia) e é um tóxico respiratório, bem como um possível carcinógeno humano. Na fumaça do cigarro, mais de 500 PAHs são gerados, e as descobertas em modelos animais indicam que efeitos deletérios à saúde são mediados pelo AhR. Benzo [a] pireno (B [a] P) é outro PAH presente na fumaça do cigarro (<10 ng / cigarro) e é também um carcinógeno. O tipo e a quantidade de PAHs no aerossol do cigarro eletrônico é menor do que na fumaça do tabaco. Em um estudo, examinando a presença de 16 PAHs em diferentes aerossóis de cigarros eletrônicos, incluindo o benzo [a, e] pireno, naftaleno e criseno, verificou-se que os níveis desses PAHs foram 99,7% mais baixos no aerossol do cigarro eletrônico em comparação com a fumaça de cigarros. No geral, isso sugere que os cigarros eletrônicos podem representar menor risco do que o tabaco em relação à exposição aos PAHs, mas, apesar disso, a presença de alguns desses PAHs em aerossóis de cigarros eletrônicos também pode significar que a vaporização não é totalmente isenta de riscos. Detectou-se sistematicamente naftaleno e acenaftileno no aerossol de DEFs em baixas concentrações, e em aerossóis criados a partir de E-líquidos de baunilha, canela e manga, o cadaleno foi identificado no sabor da manga. As evidências disponíveis sugerem que as concentrações de PAH são baixas, o que é consistente com o conhecimento de que os PAHs são principalmente produtos da combustão e quando os DEFs operam a temperaturas mais baixas do que os produtos de tabaco queimados tendem a produzir menos PAHs nos aerossóis⁽²⁾⁽¹⁶⁾.

Os E-líquidos podem conter vestígios de muitos elementos inorgânicos e metais tóxicos, como sódio, bromo, ouro, escândio, ferro e cobalto, mas as concentrações são muito menores do que no cigarro convencional e, portanto, o risco associado às exposições poderia ser muito baixo. Mas, como em cigarros eletrônicos, as bobinas de aquecimento são geralmente feitas de nícrômio [combinação de níquel (Ni) e cromo (Cr)] e aço inoxidável, metais tóxicos de bobinas aquecidas podem ser encaminhados em aerossóis de vaporização, e esta é a razão pela qual Ni e Cr estão presentes em aerossóis de cigarros eletrônicos, mas não nos E-líquidos. Isso sugere que as emissões de Cr e Ni são em maiores concentrações do que na fumaça do tabaco cigarros. A análise da fumaça do cigarro mostrou que os níveis de emissão não eram quantificáveis. Contudo, os níveis de Cr e Ni no aerossol do cigarro eletrônico foram de 50 ng nos primeiros 100 puffs. Ni e Cr são tóxicos para humanos e classificado como carcinógeno do grupo 1 pela Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC); a inalação desses metais está associada à bronquite crônica e redução da função pulmonar. Além de Ni e Cr, o cobre e o zinco também são detectados em aerossóis de cigarro eletrônico (0,2 g gerado de 100 puffs). O cádmio (Cd), um metal presente no tabaco, e associado ao aumento do risco de câncer de pulmão, também é encontrado em aerossóis, mas não em E-líquidos. A análise de quatro cigarros eletrônicos diferentes mostrou que a concentração de Cd no aerossol do cigarro eletrônico é menor do que na fumaça do tabaco (0,002 g / 15 puffs vs 0,056 g / 15 puffs, respectivamente) ⁽¹⁶⁾.

Relações importantes foram observadas entre oligoelementos em aerossóis DEFs e variações de potência, dispositivo, fluxo de ar, material da bobina e E-líquido. Observando-se que quando a potência é aumentada em um dispositivo de sistema aberto de 20 W para 40 W, arsênio médio (As), cromo (Cr), Cu, ferro (Fe), manganês (Mn), níquel (Ni), Pb, antimônio (Sb), estanho (Sn) e concentrações de Zn aumentam 14, 54, 17, 30, 41, 96, 14, 81, 631 e 7 vezes, respectivamente. DEFs de sistema aberto com Kanthal (Fe, Cr e liga de alumínio [Al]) e bobinas de aço inoxidável apresentam níveis de Fe e Ni consistentemente mais altos. Foi identificado Cd, Ni e Pb em todos os vapores gerados a partir de 12 modelos de DEFs de primeira geração diferentes e no aerossol do sistema de 2 tanques de DEFs. Cerca de 5% das combinações de DEFs e E-líquido

testados emitiram Cr em níveis que excederam os limites de exposição diários permitidos. Em DEFs descartáveis os aerossóis gerados em taxas de fluxo de ar altas e baixas produziram o mesmo padrão de elementos, embora a concentração total do elemento diminuísse na taxa de fluxo de ar mais alta. Neste estudo, pelo menos 35 oligoelementos foram identificados no aerossol dos DEFs descartáveis, sendo o Si era o elemento dominante, mas outros elementos como cálcio (Ca), sódio (Na), Cu, magnésio (Mg), Sn, Pb, Zn, boro (B), selênio (Se), Al, Fe, germânio (Ge), Sb, Ni e estrôncio (Sr) estavam presentes na maioria dos aerossóis, com concentrações relativas variando pelo modelo de dispositivo. As concentrações dos metais podem variar com a presença ou ausência de aromatizantes e nicotina, por exemplo quando os níveis de As, Cr, Ni, Cu, Sb, Sn e Zn no aerossol de DEFs variam amplamente entre os sabores contendo nicotina e não contendo nicotina ⁽¹⁶⁾.

Aerossóis gerados a partir de cigarros eletrônicos também contêm nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) e compostos orgânicos voláteis (VOCs). Entre os VOCs encontrados em aerossóis de cigarros eletrônicos, o benzeno é o principal, sendo classificado como um conhecido carcinógeno humano. A fumaça do cigarro também é uma importante fonte de benzeno. Um estudo comparativo avaliou a emissão de benzeno em aerossóis de cigarros eletrônicos. Neste estudo, o benzeno não foi detectado em JUUL. No entanto, em dois sistemas de tanque de recarga, o benzeno foi formado a partir de solventes (PG e glicerol) e aditivos (ácido benzóico e benzaldeído). Os níveis de benzeno variaram entre 1,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e 5000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, dependendo das configurações de potência e aditivos. Apesar de ser muito inferior ao observado nos cigarros tradicionais (200.000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), as concentrações de benzeno encontradas no aerossol do cigarro eletrônico ainda são preocupantes, especialmente considerando que a exposição crônica e repetida ao benzeno dos aerossóis do cigarro eletrônico pode não ser de risco insignificante. Os TSNAs também estão presentes em pequenas quantidades em aerossóis de cigarros eletrônicos. Os TSNAs estão entre os carcinógenos mais importantes na fumaça do cigarro e são formados durante o processo de queima da nicotina e outros alcalóides do tabaco. Os níveis totais de TSNAs variam normalmente de 200 a 1600 ng /

cigarro. Entre os sete presentes na fumaça do tabaco, a nitrosamina cetona derivada da nicotina (NNK) e a N-nitrosornicotina (NNN) são consideradas as mais cancerígenas. Outros TSNA's incluem N0-nitrosoanatabina (NAT) e N-nitrosoanabasina (NAB). Vários estudos relataram que determinados TSNA foram detectados em aerossóis de cigarros eletrônicos, mas os níveis são consideravelmente mais baixos do que em cigarros de tabaco [0,8 ng a 28,3 ng/aerossóis de cigarro eletrônico (150 tragadas)]. Por esse motivo, o FDA anunciou recentemente sua intenção de regular os TSNA's nos cigarros eletrônicos. Com o aumento da vaporização como alternativa ao fumo, é importante monitorar os níveis de TSNA's no corpo como resultado do uso de cigarros eletrônicos ⁽¹⁶⁾.

Como sabemos a toxicidade causada por e-líquidos e o aerossol resultante que é gerado pode ser o resultado de vários fatores, incluindo a composição do e-líquido, a temperatura, a dose, a duração e o tipo de célula estudada. Há evidências de que os cigarros eletrônicos diminuem a integridade celular e induzem inflamação, dois efeitos que podem ser independentes do tipo de dispositivo de vaporização, tipo de célula, bem como da presença de sabores e outros componentes de e-líquidos (por exemplo, solventes e nicotina) ⁽¹⁶⁾.

Os efeitos do tabaco que promovem a inflamação pela inalação de fumaça são indiscutíveis, e as evidências indicam que os aerossóis de cigarro eletrônico também promovem inflamação no sistema respiratório, embora em níveis mais baixos. Por exemplo, ratos expostos a aerossóis de cigarro eletrônico com sabor de tabaco contendo nicotina tiveram um aumento na citocina pró-inflamatória e secreção de quimiocinas, bem como aumento da infiltração de neutrófilos e macrófagos. Semelhante à fumaça do cigarro, após uma exposição de 3 dias aos aerossóis do cigarro eletrônico, havia níveis mais elevados de uma mucina formadora de gel que é induzida durante a alergia (Muc5ac), e que também aumenta nas vias respiratórias de fumantes e usuários de cigarros eletrônicos. Além disso, os níveis de neutrófilos extracelulares (NETs) e as enzimas neutrofílicas elastase e metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) que são associados ao

desenvolvimento de DPOC, são significativamente elevados em usuários de cigarros eletrônicos ⁽¹⁶⁾.

Uma variável que pode impactar os potenciais efeitos adversos dos E-cigarros são as configurações do dispositivo. Os usuários tendem a aumentar os parâmetros do elemento de aquecimento regulando a tensão da bateria e a resistência elétrica da bobina. Na verdade, um estudo de pesquisa com 522 adultos mostrou que, em média, o usuário define o poder de seus dispositivos para $28,3 \pm 24,2$ W. Essas variáveis, bem como a topografia do puff (por exemplo, duração do Puff, intervalo inter-puff e número de puffs) afetam a geração de aerossol e a oferta de nicotina e, portanto, podem impactar os efeitos potenciais dos cigarros eletrônicos sobre a saúde, incluindo o nível de inflamação. Por exemplo, aerossóis de PG e glicerol gerados por um dispositivo de cigarro eletrônico operando a mais de 40 W (considerado de alta potência) induz a liberação de IL-6 e IL-8 pelo epitélio brônquico humano. Em estudo comparativo foram usados dois dispositivos idênticos contendo o mesmo e-líquido (PG / VG proporção, concentração de nicotina e sabores), mas equipado com duas bobinas diferentes (1,5 e 0,25 ohm) para obter potências totais de 8 ± 2 W e 40 ± 5 W, respectivamente. Aerossóis gerados em potência mais alta induzem a uma resposta inflamatória muito mais robusta em ratos em comparação com aerossóis gerados em potência baixa, sugerindo que as características do dispositivo são fatores-chave que afetam a inflamação induzida por aerossóis de cigarro eletrônico. Assim, numerosos estudos demonstram que a vaporização causa uma inflamação que é semelhante à causada pela inalação da fumaça do cigarro, mas provavelmente em menor extensão ⁽¹⁶⁾.

A localização, orientação e resistência da bobina também podem afetar a produção de carbonil. Atomizadores de bobina superior produzem mais carbonilas em tensões mais altas do que em tensões mais baixas, e os atomizadores de bobina inferior produzem níveis extremamente baixos de carbonilas em tensões altas e baixas. As concentrações de benzeno eram

amplamente indetectáveis em um DEFs com uma única bobina vertical com uma mecha de algodão, mas eram mais facilmente detectadas com uma única bobina horizontal com uma mecha de sílica. As concentrações de DHA no aerossol são diretamente proporcionais à massa de VG: PG aerossolizado, mas uma bobina vertical produz menos DHA do que uma bobina horizontal. De forma semelhante mais carbonilas com uma bobina superior do que com uma bobina inferior; a saturação insuficiente da mecha foi associada ao acúmulo da bobina e maior produção de carbonil em comparação com uma bobina de algodão orgânico de aço inoxidável que fornece ampla saturação da mecha com depósitos mínimos da bobina e menos carbonilas. Os atomizadores horizontais da bobina superior têm o potencial de gerar mais carbonilas em comparação com a bobina inferior atomizadores horizontais, enquanto as bobinas verticais produzem menos carbonilas do que as bobinas horizontais.

Carbonilas estão presentes no aerossol associado aos principais grupos de aromatizantes, mas não no E-líquido não aerossolizado. Também o acetaldeído e a acroleína existem no aerossol de DEFs, mas não em soluções E-líquidos. Demonstrou-se que o VG gera níveis mais elevados de formaldeído e acroleína e o PG gera níveis mais elevados de acetaldeído. Há concentrações médias de formaldeído de $626 \mu\text{g} / \text{m}^3$ em aerossol produzido com 24 sabores E-líquidos, sendo que em concentrações de formaldeído e acetaldeído próximos a $1 \text{ ng} / \text{mL}$ de emissão não há diferenças substanciais entre os aromas, com exceção das concentrações de acroleína do aerossol produzido com e-líquido com sabor de “tabaco”. Também se observou que a acroleína estava presente em maiores concentrações no sabor a tabaco do que no e-líquido com sabor de frutas, ou mesmo que o sabor mentol gera 330% mais benzeno e 120% mais tolueno do que no sabor tabaco. Os fatores de emissão dos compostos de carbonila aumentaram linearmente de 1,0 a 92 vezes quando o conteúdo de sabor do e-líquido aumentou de 5% para 50% e concluíram que a maioria dos carbonilas em e-líquidos eram de aromatizantes, com exemplos de detecção de diacetil em 39 aerossóis de 51

E-líquidos. Houve detecção de benzaldeído em 108 de 145 E-líquidos com sabor, observando-se níveis mais altos (5,1–141,2 µg / 30 puffs) em produtos com sabor de cereja ⁽²⁾.

Os efeitos pró-inflamatórios dos aerossóis de E-líquido dos DEFs podem ser mediados, pelo menos parcialmente, pela geração de espécies que reagem ao oxigênio (ROS), uma vez que contêm um radical oxigênio, como o ânion superóxido, hipoclorito, peroxinitrito e hidroxila ou um outro radical como o peróxido de hidrogênio. Na célula, as ROS são geradas durante a oxidação no metabolismo mitocondrial, e servem como moléculas sinalizadoras importantes na proliferação e sobrevivência celular. ROS são também produzidas pelas células em resposta a xenobióticos, danos e infecções (principalmente por neutrófilos e macrófagos) como um mecanismo de defesa. Níveis excessivos de ROS levam ao estresse oxidativo, que é definido como um desequilíbrio entre a produção de ROS e sua eliminação por enzimas antioxidantes (por exemplo, superóxido dismutase (SOD) e glutathiona peroxidase (GPX)). Na fumaça do cigarro, ROS são produzidos durante o processo de combustão (120-150 nmol de ROS). A caracterização das ROS em aerossóis de cigarros eletrônicos é mais limitada, mas por exemplo, um recente estudo relatou que os níveis de ROS variam entre 1,2 a 8,9 nmol/puff, e que a quantidade de ROS depende da marca, sabor, produto, e regime do cigarro eletrônico. Além disso, a produção de ROS aumentou oito vezes conforme a tensão aumentou de 3,7 V para 5,7 V. Também a fumaça do cigarro e os aerossóis do cigarro eletrônico induzem à produção de ROS pelo próprias células, onde diferentes e-cigarros e sabores de cápsula JUUL geraram quantidades significativas celulares de ROS e produção de superóxido mitocondrial em células epiteliais brônquicas e monócitos, resultando em aumento de mediadores inflamatórios, como IL-6, IL-8 e prostaglandina E2 (PGE2). Além disso, a ROS induzida por aerossol de cigarro eletrônico é capaz de desencadear apoptose e necrose programada que reduz a viabilidade celular geral. Outros mecanismos de morte celular sofrem interferência de aerossóis de cigarros eletrônicos incluindo autofagia, um processo pelo qual proteínas e outros componentes celulares são reciclados a fim de manter a homeostase celular. A autofagia é induzida em resposta ao estresse celular, como a privação de nutrientes, estresse oxidativo, dano ao DNA, agregados de proteínas,

organelas danificadas ou patógenos, em que funciona como uma resposta citoprotetora. Exposição ao cigarro eletrônico, semelhante ao cigarro fumaça, induz a autofagia em células epiteliais brônquicas humanas e pulmões murinos. A inalação de nicotina também foi associada à redução da viabilidade celular via indução de apoptose / senescência celular por meio da autofagia mediada por ROS. Os aldeídos também causam liberação de citocinas pró-inflamatórias, proteases e ROS em células pulmonares e endoteliais. Essas descobertas são de importância potencial, como no enfisema, o componente da DPOC caracterizado por perda alveolar, que é mecanicamente atribuído à ativação aberrante dessas várias vias de morte celular. Em conclusão, a vaporização pode induzir respostas celulares semelhantes às causadas pelo fumo (por exemplo, estresse oxidativo e morte celular), que são mecanicamente ligadas ao enfisema ⁽¹⁶⁾.

Foi relatado que a concentração de radicais livres no aerossol varia de acordo com a potência e a temperatura da bobina associada. Há aumentos nos radicais livres com aumentos na temperatura da bobina de 100 a 300 °C e potência de 10W a 50 W. O fluxo de ROS aumentou 3 vezes quando a potência aumentou de 5W para 11W em um dispositivo de bobina única, e aumentou aproximadamente 7 vezes quando a potência aumentou de 100 W para 200 W em um dispositivo de bobina óctuplo. Um dispositivo forma mais radicais hidroxila em 31,3 W do que em 6,4 W. Foi demonstrado que os radicais livres aumentam com o aumento da potência. Os efeitos do tipo de dispositivo sobre os radicais livres foram examinados, observando-se que os radicais livres são produzidos por DEFs em sistema fechado não recarregáveis, inclusive a concentração de radicais livres de dois DEFs de sistema fechado foi significativamente menor do que nos cigarros de tabaco convencionais, mas a potência oxidativa dos radicais livres originados nos DEFs é muito maior. O volume e a frequência dos puffs também aumentam a emissão de radicais livres, e especificamente, puffs de 90 e 170 mL (3,8 s cada) geram 4,1 e 10,3 vezes mais radicais hidroxila do que um puff de 35 mL (também 3,8 s). E, finalmente a proporção entre VG: PG também pode alterar a emissão de radicais livres, como por exemplo no aerossol da JUUL em que se observou radicais livres de $2,95 \pm 0,81$ nmol / g para o sabor do tabaco na proporção VG: PG de 70:30, e a

concentração maior ($3,01 \pm 0,28$ nmol / g) quando a composição do e-líquido era 70:30 VG: PG sem aromatizante. A significância adicional foi alcançada quando o e-líquido foi 40:60 VG: PG sem aromatizante ($4,68 \pm 0,58$ nmol / g), e aumentou ainda mais para $4,78 \pm 0,73$ nmol / g quando o citral foi adicionado ao 40:60 VG: PG. Foram gerados aerossóis de 3 diferentes E-líquidos produzidos por um sistema de tanque, estimando-se a produção de radicais livres em 10.3 , 4.0 e 2.5×10^{13} radicais por puff de mentol, cítrico e sabores de tabaco, respectivamente. Os radicais livres gerados a partir de 49 e-líquidos comercialmente disponíveis demonstram que 43% dos sabores resultam em aumentos significativos na produção de radicais em comparação com a mistura de base VG: PG (40:60), mas a quantidade variou muito entre os sabores; os aromas dipenteno, etilmaltol, citral, linalol e piperonal promoveram a formação de radicais de forma dependente da concentração. No geral, ROS e radicais livres no aerossol de DEFs variam de acordo com a composição do E-líquido ⁽²⁾.

Vários estudos sugerem que a exposição a cigarros eletrônicos também induz dano ao DNA, possivelmente devido ao aumento do estresse oxidativo. E-Líquidos - assim como a nicotina sozinha - podem inibir os mecanismos de reparo do DNA, e existem evidências atuais de que os aerossóis de cigarro eletrônico também prejudicam o reparo do DNA. A metilação do DNA também está associada à vaporização, com a exposição de cigarro eletrônico no útero de camundongos levando a anormalidades na metilação do DNA que foi associada a uma maior anormalidade inflamatória no pulmão. Existe agora evidências de que a exposição ao cigarro eletrônico altera também a expressão do RNA nas células do epitélio pulmonar humano, embora o significado funcional desses RNAs e sua contribuição na citotoxicidade de e-cigarros pode ter significado pouco importante. Assim, é possível que os cigarros eletrônicos regulem a expressão de vários genes, parcialmente por meio de mecanismos epigenéticos ⁽¹⁶⁾.

Semelhante ao caso do fumo passivo, o aerossol de cigarro eletrônico é uma mistura inerentemente dinâmica sujeita à possíveis mudanças ao longo do tempo em termos de constituintes e concentrações. Para os VOCs em aerossol de cigarro eletrônico, como formaldeído, acroleína e acetaldeído, a potência da

fonte e a taxa de ventilação determinam amplamente sua concentração no ar interno. Semi-VOCs, como nicotina e TSNAs, também são amplamente afetados por sorção e subsequente dessorção das superfícies e poeira em uma sala. A extensão deste tipo de contaminação secundária de cigarros eletrônicos em configurações do mundo real não foi estabelecida, mas seria de particular preocupação para crianças que moram em casas de usuários de cigarros eletrônicos, pois eles passam mais tempo em ambientes fechados, estão próximos e se envolvem em maior atividade em áreas onde a poeira se acumula e pode ser ressuspensa (por exemplo, tapetes no chão), e inserir itens não alimentares em suas bocas com mais frequência ⁽¹⁷⁾.

Foram observados pequenos aumentos de partículas finas e ultrafinas e alguns VOCs, incluindo PG, substâncias aromatizantes e nicotina, indicando inalação passiva de aerossóis de cigarro eletrônico por não usuários na presença de usuários de cigarros eletrônicos. A distribuição nos tamanhos das partículas do componente do aerossol muda nos pulmões e resulta na expiração de partículas menores, provavelmente causadas pela evaporação de partículas líquidas nos pulmões e no meio ambiente após exalação. Estudos encontraram maiores quantidades de PG, VG, material particulado (PM), e nicotina em uma câmara de 45 m³ durante o uso de cigarro eletrônico em sessões com voluntários em comparação com sessões controladas. Também encontraram um aumento de 20% no nível de policíclicos hidrocarbonetos aromáticos (PAHs) e um aumento de 2,4 vezes nas concentrações de alumínio. Também foi demonstrado contaminação por partículas de metal e silicato em E-líquido e seu aerossol, bem como cigarros eletrônicos sem nicotina produziram níveis mais altos de partículas do que os cigarros eletrônicos contendo nicotina ⁽¹⁷⁾.

Questão 3

Qual a toxicidade da nicotina, especialmente das novas formas (sais de nicotina), utilizadas nos DEFs?

A nicotina é o alcalóide do tabaco mais abundante, compondo cerca de 95% do teor de alcalóides dos cigarros de tabaco combustível e 1,5% em peso no tabaco

de cigarro. O conteúdo de nicotina de E-líquidos comercialmente disponíveis varia de baixo a alto (geralmente 0,3 a 5% em volume). Na ativação do DEF, a nicotina é liberada do E-líquido em partículas de aerossol ou volatilizadas em nicotina em fase gasosa, que são então inaladas. A nicotina ligada a partículas pode ser depositada nos pulmões, onde se espera que seja rapidamente absorvida pela circulação venosa pulmonar, ou evapore em partículas no impacto na boca e parte superior das vias aéreas sendo absorvida na circulação, mas de forma mais lenta do que nos pulmões ⁽³⁾.

A quantidade de nicotina administrada e a forma como é administrada influencia a dependência de um produto do tabaco, e seu abuso aumenta quanto maior for a oferta, a velocidade de absorção e maiores concentrações de nicotina no sangue, quando altos níveis de nicotina atingem o cérebro em cerca de 15 segundos após uma tragada em um cigarro de tabaco combustível ⁽³⁾.

A nicotina é fornecida a partir de cigarros eletrônicos através da via pulmonar de uma maneira muito semelhante à dos cigarros de tabaco combustível; cigarros eletrônicos podem fornecer níveis de nicotina comparáveis aos cigarros de tabaco combustíveis; e o perfil de nicotina plasmática pode ser semelhante à de fumantes de cigarro de tabaco combustível ⁽³⁾.

A ação da nicotina leva à liberação de dopamina que é associada ao prazer e supressão do apetite, também na recompensa induzida por drogas. Outros efeitos comportamentais induzidos pela nicotina são mediados por uma variedade de neurotransmissores que são também liberados, incluindo a norepinefrina (excitação, supressão do apetite), a acetilcolina (excitação, melhoria cognitiva), a serotonina (modulação do humor, supressão do apetite), o ácido g-aminobutírico (redução da ansiedade e tensão), glutamato (aprendizagem, aumento da memória) e endorfinas (redução da ansiedade e tensão). Uma característica importante da dependência de nicotina é o surgimento de sintomas de abstinência na cessação de sua administração e a tolerância à nicotina se desenvolve para alguns em repetida exposição. Sintomas de intoxicação por nicotina incluem náuseas e vômitos, diarreia, aumento da salivação e secreções respiratórias, bradicardia, convulsões e

depressão respiratória. O desenvolvimento de tolerância à nicotina com administrações repetidas diminui o risco de toxicidade aguda ⁽³⁾.

Um dos principais ingredientes dos E-líquidos dos DEFs é a nicotina. A nicotina é uma base fraca e em seu estado ionizado, como em ambientes ácidos, a nicotina não atravessa rapidamente as membranas. O pH da fumaça curada pela combustão do tabaco encontrado na maioria dos cigarros é ácido (pH 5,5-6,0). Quando a fumaça do tabaco atinge as pequenas vias aéreas e alvéolos do pulmão, a nicotina é rapidamente absorvida, provavelmente porque a dissolução da nicotina ocorre no fluido (pH 7,4) no pulmão humano, o que facilita a transferência através das membranas. A nicotina se liga aos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) presentes no sistema nervoso central e periférico, bem como a vários outros órgãos. Os nAChRs são canais de íons controlados por ligante que acionam a liberação de neurotransmissores, incluindo dopamina, que induz um comportamento recompensador. Esses receptores também são expressos por células endoteliais, epiteliais pulmonares, imunológicas e musculares. Um cigarro tradicional contém 10-14 mg de nicotina e fornece aproximadamente 2 mg de nicotina para o usuário. O conteúdo de nicotina varia em E-líquidos, em concentrações entre 16 e 24 mg/mL. Em 2015, um dispositivo de cigarro eletrônico ultra portátil chamado JUUL foi lançado. Um pod JUUL contém a mesma quantidade de nicotina que até dois maços de cigarros. Alguns desses cigarros eletrônicos mais recentes contêm uma base de nicotina e um ácido orgânico fraco (por exemplo, ácido benzóico) que forma um sal de nicotina, uma vez que o dispositivo é ativado. Sais de nicotina são mais toleráveis para os pulmões quando inalado, levando ao fornecimento de concentrações mais altas de nicotina. É possível então que os usuários desses produtos obtenham ainda mais nicotina do que o tabaco tradicional de um cigarro. Por esta razão, bem como seu design compacto e pequeno, houve um aumento dramático na utilização do JUUL, principalmente pelos jovens, desde a sua introdução no mercado. Atualmente, JUUL é a marca

mais popular de e-cigarros na América do Norte, responsável por mais de 70% do E-cigarro do mercado nos EUA ⁽¹⁶⁾.

Os cigarros eletrônicos são projetados para fornecer nicotina em aerossol para o usuário. Porque a dependência no tabaco é produzida principalmente através dos efeitos farmacológicos da nicotina, a compreensão farmacológica da nicotina, concentração de nicotina em líquidos e aerossóis de E-cigarros comerciais, exposição sistêmica à nicotina entre os usuários e fatores que podem afetar a exposição à nicotina, são essenciais para compreender o potencial de dependência de E-cigarros, e seu impacto à saúde ⁽³⁾.

Embora alguns E-cigarros/E-líquidos não contenham nicotina, a maioria contém, e seu conteúdo nos DEFs é variável, mas a concentração de nicotina nos E-líquidos pode ser um determinante da exposição sistêmica à nicotina. A forma como a concentração da nicotina é relatada nos rótulos dos produtos ou nos estudos pode ser qualitativa (por exemplo, zero, baixo, médio, alto, super alto) ou quantitativa [como quantidade por cartucho (mg), porcentagem por volume (por exemplo, 2,4 por cento de nicotina), concentração (mg/ml), ou quantidade de nicotina por quantidade de e-líquido ($\mu\text{g}/\text{mg}$ ou mg/g)]. Os níveis de nicotina em E-líquidos podem variar com um intervalo de 0 a 150mg/ml, e a concentração medida pode atingir 107% do conteúdo do E-líquido ⁽³⁾.

A concentração de nicotina nas emissões do cigarro eletrônico é um determinante importante da exposição sistêmica à nicotina, e características dos DEFs que permitem alterar a concentração de nicotina disponível no aerossol também afetam a atitude abusiva frente aos cigarros eletrônicos. Avaliar os dados de estudos que relatam as quantidades de nicotina no aerossol de DEFs nos obriga a entender que a unidade de medida de nicotina no aerossol varia entre os estudos, podendo incluir a quantidade em um certo número de puffs (por exemplo, 100 ou 150 puffs) ou a quantidade por volume de ar (por exemplo, emissão em $\text{mg}/100\text{ ml}$ ou mg/m^3), lembrando que a

distribuição de nicotina não é consistente em todos os produtos. Por exemplo: estudo avaliando a nicotina em DEFs (Polônia, Reino Unido e EUA) identificou que a concentração nos cartuchos variava de 0,3 a 19 mg, no aerossol de 0,5 a 15,4 mg por série de 300 tragadas, e de 21% a 85% no aerossol da nicotina presente no cartucho. Além disso há variação na comparação da oferta de nicotina entre vários DEFs e cigarros convencionais, sob padronização de concentração de nicotina, por exemplo de 18 mg/ml sob desempenho dos DEFs em 4,0 V (5,7 W), que permite identificar que a nicotina média por tragada do cigarro de tabaco combustível varia de 0,171 mg a 0,193 mg, e do E-cigarro de 0,049 mg a 0,053 mg. Então, apesar da oferta de nicotina por DEFs com potência de 5,7W ser menor da de cigarros convencionais a partir de concentrações semelhantes de nicotina, sabe-se que essa oferta pelos DEFs pode ser muito maior à medida que se aumente a potência utilizada pelo dispositivo, ou a duração ou velocidade do puff (comportamento do usuário). Estudo avaliando a influência da duração e velocidade do puff, bem como potência do dispositivo e a concentração da nicotina nas emissões derivadas da máquina de vaporização de cigarros eletrônicos descobriu que o rendimento de nicotina varia em mais de 50 vezes entre as diferentes condições, de 0,11 mg a 4,70 mg de nicotina em 15 tragadas. Este estudo mostrou que a concentração de nicotina em aerossóis de cigarros eletrônicos é determinada pelas características do cigarro eletrônico e pelo comportamento do usuário ⁽³⁾.

A nicotina é uma base fraca (pH: 8,5), e sua absorção e excreção depende do pH. Em ambientes ácidos, a nicotina está em seu estado protonado e não cruza membranas rapidamente. Por exemplo, a fumaça de cigarros curados (a forma mais comum) tem pH variando de 5,5 a 6,0, resultando em nicotina na forma protonada. O pH de E-líquidos e suas implicações para a absorção de nicotina e os efeitos farmacológicos dos cigarros eletrônicos também podem depender do pH no aerossol, e a avaliação de pods (cartuchos) de E-líquidos de recarga demonstrou variação de 5,1 a 9,9. A nicotina não protonada foi considerada responsável por 18 a 95% da nicotina total,

dependendo do produto em questão e do pH. O sabor de aditivos em E-líquidos provavelmente afetam o pH dos DEFs, e em estudo se encontrou taxas elevadas de absorção de nicotina e concentração máxima de nicotina no plasma quando os participantes usaram um e-líquido de morango (18 mg/ml de nicotina, 50/50 glicerol/PG, pH 8,29) em comparação com um e-líquido de tabaco (18 mg/ml nicotina, glicerol / PG 50/50, pH 9,10). Após 15 tragadas (inter puff de 30 segundos) com o mesmo E-cigarro em dias separados, as áreas sob a curva de concentração de nicotina no plasma-tempo (AUC) foram 17 a 23% maiores e a concentração plasmática máxima de nicotina foi 22% maior com o E-líquido de morango menos básico em comparação com o tabaco ⁽³⁾.

Quase todos os e-cigarros usam solventes como PG e glicerol como compostos transportadores no aerossol. No entanto, novos cigarros eletrônicos estão sendo desenvolvido que não contém glicerol ou PG, mas contém base de nicotina e um ácido orgânico fraco que forma um sal de nicotina. Um exemplo é o JUUL, no E-líquido (pods pré-carregados) do qual se encontram ácido benzóico e nicotina em uma razão de concentração de $44,8 \pm 0,6$ e $61,6 \pm 1,5$ mg/ml, respectivamente. Outro DEF novo denominado de P3L equipado com pods contendo base de nicotina e ácido láctico em cavidades separadas, e na ativação e aquecimento controlado, o sal de nicotina (lactato de nicotina) é liberado como um aerossol. Em um estudo clínico, as concentrações de nicotina plasmática máxima do uso de três formulações de P3L, a saber, 50, 80 e 150 µg/puff, foram 9.7; 11.2 e 9.8ng/ml, respectivamente. Há evidências de que o uso de cigarro eletrônico resulta em sintomas de dependência, e que a nicotina desempenha papel importante nessa dependência ⁽³⁾.

Os cigarros eletrônicos JUUL têm uma fração muito baixa de nicotina livre na cápsula do E-líquido e no aerossol em comparação com outros tipos de E-cigarros (cerca de 5% -6% de nicotina livre em comparação com 13% -95%, respectivamente), mas um alto teor de nicotina total na forma de sal de

benzoato, cuja formulação garante a entrega de altas doses de nicotina em uma forma de pH baixo, que é menos agressiva em comparação com a nicotina de pH mais alto encontrada na maioria das outras marcas de cigarros eletrônicos, apoiando assim uma inalação mais profunda pelos consumidores. O nível de exposição à nicotina em 38 adolescentes (medido por cotinina urinária) usando cigarros de base foi maior (245 µg / L [para converter em nanomoles por litro, multiplicar por 5,675]) do que os níveis detectados em adolescentes fumantes regulares de cigarro (155 µg / mL). Adolescentes que usam cigarros eletrônicos baseados em cápsulas eram mais prováveis do que outros usuários de cigarros eletrônicos, vaporizam diariamente e mostram maiores sintomas de dependência de nicotina. Por exemplo, uma pesquisa com 517 usuários de cigarros eletrônicos com idades entre 12 e 21 anos descobriu que mais usuários de cigarros eletrônicos baseados em cápsulas foram categorizados como usuários diários em comparação com outros usuários de cigarros eletrônicos, com 76% dos usuários de cigarros eletrônicos baseados em cápsulas relatando o uso no dia anterior (vs 30% entre outros usuários de cigarros eletrônicos). Estudo observacional realizado entre usuários de cigarros eletrônicos de 13 a 18 anos (N = 173) descobriram que a proporção de usuários de cigarros eletrônicos que relataram JUUL como seu dispositivo mais comum aumentou de 22% em linha de base para 48% em um período de 12 meses. Uma análise das emissões de aerossol descobriu que, em comparação com outras formas de e-cigarros e cigarros, JUUL tinha níveis mais baixos de certos constituintes nocivos, como benzeno, compostos orgânicos voláteis, radicais livres, carbonilas, formaldeído e total aldeídos. No entanto, 1 estudo descobriu que os E-líquidos JUUL tinham uma associação citotóxica com células epiteliais de pulmão humano examinadas em vitro ⁽¹⁸⁾.

Questão 4

Qual a toxicidade das substâncias ou plantas ilícitas, que podem ser utilizadas por meio dos DEF?

A Cannabis sativa é uma planta com flor nativa da Ásia oriental, mas agora é cultivada em todo o mundo devido ao seu uso industrial generalizado. O cânhamo ou cânhamo industrial, é uma das cepas da planta Cannabis sativa, que tem uma baixa concentração de Tetraidrocanabinol (THC) e alta concentração de Canabidiol (CBD), e a maconha é outra cepa de Cannabis sativa, mas que tem uma concentração maior de THC e uma concentração mais baixa de CBD. O CBD é um canabinóide não psicotrópico e o THC é o canabinóide psicoativo. Os canabinoides estão sendo consumidos em formulações variadas, e vaporizar é um método de oferta que tem sido cada vez mais usado nos últimos tempos. Vaping é definido como o processo de inalar o vapor produzido por DEF (E-cigarro ou dispositivo similar). Cigarros eletrônicos ou dispositivos de vaporização são usados para fumar nicotina, canabinoides (CBD/THC), agentes aromatizantes, produtos químicos e outras substâncias de interesse dos consumidores.

O dispositivo de vaporização consiste em um cartucho de vapor contendo o material desejado na forma líquida (nicotina ou canabinóides) junto com um bocal, bateria e um aquecedor componente que converte o líquido no cartucho a uma forma de vapor facilitando a inalação. Há vários tipos de cartuchos de vaporização de Cannabis em uma combinação de CBD e THC em diferentes definições individuais, e junto com o Terpeno. Os Terpenos são hidrocarbonetos compostos encontrados naturalmente na essência das plantas e que auxiliam na melhor absorção do CBD e do THC causando um efeito somatório, inclusive de realce do sabor. No entanto, os Terpenos no extrato de Cannabis quando aquecidos a altas temperaturas durante o processo de vaporização se degradada em metacroleína e benzeno, que são conhecidos por causar lesão pulmonar aguda e edema levando a insuficiência respiratória. O óleo do CBD/THC usado nos cartuchos de vaporização também combinados, e na dependência do tipo de solvente de extração usado (butano, propano, etanol, e

dióxido de carbono), podem produzir substâncias prejudiciais. A Cannabis extraída com óleo de butano é chamada de óleo de hash de butano (BHO), contém uma concentração muito alta de THC em 80% em comparação com apenas 10% a 25% com outros métodos de extração. No entanto, fumar BHO contendo óleo de butano foi associado a insuficiência respiratória aguda requerendo assistência ventilatória. Há outros casos relatados como de pneumonite e insuficiência respiratória secundária ao uso de Cannabis processado de BHO. O acetato de vitamina E (outro aditivo adicionado comumente a cigarros à base de THC ou produtos de vaporização), embora benigno à ingestão oral, quando inalado em aerossóis de acetato foram associados a um aumento nos marcadores de lesão pulmonar analisando o fluido de lavado broncoalveolar. A presença de vitamina E no fluido de lavagem alveolar em 94% das amostras em paciente com diagnóstico de lesão pulmonar associada a Vaping (VALI) fortalece ainda mais seu papel etiológico. O aquecimento da vitamina E a altas temperaturas durante o processo de vaporização também libera gás ceteno tóxico, diretamente tóxico para os pulmões. Além disso, produtos químicos liberados da vaporização da Cannabis também podem danificar o epitélio brônquico e interromper o surfactante alveolar, interferindo assim com troca gasosa levando a insuficiência respiratória. Com o uso crescente de produtos à base de Cannabis e dispositivos de vaporização, a vaporização de Cannabis surge como uma das principais vias de consumo da maconha, sendo disponível em cartuchos descartáveis e finos tanques de cigarros eletrônicos cheios de líquido de Cannabis. Não foi dada atenção a quaisquer eventos adversos associados ao uso de Cannabis até recentemente, quando houve um aumento no número de casos de vaporização de Cannabis associada a lesão pulmonar aguda levando à insuficiência respiratória. Além da angústia respiratória os casos também podem apresentar sintomas semelhantes aos da gripe, fadiga, febres e gastrointestinais como náuseas, vômitos e cólicas abdominais ⁽³⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

Questão 5

É possível afirmar que o consumo destes produtos é seguro do ponto de vista toxicológico?

Há evidências da presença de toxicidade (in vitro, in vivo, em animais e em humanos) com o uso de DEFs, seja identificando elementos tóxicos em sua composição, ou na emissão do aerossol, como carbonilas, compostos orgânicos voláteis (VOCs), metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), sabores, solventes, e outros.

E a presença dessas diversas substâncias, sabidamente tóxicas à saúde, em um conteúdo aspirado ou em seus constituintes, por si só caracterizariam a ausência de segurança desses dispositivos.

Entretanto, soma-se a essa constatação, evidências experimentais da presença de dano celular, tecidual e orgânico resultante diretamente de seus constituintes e de suas emissões gasosas e/ou de vaporização.

Lembrando ainda, da possibilidade de variação do grau de injúria produzido na dependência das variações do modo de uso dos DEFs (principalmente abertos) e do comportamento de seus usuários.

Questão 6

Estes produtos, à luz do conhecimento atual, poderiam substituir os produtos de tabaco convencionais, sem oferecer riscos adicionais, do ponto de vista toxicológico, aos usuários de tabaco?

O motivo original do desenvolvimento de DEF foi sabidamente auxiliar na cessação do hábito de fumar cigarros convencionais, sobretudo pelos riscos advindos da ação nicotínica. Entretanto, duas questões principais comprometem diretamente esse objetivo dos DEFs:

1. Se os DEFs estivessem restritos aos modelos de primeira geração, a razão benefício/risco provavelmente seria positiva. Mas as inovações e os atrativos dos DEFs de última geração, abertos à customização, também inovaram em riscos toxicológicos que não havia nos cigarros convencionais, tornando a razão benefício/risco negativa;

2. A razão benefício/risco é ainda mais negativa com o uso dos DEFs de última geração devido à dependência que migra dos cigarros convencionais para os cigarros eletrônicos e/ou dispositivos de vaporização, seja pela possibilidade de aumento no uso da nicotina, ou pela presença de sabores que aumentam o prazer, ou pela mesma possibilidade do uso da Cannabis e outras drogas em suas várias formas de apresentação, que naturalmente aumentam a toxicidade.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

1. Qual a toxicidade das substâncias contidas nos refis líquidos e de tabaco aquecido, utilizados nos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)?

A toxicidade nos refis e no tabaco aquecido está presente envolvendo as seguintes substâncias e derivados: solventes, propilenoglicol, glicerol e E-líquidos. Qualidade da evidência: baixa.

2. Qual a toxicidade das substâncias emitidas por estes diversos refis?

Entre os aspectos que envolvem a toxicidade pelos aerossóis de DEFs estão: os aldeídos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), metais, nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) e compostos orgânicos voláteis (VOCs)], o pH, o tamanho das partículas, espécies que reagem ao oxigênio (ROS), dano ao DNA e alterações epigenéticas. Além disso, os mesmos componentes dos refis (solventes, nicotina ou aromatizantes) também geram substâncias tóxicas nos aerossóis. Qualidade da evidência: baixa.

3. Qual a toxicidade da nicotina, especialmente das novas formas (sais de nicotina), utilizadas nos DEFs?

A toxicidade da nicotina presente nos DEFs depende da concentração de nicotina nas emissões do cigarro eletrônico, e características dos DEFs que

permitem alterar a concentração de nicotina disponível no aerossol também afetam a atitude abusiva frente aos cigarros eletrônicos. O sal de nicotina garante a entrega de altas doses de nicotina em uma forma de pH baixo, que é menos agressiva em comparação com a nicotina de pH mais alto encontrada na maioria das outras marcas de cigarros eletrônicos, apoiando assim uma inalação mais profunda pelos consumidores, e consequente potencialização dos efeitos tóxicos. Qualidade da evidência: baixa.

4. Qual a toxicidade das substâncias ou plantas ilícitas, que podem ser utilizadas por meio dos DEF?

A principal substância ilícita utilizada é o Tetraidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD), associados usualmente aos terpenos e vitamina E, que entre outras ações tóxicas produzem injúria pulmonar. Qualidade da evidência: baixa.

5. É possível afirmar que o consumo destes produtos é seguro do ponto de vista toxicológico?

Há evidências da presença de toxicidade (in vitro, in vivo, em animais e em humanos) com o uso de DEFs, seja identificando elementos tóxicos em sua composição, ou na emissão do aerossol, como carbonilas, compostos orgânicos voláteis (VOCs), metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), sabores, solventes, e outros. E a presença dessas diversas substâncias, sabidamente tóxicas à saúde, em um conteúdo aspirado ou em seus constituintes, por si só caracterizariam a ausência de segurança desses dispositivos. Qualidade da evidência: baixa.

6. Estes produtos, à luz do conhecimento atual, poderiam substituir os produtos de tabaco convencionais, sem oferecer riscos adicionais, do ponto de vista toxicológico, aos usuários de tabaco?

Se os DEFs estivessem restritos aos modelos de primeira geração, a razão benefício/risco provavelmente seria positiva. Mas as inovações e os atrativos dos DEFs de última geração, abertos à customização, também inovaram em riscos toxicológicos que não havia nos cigarros convencionais, tornando a razão benefício/risco negativa; A razão benefício/risco é ainda mais negativa com o

uso dos DEFs de última geração devido à dependência que migra dos cigarros convencionais para os cigarros eletrônicos e/ou dispositivos de vaporização, seja pela possibilidade de aumento no uso da nicotina, ou pela presença de sabores que aumentam o prazer, ou pela mesma possibilidade do uso da Cannabis e outras drogas em suas várias formas de apresentação, que naturalmente aumentam a toxicidade. Qualidade da evidência: baixa.

REFERÊNCIAS

1. Wang G, Liu W, Song W. Toxicity assessment of electronic cigarettes. *Inhal Toxicol.* 2019 Jun;31(7):259-273. doi: 10.1080/08958378.2019.1671558. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31556766.
2. Ward AM, Yaman R, Ebbert JO. Electronic nicotine delivery system design and aerosol toxicants: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Jun 4;15(6): e0234189. doi: 10.1371/journal.pone.0234189. PMID: 32497139.
3. Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018. Washington, DC: The National Academies Press. Disponível em URL: <https://doi.org/10.17226/24952>.
4. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: <https://www.fda.gov>.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: <https://www.cdc.gov>.
6. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: <https://www.who.int>.
7. European Medicine Agency (EMA). Disponível em URL: <https://www.ema.europa.eu/en>.
8. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: <https://www.canada.ca/en/public-health.html>.

9. Australian Government Department of Health. Disponível em URL: <https://www.health.gov.au>.

10. Public Health England. Disponível em URL: <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>.

11. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: <https://www.nhs.uk>.

12. AMSTAR tool. Disponível em URL: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>.

13. Risk of bias tools. Disponível em URL: <https://www.riskofbias.info>.

14. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>.

15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from grade.pro.

16. Traboulsi H, Cherian M, Abou Rjeili M, Preteroti M, Bourbeau J, Smith BM, et al. Inhalation Toxicology of Vaping Products and Implications for Pulmonary Health. *Int J Mol Sci*. 2020 May 15;21(10):3495. doi: 10.3390/ijms21103495. PMID: 32429092.

17. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General, issuing body. | National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (U.S.). Office on Smoking and Health, issuing body. Description: Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016. | Includes bibliographical references.

18. Lee SJ, Rees VW, Yossefy N, Emmons KM, Tan ASL. Youth and Young Adult Use of Pod-Based Electronic Cigarettes From 2015 to 2019: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020 Jul 1;174(7):714-720. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0259. PMID: 32478809.

19. Chadi N, Schroeder R, Jensen JW, Levy S. Association Between Electronic Cigarette Use and Marijuana Use Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019 Aug 12;173(10):e192574. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.2574. Epub ahead of print. PMID: 31403684.

20. Adapa S, Gayam V, Konala VM, Annangi S, Raju MP, Bezwada V, et al. Cannabis Vaping-Induced Acute Pulmonary Toxicity: Case Series and Review of Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020 Jan-Dec;8:2324709620947267. doi: 10.1177/2324709620947267. PMID: 32755249.