

# Dispositivos Eletrônicos para Fumar – Impacto à saúde

OS 02/2022 GGTAB – PARTE 1  
ATUALIZAÇÃO OS 003/2020

## ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 03
OBJETIVO	02 a 04
MÉTODO	04 a 08
RESULTADOS	08
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	08 a
QUESTÃO 1	08 a
QUESTÃO 2	36 a 73
QUESTÃO 3	73 a 91
QUESTÃO 4	92 a 97
QUESTÃO 5	97 a 115
QUESTÃO 6	115 a 123
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	123 a 125
REFERÊNCIAS	125 a 143

## INTRODUÇÃO

Introduzido no mercado em 2004 com a alegação de que o usuário inala vapores inofensivos, o cigarro eletrônico é comercializado como um produto de redução de danos e foi proposto para ser usado como uma ferramenta para cessar de fumar<sup>(1)</sup>.

Quase duas décadas e quatro gerações de dispositivos depois, há evidências científicas crescentes de que os usuários de cigarros eletrônicos estão inalando uma mistura de compostos irritantes, tóxicos e cancerígenos. O dispositivo não emite “fumaça lateral”, pois é ativado apenas pelo esforço inspiratório do usuário; além disso, produz aerossol secundário através da expiração do usuário, que pode representar fonte de exposição passiva de observadores, por conter micro-partículas, compostos orgânicos voláteis e vários outros tóxicos<sup>(1)</sup>.

Após anos de discussões regulatórias, sugestões de políticas e diretrizes, os cigarros eletrônicos voltados principalmente para os jovens continuam a ser sub-regulamentados em todo o mundo; a fácil compra online e o dispositivo personalizável e a mistura E-líquido complicam ainda mais o problema. Independentemente do seu estado de tabagismo, os adolescentes tendem a experimentar a nicotina contida no dispositivo, que os predispõe ao vício e ao início do tabagismo<sup>(1)</sup>.

Os usuários de cigarros eletrônicos entre estudantes do ensino médio nos EUA aumentaram de 11,7% em 2017 para 20,8% em 2018. Embora as possíveis implicações de longo prazo para a saúde ainda não tenham sido determinadas, os estudos que mostram efeitos adversos imediatos à saúde estão aumentando. O que começou como uma pequena escala de estudos baseados em laboratório em células, tecidos, animais e humanos, evoluiu para uma série de relatos de casos clínicos, incluindo lesão pulmonar aguda, envenenamento, alergias, acidentes de explosão e queimaduras. O primeiro caso de lesão pulmonar relacionada ao cigarro eletrônico foi um caso de pneumonia lipoide publicado em 2012, além disso, de 2012 a 2015, 277 incidentes de envenenamento foram notificados aos Centros Nacionais de Intoxicação da União Europeia (EU) e

incidentes de envenenamento igualmente elevados em incidência foram relatados pelos centros de envenenamento dos EUA<sup>(1)</sup>.

Embora em alguns países, incluindo o Reino Unido, o cigarro eletrônico seja usado como um produto de redução de danos para ajudar na cessação do tabagismo, a gravidade do surto de lesão pulmonar aguda em 2019 nos EUA, afetando principalmente adolescentes e adultos jovens, foi inesperada. Tendo sido atribuído o termo Lesão Pulmonar Aguda E-Vaping (EVALI), anteriormente denominado Lesão Pulmonar Associada a Vaping (VpALI) ou Lesão Pulmonar Associada a Vaping (VAPI), e também uma Classificação Internacional de Doenças (CID) 10 foi definida neste curto período, e a síndrome continua sob intenso escrutínio científico e investigações diagnósticas<sup>(1)</sup>.

Em outubro de 2019, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) emitiram um relatório que clamava por uma maior conscientização do médico, recomendava a melhor abordagem dos casos possíveis e definia os seguintes critérios para o diagnóstico de EVALI: "Vaping" ou "dabbing" em 90 dias antes dos sintomas, opacidades pulmonares na radiografia de tórax ou opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada (TC) de tórax, painel infeccioso e imunológico negativo, exclusão de diagnósticos alternativos. O relatório do CDC emitido em janeiro de 2020 mostrou que o acetato de vitamina E foi identificado como um possível fator causal para EVALI, no entanto, a contribuição de outros produtos químicos ainda não foi determinada. Os efeitos respiratórios, envenenamentos, queimaduras, aparecimento radiológico de lesões pulmonares e achados histológicos são alguns dos aspectos que serão abordados a seguir<sup>(1)</sup>.

## OBJETIVO

Este produto (OS 02/2022 GGTAB – Parte 1 – Impacto à saúde – Atualização OS 003/2020) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (6 questões problema):

1. Quais são os riscos e impactos à saúde dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF (cigarros eletrônicos com refis líquidos, sistemas pods, vaporizadores de ervas, produtos de tabaco aquecido e produtos híbridos) conhecidos até o momento?

2. Quais as diferenças entre os possíveis riscos e impactos à saúde que o uso dos DEF pode representar para fumantes, não fumantes e ex-fumantes, bem como para crianças, adolescentes, adultos, idosos e para gestantes?
3. Quais seriam os riscos e os impactos agudos, crônicos e subcrônicos conhecidos destes produtos?
4. Quais são os riscos e impactos à saúde dos sais de nicotina utilizados em alguns tipos de DEF?
5. Quais são os riscos e impactos à saúde da utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes por meio dos DEF?
6. Quais são os riscos e impactos à saúde causados pelos aditivos de aroma e sabor presentes nos líquidos utilizados nos DEF?

## 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 02/2022 GGTAB – Parte 1 – Impacto à saúde – Atualização OS 003/2020) 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-se-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)<sup>2</sup>, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>3</sup>, World Health Organization (WHO)<sup>4</sup>, European Medicine Agency (EMEA)<sup>5</sup>, Public Health Agency of Canada (Canada.ca)<sup>6</sup>, Australian Government Department of Health<sup>7</sup>, Public Health England<sup>8</sup>, National Health System (NHS)<sup>9</sup>].

### 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<sup>(10)</sup>;
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<sup>(11)</sup> e Joanna Briggs<sup>(12)</sup>, 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<sup>(13)</sup> 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. Caso não haja

evidência nesta atualização, modificando a síntese ou sua qualidade já expresso na OS 003/2020, esta será mantida com a observação “**Inalterada**”.

## Resultados

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **31.612**, sendo na base Medline 30.752 publicações, na Embase 251, na Lilacs 39 e na Central Cochrane 570. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **5.532** trabalhos. Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 02/2022 GGTAB – Parte 1 – Impacto à saúde – Atualização OS 003/2020) **99 trabalhos**<sup>1,14-111</sup>, sendo 77 na atualização. Os estudos recuperados, selecionados, incluídos e excluídos (com motivos) no processo de atualização estão dispostos na Tabela 1/OS 02/2022 – Parte 1 (atualização OS 03/2020). O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/ OS 02/2022 – Parte 1 (atualização OS 03/2020)). Os motivos de exclusão da OS 03/2020 foram explicitados em tabelas previamente enviadas junto ao documento original.

## RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 99<sup>1,14-111</sup> estudos avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar, em relação ao aspecto: impactos à saúde. Sendo incluídos por questão nesta atualização: questão 1: 25 artigos; questão 2: 26; questão 3: 12; questão 4: 2; questão 5: 11; questão 6: 1.

### Questão 1

**Quais são os riscos e impactos à saúde dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF (cigarros eletrônicos com refis líquidos, sistemas pods, vaporizadores de ervas, produtos de tabaco aquecido e produtos híbridos) conhecidos até o momento?**

Os casos de eventos adversos associados aos DEFs podem ser classificados em injúrias clínicas, envenenamentos e lesões traumáticas. Os casos médicos podem ser categorizados em respiratórios, cardiovasculares, alérgicos, autoimunes e de efeito no metabolismo de medicamentos, entre outros; as

intoxicações podem ser classificadas em accidentais e suicidas, e as lesões traumáticas em explosões e queimaduras<sup>(1)</sup>.

### **Eventos adversos respiratórios**

Revisão sistemática de eventos adversos com o uso de DEFs selecionou 58 casos respiratórios, onde o diagnóstico mais comum foi EVALI. O segundo diagnóstico mais comum incluiu pneumonia em organização/bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) / bronquiolite respiratória ou pneumonia lipoide. Em alguns casos, a vaporização determinou pneumotórax ou agravou a asma pré-existente. Outros diagnósticos incluíram pneumonia eosinofílica; combinação de pneumonia em organização e lipoide; pneumonite de hipersensibilidade; hemorragia alveolar difusa (DAH); síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS); combinação de SDRA, pneumonia em organização e dano alveolar difuso (DAD); epiglotite; e EVALI associado a asma. A maioria (60%) dos pacientes era previamente saudável. A maioria era do sexo masculino (80%), com idade mediana de 23 anos e intervalo interquartil (IQR) de 19 a 33 anos. A pessoa mais jovem tinha 14 anos, e a pessoa mais velha tinha 64 anos. Enquanto em 60% dos casos a substância utilizada foi exclusivamente produtos de Cannabis, ou Cannabis e nicotina em combinação, ou Cannabis e líquido desconhecido, ou exclusivamente nicotina. O sintoma clínico mais comum foi dispneia (80%), tosse (60%), sua combinação (dispneia e tosse) (60%) e febre (40%). Dos pacientes, 60% apresentaram contagem elevada de leucócitos. Os achados mais comuns na tomografia de tórax foram opacidades em vidro fosco (GGO) (40%) ou GGO com consolidação (10%). Alguns casos (20%) necessitaram de cânula nasal de alto fluxo (HFNC), outros de intubação/ventilação mecânica (30%) e de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (15%). O lavado broncoalveolar (BAL) foi positivo para macrófagos carregados de lipídios (LLMs) em 40% dos casos submetidos à broncoscopia, e a biópsia transbrônquica fez diagnóstico de pneumonia em organização em 10% dos pacientes. Alguns foram submetidos a biópsia pulmonar aberta. A maioria (80%) foi tratada com administração de corticosteroides, enquanto 40% dos casos também receberam antibióticos. A maioria dos pacientes se recuperou e teve alta para casa (90%), alguns pacientes foram hospitalizados novamente por exacerbação da asma, outros

apresentaram anormalidades persistentes nos testes de função pulmonar, também com necessidade de reabilitação de longo prazo, necessidade de atendimento psiquiátrico, e ocorrência de morte<sup>(1)</sup>.

### **Relatórios do Centers of Disease Control and Prevention dos EUA (CDC) sobre casos respiratórios<sup>(1)</sup>**

Desde o início do surto de EVALI, o CDC publicou vários relatórios em um esforço para fornecer orientação aos profissionais de saúde e ajudá-los a identificar pacientes com sintomas EVALI, descrevendo as características dos pacientes e definindo possíveis fatores de risco associados a EVALI. De acordo com relatório recente do CDC publicado (2020), 2.668 pacientes EVALI foram hospitalizados nos EUA e relatados ao CDC<sup>(1)</sup>.

### **Alergia**

Há relatos de dermatite alérgica de contato ao níquel, sendo a maioria dos pacientes do sexo feminino (60%), com cerca de 30 a 50 anos de idade. Para todos os casos, a dermatite foi tratada evitando o uso do dispositivo<sup>(1)</sup>.

### **Colite Ulcerativa**

Há também relatos de casos para os quais o E-cig estava associado à colite ulcerosa, com melhora da colite ulcerativa após o início do cigarro eletrônico, ou recidiva após a mudança de combustível para cigarro eletrônico<sup>(1)</sup>.

### **Diagnósticos adicionais e efeitos à saúde com o uso de cigarro eletrônico**

Outros órgãos ou sistemas podem sofrer injúrias associadas aos DEFs, como casos orais: língua *villosa nigra*, erupção liquenoide, úlcera necrótica e uvulite aguda; casos com comprometimento de enxertos de pele; casos de eventos coronários em homens de 16 e 24 anos; caso de enterocolite necrosante neonatal devido à exposição intra-útero e caso de policitemia.

### **Envenenamento<sup>(1)</sup>**

Casos de intoxicações por nicotina com o uso de DEFs podem ser identificados em todo o mundo (EUA, Coreia, Reino Unido, Itália, Alemanha, Polônia, Dinamarca, Canadá, China, França, Japão, Holanda, Coreia do Sul, Suíça e Turquia). Os envenenamentos são causados por ingestão accidental (30%) ou

intencional (50%) de E-líquido, injeção intravenosa de E-líquido (20%) ou ingestão e injeção (5%). A ingestão accidental foi observada apenas em crianças com idade mediana de 2 anos (IQR: 0,85–4) e principalmente em mulheres (80%). A concentração de nicotina ingerida variou entre 8,2 mg e 60 mg. Crianças necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e intubação, enquanto a maioria das crianças não necessitou de tratamento invasivo (60%). O desfecho mais grave foi óbito (25%), seguido de complicações auditivas (10%), enquanto a maioria dos casos teve alta hospitalar sem complicações (65%). As tentativas de suicídio (ou seja, ingestão e injeção de e-líquido) foram principalmente por adultos com idade mediana de 27 anos (IQR: 22-36). A ingestão total de nicotina variou de 2.100 mg a 128,8 mg. A admissão na UTI foi necessária em 30% dos casos, incluindo intubações. O tratamento mais comum foi a administração de carvão ativado. Tiveram alta hospitalar 30% dos pacientes sem complicações, alguns casos melhoraram sem informações adicionais, houve um caso que permaneceu semicomatoso sem consciência e 30% dos casos foram fatais (50% das mortes no hospital e 50% no local) <sup>(1)</sup>.

Entre 2010–2013, os Centros de Intoxicação dos EUA receberam 1.700 ligações relacionadas à exposição a cigarros eletrônicos, entre 2010–2014 as ligações foram 2.405, enquanto entre 2010–2018 as ligações foram de 17.358. No Texas, os Centros de Intoxicação receberam 225 ligações entre 2009–2014, enquanto em Utah 52 casos foram relatados como tendo sido envenenados por um canabinoide sintético em 2017–2018. Entre 2012–2015, 277 chamadas foram feitas para 10 Centros de Intoxicação de Países Europeus, enquanto no Reino Unido, entre 2008-2016, 278 chamadas foram feitas para o Serviço Nacional de Informação sobre Venenos (NPIS) em relação a crianças menores de 16 anos. Entre 2012–2018, 148 casos de exposição aguda à cigarros eletrônicos foram notificados ao Centro de Informações Toxicológicas da República Tcheca. Por fim, estimativa das intoxicações em menores de 5 anos entre 2013–2017 foram de 4.745 casos, e só em 2018 de 885 casos <sup>(1)</sup>.

### **Uso indevido de E-líquido<sup>(1)</sup>**

O uso indevido acidental de E-líquido foi apresentado em dois relatos de caso que confundiram o frasco de e-líquido com colírio, resultando em queimadura de córnea<sup>(1)</sup>.

### **Lesão causada pela queda com cigarro eletrônico na boca<sup>(1)</sup>**

Um relato de caso de um homem nos EUA que caiu enquanto estava com seu e-cigarro na boca, resultando em internação em UTI, traqueostomia e colocação de sonda de alimentação, que foi necessária mesmo no seguimento de 6 meses<sup>(1)</sup>.

### **Lesão Traumática<sup>(1)</sup>**

Foram identificados 126 casos de lesões, sendo a maioria dos ferimentos foi causada por explosão (50%), incluindo 48 dispositivos montados, 20 baterias auto-explodidas e 14 sem especificação. A segunda lesão mais comum foram as queimaduras térmicas (20%) causadas por autocombustão de baterias, autocombustão de dispositivos montados, explosão de dispositivos, auto ativação de cigarro eletrônico no bolso e ignição induzida por um acidente de motocicleta. Uma combinação de explosão e queimadura térmica causada pela explosão do dispositivo montado (6%) foi a 3<sup>a</sup> causa mais comum de lesão. A grande maioria dos casos ocorreu nos EUA (80%), do sexo masculino (95%) com mediana de idade de 28 anos. As áreas corporais mais comumente afetadas foram as coxas (70%), seguidas pelas mãos (40%). Cerca de 20% dos casos sofreram lesões faciais, incluindo lesões oculares. Informações sobre a área total de superfície queimada (TBSA) foram fornecidas para a maioria dos casos (80%), com TBSA mediano de 4% (IQR: 2–6%). O enxerto de pele foi realizado em 30% dos pacientes, incluindo aqueles que necessitaram de enxerto e excisão de pele, além de amputação de dedo, remoções de corpo estranho, e pequenos procedimentos cirúrgicos. A maioria dos casos (80%) teve alta sem complicações adicionais, enquanto para os demais, as complicações incluíram amputação, dor nas costas, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), dor e cicatrizes, cicatrizes, fotofobia, complicações oculares, dentais e neurológicas, bem como encaminhamento para o centro de queimados.

Os participantes que completaram os módulos de pré-diabetes e cigarro eletrônico da pesquisa do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamentais (2016–2018) foram incluídos neste estudo. As informações sobre o uso de cigarro eletrônico foram coletadas perguntando: Você já usou um cigarro eletrônico ou outro produto eletrônico “vaping”, mesmo que apenas uma vez, em toda a sua vida? Definimos usuários únicos de cigarro eletrônico como usuários atuais de cigarro eletrônico que nunca são usuários de cigarros combustíveis, e usuários duplos foram definidos como usuários atuais de cigarros eletrônicos e de cigarros combustíveis. Os participantes com pré-diabetes foram identificados pela pergunta: Já foi informado por um médico ou outro profissional de saúde que você tem pré-diabetes ou diabetes limítrofe? A regressão logística multivariada foi usada para determinar a associação entre o uso de cigarro eletrônico e pré-diabetes. Entre os 600.046 entrevistados, 28,6% dos entrevistados tinham menos de 35 anos. A prevalência de pré-diabetes entre os usuários atuais de cigarro eletrônico, únicos e usuários duplos foi de 9,0% (95% CI = 8,6, 9,4), 5,9% (95% CI = 5,3, 6,5) e 10,2% (95% IC=9,8, 10,7), respectivamente. No modelo totalmente ajustado, os ORs para pré-diabetes foram 1,22 (95% CI = 1,10, 1,37) para usuários atuais de cigarro eletrônico e 1,12 (95% CI=1,05, 1,19) para ex-usuários de cigarro eletrônico em comparação com aqueles que nunca usaram cigarro eletrônico. Os ORs para pré-diabetes foram 1,54 (IC 95% = 1,17, 2,04) para usuários únicos de cigarro eletrônico e 1,14 (IC 95% = 0,97, 1,34) para usuários duplos. O pré-diabetes tem sido uma grande preocupação para os pesquisadores e profissionais de saúde pública devido à sua crescente prevalência. O relatório de estatísticas nacionais de diabetes do Centers for Disease Control apresentou dados impressionantes de que 1 em cada 3 adultos dos EUA tem pré-diabetes. No entanto, o pré-diabetes é reversível com o controle do estilo de vida. Este estudo faz uma recomendação convincente para direcionar a redução do uso de cigarros eletrônicos e a educação de jovens adultos como uma estratégia terapêutica de gestão do estilo de vida para a redução do risco de diabetes. Neste representante nacional de adultos dos EUA, este estudo relatou a prevalência de pré-diabetes e encontrou uma associação positiva entre o uso anterior e atual de cigarro eletrônico e as chances de pré-diabetes. Essas descobertas podem orientar pesquisadores, profissionais de saúde e reguladores sobre o risco de pré-diabetes entre

usuários de cigarros eletrônicos, principalmente entre adultos jovens. Estudos futuros são necessários para explorar os efeitos de longo prazo dos cigarros eletrônicos na saúde em estudos prospectivos<sup>35</sup>.

Inscrevemos prospectivamente pacientes com EVALI de dois sistemas de saúde. Avaliamos os resultados 1 ano após o início do EVALI usando instrumentos validados que medem função cognitiva, depressão, ansiedade, estresse pós-traumático, incapacidade respiratória, infecção por doença de coronavírus (COVID-19), função pulmonar e comportamentos de vaporização. Usamos regressão multivariada para identificar fatores de risco de comportamentos vaping pós-EVALI e para identificar se a admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) estava associada a sintomas cognitivos, respiratórios ou de humor. Setenta e três pacientes completaram 12 meses de acompanhamento. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (66,7%), jovem (idade média de  $31 \pm 11$  anos) e branca (85%) e não precisou de internação em UTI (59%). Aos 12 meses, 39% (25 de 64) apresentavam comprometimento cognitivo, enquanto 48% (30 de 62) relataram limitações respiratórias. Os transtornos do humor eram comuns, com 59% (38 de 64) relatando ansiedade e/ou depressão e 62% (39 de 63) com estresse pós-traumático. Quatro (6,4%) de 64 relataram histórico de infecção por COVID-19. Apesar da história do EVALI, muitas pessoas continuaram a vaporizar. Apenas 38% (24 de 64) relataram parar de fumar e fumar. A idade mais jovem foi associada ao comportamento vaping reduzido após EVALI (odds ratio, 0,93; P = 0,02). A internação na UTI não foi associada a comprometimento cognitivo, dispneia ou sintomas de humor. Os pacientes com EVALI, apesar de jovens, geralmente apresentam incapacidade respiratória significativa a longo prazo; comprometimento cognitivo; sintomas de depressão, ansiedade, estresse pós-traumático; e vaping persistente<sup>36</sup>.

Conduzimos um estudo de três braços de centro único comparando cigarros combustíveis com cigarros eletrônicos JUUL com a tecnologia antiga e nova. Recrutamos 32 participantes que eram fumantes ativos ( $n = 15$ ) ou vapers ( $n = 17$ ) e realizamos um total de 39 medições antes e 5, 15 e 30 minutos depois que os participantes fumaram um cigarro combustível ou vaporizaram um cigarro

eletrônico JUUL com a nova ou velha tecnologia. As medidas incluíram pressão arterial periférica e central e parâmetros de rigidez arterial, incluindo velocidade de onda de pulso e aumento do índice. A pressão arterial sistólica periférica, a pressão arterial central e a pulsação periférica aumentaram significativamente em todos os três grupos (cada  $p<0,05$ ). As alterações da frequência cardíaca (FC) duraram significativamente mais do que as alterações da pressão arterial. O índice de aumento e a velocidade da onda de pulso aumentaram em todos os três grupos, e uma análise multivariada de variância mostrou que os aumentos foram independentes de pressão arterial sistólica, sexo, idade, aparelho e FC. Alterações adversas comparáveis para pressão arterial, frequência cardíaca e parâmetros de rigidez arterial foram mostradas entre fumar um cigarro com filtro e usar JUUL. Em nossa interpretação, essas e principalmente as alterações da rigidez arterial podem estar associadas ao aumento do risco cardiovascular. No entanto, ainda é necessária uma avaliação de acompanhamento de longo prazo do uso de JUUL e uma comparação direta com os cigarros eletrônicos convencionais<sup>37</sup>.

Estudos anteriores não estabeleceram claramente o risco de doença cardiovascular (DCV) entre os fumantes que mudam para o uso exclusivo de sistemas eletrônicos de administração de nicotina (ENDS). Comparamos a incidência de doenças cardiovasculares em usuários de tabaco combustível, aqueles que fizeram a transição para o uso de ENDS e aqueles que pararam de fumar com os que nunca fumaram. Este estudo de coorte prospectivo analisa cinco ondas de dados do Estudo de Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde (PATH), Onda 1 (2013–2014) até Onda 5 (2018–2019). A incidência de doença cardiovascular (DCV) foi capturada em três intervalos (ondas 1 a 3, ondas 2 a 4 e ondas 3 a 5). Os participantes eram adultos (40 anos ou mais) sem histórico de DCV nas duas primeiras ondas de qualquer intervalo. Mudança no status de uso de tabaco, de uso exclusivo nos últimos 30 dias de qualquer produto de tabaco combustível para uso exclusivo de ENDS nos últimos 30 dias, uso duplo de ENDS nos últimos 30 dias e tabaco combustível, ou nenhum uso de qualquer tabaco nos últimos 30 dias, entre as duas primeiras ondas de um intervalo foram usadas para prever o início de DCV entre a segunda e a terceira ondas no intervalo. A incidência de DCV foi definida como um novo autorrelato de ter sido

informado por um profissional de saúde que tinha insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio. As análises de equação de estimativa generalizada (GEE) combinaram 10.548 observações em intervalos de 7.820 entrevistados elegíveis. No geral, houve 191 observações de DCV entre 10.548 observações totais (1,7%, erro padrão (EP) = 0,2), com 40 entre 3.014 nunca usuários de tabaco (1,5%, SE = 0,3). Em modelos multivariáveis, a incidência de DCV não foi significativamente diferente para nenhum grupo de usuários de tabaco em comparação com os que nunca fumaram. Houve 126 observações de DCV entre 6.263 usuários contínuos exclusivos de tabaco combustível (razão de chances ajustada [AOR] = 1,44; intervalo de confiança (IC) de 95%. Em conclusão, não encontramos evidências que sugerissem que a transição para o uso exclusivo de ENDS altera as chances de incidência de DCV após um ano, embora esta análise tenha sido baseada em um tamanho de amostra limitado e um intervalo de acompanhamento relativamente curto. usuários, a incidência de DCV não parece mudar significativamente. É possível que ondas adicionais de dados do PATH Study, combinadas com informações de outras grandes coortes longitudinais com rastreamento cuidadoso dos padrões de uso de ENDS, possam ajudar a esclarecer ainda mais essa relação<sup>38</sup>.

Foi realizada uma revisão retrospectiva de 12 casos de EVALI internados no Bristol Meyers Squibb Children's Hospital entre fevereiro de 2020 e junho de 2020. A idade dos pacientes variou de 14 a 19 anos. Eram seis machos e seis fêmeas. Três pacientes tinham histórico de ansiedade, depressão ou outro transtorno psiquiátrico/de saúde mental, 9 apresentavam perfil de coagulação prolongado (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e/ou Razão Normalizada Internacional) e 11 apresentavam marcadores inflamatórios elevados. Oito necessitaram de suporte respiratório. Todos os 12 foram negativos para SARS - CoV - 2 PCR. Quatro foram testados para anticorpos IgG e foram negativos. Como esses casos foram admitidos descartando a infecção por COVID, o tratamento inicial incluiu hidroxicloroquina. Os esteroides foram iniciados somente após SARS - CoV - 2 PCR ter se mostrado negativo. O tetraidrocannabinol urinário foi positivo em todos os casos. Os achados de radiografia e tomografia computadorizada de tórax mostraram opacidades em

vidro fosco. As características clínicas e radiológicas são semelhantes nas infecções por EVALI e SARS - CoV - 2. Os marcadores inflamatórios estão elevados em ambas as condições. É importante um histórico detalhado de uso social e de substâncias em pacientes que apresentam doença semelhante à pneumonia por COVID “típica”. A EVALI deve ser decidida precocemente para iniciar o tratamento adequado. Dada a pandemia em curso, os pediatras e outros profissionais de saúde precisam estar cientes de outras condições que podem se disfarçar de SARS - CoV – 2<sup>39</sup>.

Determinar se existe uma associação entre o uso de cigarro eletrônico e deficiência visual na população adulta dos Estados Unidos. Transversal. Neste estudo de levantamento populacional, revisamos 1.173.646 adultos ≥18 anos de idade de todos os 50 Estados Unidos e 3 territórios dos EUA com respostas autorrelatadas ao Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamentais (BRFSS) 2016-2018 do Centro de Controle e Prevenção de Doenças. pesquisa telefônica anual. Analisamos o uso de cigarro eletrônico (atual, anterior ou nunca), conforme avaliado pelas perguntas: “Você já usou um cigarro eletrônico ou outro produto eletrônico vaping, mesmo que apenas uma vez, em toda a sua vida?” e “Agora você usa cigarros eletrônicos ou outros produtos eletrônicos vaping todos os dias, alguns dias ou não usa?” O desfecho primário foi a deficiência visual, definida como um resultado binário “sim” ou “não” para a pergunta: “Você é cego ou tem sérias dificuldades para enxergar, mesmo usando óculos?” Depois de excluir os dados ausentes, havia 1.173.646 participantes. A razão de chances ajustada de deficiência visual em usuários atuais de cigarro eletrônico em comparação com nunca usuários de cigarro eletrônico foi de 1,34 (intervalo de confiança [IC] de 95% 1,20-1,48) e em ex-usuários de cigarro eletrônico foi de 1,14 (IC de 95% 1,06- 1,22). No subgrupo de 662.033 nunca usuários de cigarros tradicionais (pesado de 59,6% da população do estudo), o odds ratio ajustado de deficiência visual em usuários atuais de cigarros eletrônicos em comparação com nunca usuários de cigarros eletrônicos foi de 1,96 (95% CI 1,48-2,61) e em ex-usuários de cigarros eletrônicos foi de 1,02 (95% CI 0,89-1,18). Atual em comparação com nunca o uso de cigarro eletrônico foi associado a uma maior chance de deficiência visual na população BRFSS 2016-2018, independentemente do uso tradicional de cigarro<sup>40</sup>.

Realizamos um estudo transversal retrospectivo usando o banco de dados NHANES de 2015 a 2018. Avaliamos história de câncer (MCQ220), tipo de câncer (MCQ230a) e tabagismo (cigarro eletrônico: SMQ900 ou SMQ905 e tabagismo tradicional: SMQ020) usando questionários. Realizamos modelos de regressão logística multivariada para encontrar a associação do uso de cigarro eletrônico, tabagismo tradicional e não tabagismo com câncer após o ajuste para variáveis de confusão. Um total de 154.856 participantes foram incluídos, dos quais 5% eram usuários de cigarros eletrônicos, 31,4% eram fumantes tradicionais e 63,6% eram não fumantes. Há uma maior prevalência de uso de cigarro eletrônico entre os participantes mais jovens, do sexo feminino (49 vs. 38) em comparação com os fumantes tradicionais ( $P < 0,0001$ ). Os usuários de cigarro eletrônico têm menor prevalência de câncer em comparação com o tabagismo tradicional (2,3% vs. 16,8%;  $P < 0,0001$ ), mas foram diagnosticados com câncer em uma idade mais jovem. Entre os subtipos de câncer, câncer cervical (22 vs. 2,6), leucemia (8,5 vs. 1,1), câncer de pele (não melanoma) (15,6 vs. 12,3), pele (outros) (28 vs. 10) e tireoide (10,6 vs. 2,4) tiveram maior prevalência de uso de cigarro eletrônico em comparação com fumantes tradicionais ( $P < 0,0001$ ). Nossa análise de regressão mostrou que usuários de cigarro eletrônico têm risco 2,2 vezes maior de ter câncer em comparação com não fumantes (odds ratio (OR): 2,2; intervalo de confiança de 95% (IC): 2,2 - 2,3;  $P < 0,0001$ ). Da mesma forma, fumantes tradicionais têm chances 1,96 maiores de ter câncer em comparação com não fumantes (OR: 1,96; IC 95%: 1,96 - 1,97;  $P < 0,0001$ ). Nosso estudo descobriu que os usuários de cigarros eletrônicos tinham uma idade precoce de início do câncer, bem como maiores chances de ter câncer em comparação com os não fumantes. As mulheres tiveram maior prevalência de uso de cigarro eletrônico e os cânceres cervical, de tireoide e de pele foram mais prevalentes entre os usuários de cigarro eletrônico. Mais estudos prospectivos devem ser planejados para mitigar o risco. O efeito a longo prazo do cigarro eletrônico ainda não é conhecido, uma vez que são relativamente novos em comparação com o cigarro tradicional. Além disso, devido à maior prevalência de certos tipos de câncer no uso de cigarros eletrônicos e às consequências desconhecidas do uso de cigarros eletrônicos, são necessárias mais diretrizes sobre o uso de cigarros eletrônicos e sua

associação com o câncer. O cigarro eletrônico não deve ser considerado uma alternativa segura ao tabagismo duplo ou tradicional sem evidências clínicas mais fortes sobre sua segurança<sup>41</sup>.

Analisamos dados de pesquisas transversais nacionais: Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia VI (2013-2015), VII (2016-2018) e VIII (2019). A análise de regressão logística foi realizada para avaliar a associação entre o uso de CE e CRS ou AR. De um total de 38.413 participantes, 6,4% eram ex-usuários de CE e 2,5% eram usuários atuais de CE. Ex-usuários de EC e EC atuais mostraram um OR significativamente aumentado para CRS ou AR em comparação com nunca usuários de EC. Na análise de subgrupo, o grupo "CC atual (cigarro convencional) - CE atual" e o grupo "CC atual-CE formal" tiveram um OR significativamente maior para SRC ou AR do que o grupo "CC atual-nunca CE". Além disso, ex-fumantes de CC que atualmente usam CEs apresentaram OR significativamente maior para AR do que ex-fumantes de CC sem uso de CE. O uso de CE está significativamente associado a uma alta prevalência de SRC e RA na população adulta. Esses resultados indicam que o uso de CE pode aumentar o risco de doença das vias aéreas superiores<sup>42</sup>.

Realizamos uma revisão retrospectiva dos registros de pacientes com lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produtos vaping que receberam suporte extracorpóreo à vida. Os dados padronizados foram coletados por contato direto com centros de suporte extracorpóreo à vida. Dados relativos à apresentação, manejo ventilatório, detalhes do suporte extracorpóreo à vida e desfecho foram analisados. Esta foi uma série de casos multi-institucional e internacional com pacientes de 10 instituições diferentes em três países diferentes. Foram incluídos pacientes que preencheram os critérios para lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping confirmado (com base em critérios diagnósticos relatados anteriormente) e foram colocados em suporte de vida extracorpóreo. Os pacientes foram identificados por meio de revisão de literatura e contato direto com centros de suporte extracorpóreo à vida. Os dados foram coletados para 14 pacientes com idades entre 16 e 45 anos. Todos confirmaram o uso de vape dentro de 3 meses após a apresentação. A nicotina foi o produto vaping mais comumente usado. Todos

os pacientes apresentavam sintomas respiratórios e evidência radiográfica de opacidades pulmonares bilaterais. Antibióticos IV e corticosteróides foram universalmente iniciados. Os pacientes foram intubados por 1,9 dias (intervalo, 0-6) antes do início do suporte de vida extracorpóreo. Má oxigenação e ventilação foram as indicações mais comuns para suporte de vida extracorpóreo. Cinco pacientes apresentaram evidência de disfunção ventricular ao ecocardiograma. Treze pacientes (93%) foram colocados em suporte de vida extracorpóreo venovenoso e um paciente necessitou de várias rodadas de suporte de vida extracorpóreo. A duração total do suporte extracorpóreo à vida variou de 2 a 37 dias. Treze pacientes sobreviveram à alta hospitalar; um paciente morreu de choque séptico. A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping pode causar insuficiência respiratória refratária e hipoxemia. Esses dados sugerem que o suporte de vida extracorpóreo venovenoso pode ser uma opção de tratamento eficaz para insuficiência respiratória profunda e refratária secundária a lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping<sup>43</sup>.

Embora o vaping seja geralmente considerado como levando a uma menor exposição a substâncias tóxicas conhecidas do que o fumo combustível, ainda há muitas incógnitas sobre o vaping de substâncias, e não é isento de riscos. O EVALI foi detectado no Canadá entre setembro de 2019 e dezembro de 2020; no entanto, foi em uma taxa muito menor e possivelmente por meio de um mecanismo diferente do EVALI nos EUA. Ao contrário dos EUA, onde o acetato de vitamina E foi identificado como um novo adulterante em produtos contendo cannabis obtidos de fontes informais, não foi identificado em quantidades suficientes em nenhum produto testado relacionado a casos de EVALI no Canadá. Embora os produtos de nicotina tenham sido usados pela maioria dos pacientes com EVALI e detectados em várias amostras de produtos, uma relação causal não pode ser assumida neste momento. Nenhum agente causador único responsável por EVALI pôde ser identificado. Como a prevalência do uso de produtos vaping contendo nicotina e cannabis aumenta no Canadá, especialmente entre os jovens que nunca fumaram anteriormente, pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer como a mudança nos padrões de uso de produtos vaping, incluindo a frequência e a intensidade do

uso, pode contribuir para danos agudos e crônicos, incluindo EVALI, dependência de nicotina ou cannabis e tendências futuras de tabagismo. Além disso, a educação continuada até o ensino fundamental de cuidados médicos, médicos do departamento de emergência e outros prestadores de cuidados de saúde primários ou ambulatórios (por exemplo, enfermeiros) é importante para manter a consciência de EVALI como um diagnóstico potencial. Os fatores que influenciam o EVALI no Canadá são provavelmente complexos e multifatoriais. Embora faltem evidências nessa área, é importante investigar os efeitos à saúde de curto e longo prazo da vaporização da nicotina e da cannabis, incluindo a possível influência na suscetibilidade a doenças infecciosas. Manter a conscientização e a vigilância para a detecção e notificação de casos de EVALI pelos profissionais de saúde é importante para capturar uma imagem completa da EVALI no Canadá e caracterizar melhor os fatores que influenciam a EVALI<sup>44</sup>.

Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre o uso de cigarro eletrônico (CE) e o desenvolvimento de pneumonia aguda grave na população coreana usando um banco de dados nacional. Conduzimos uma análise retrospectiva usando a vinculação de dados entre a Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia (KNHANES) e o banco de dados de reivindicações administrativas do Serviço Nacional de Seguro de Saúde (NHIS). O endpoint primário deste estudo foi o desenvolvimento de pneumonia grave requerendo internação hospitalar de acordo com o uso de CE durante o período do estudo. Os desfechos secundários foram mortalidade intra-hospitalar, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), cuidados com o ventilador e dias de internação. A análise final incluiu 28.950 indivíduos, dos quais 578 (2,0%) eram usuários de CE. Os usuários de CE eram mais jovens e mais frequentemente do sexo masculino do que os não usuários de CE. As usuárias de CE apresentaram maior escolaridade e renda familiar e apresentaram menos comorbidades. Pneumonia grave foi observada em 37 dos 28.372 não usuários de CE (0,13%), mas não houve ocorrências de pneumonia grave em usuários de CE. A incidência de ocorrência de pneumonia não foi diferente entre os dois grupos ( $P = 1.000$ ). Como a lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaping (EVALI) provavelmente está incluída na pneumonia grave aguda que ocorre dentro de 3 meses após o uso de CE, considera-se que pode não haver

pacientes com EVALI na Coréia durante o período de investigação. Um estudo prospectivo de grande escala é necessário para avaliar a associação entre o uso de CE e lesão pulmonar aguda<sup>45</sup>.

Este estudo descreve respostas atitudinais e comportamentais ao EVALI entre usuários de cigarros eletrônicos adultos jovens. Em outubro e novembro de 2019, sete grupos focais foram realizados com jovens usuários de tabaco universitários de duas universidades públicas de quatro anos na Califórnia. Os grupos focais incluíram perguntas sobre conhecimento e reação às notícias da EVALI e como as notícias afetaram o uso do produto. Textos de usuários atuais de cigarros eletrônicos foram extraídos para desenvolver descrições fenomenológicas texturais e estruturais individuais do uso de cigarros eletrônicos para 38 indivíduos, que foram usadas para criar uma experiência composta de uso de cigarros eletrônicos à luz do EVALI. As experiências indicaram que os usuários de cigarros eletrônicos estavam cientes das informações sobre o EVALI e receberam informações de várias fontes. As informações foram filtradas quanto à legitimidade das reclamações de EVALI e causas de EVALI. Racionalizações de risco foram desenvolvidas para avaliar o dano potencial do uso contínuo de cigarros eletrônicos e forneceram raciocínio para respostas comportamentais ao EVALI. O dano emergente associado ao EVALI levou os usuários de cigarros eletrônicos a se envolverem em um processo cognitivo que resultou no emprego de uma série de rationalidades para justificar o uso continuado. A EVALI representa a experiência de evento adverso em larga escala mais grave e divulgada associada ao uso de cigarros eletrônicos. Apesar das informações existentes sobre os danos à saúde do uso de cigarros eletrônicos e recomendações para interromper o uso durante o surto de EVALI, os adultos jovens neste estudo justificaram o uso continuado por meio de processos cognitivos que vinculam informações sobre EVALI ao seu próprio comportamento. No entanto, outros impactos adversos à saúde associados à absorção e uso de cigarros eletrônicos (por exemplo, envenenamento, danos no desenvolvimento do cérebro do adolescente e danos relacionados à dependência e exposição prolongada à nicotina) também requerem mais estudos no contexto da filtragem de informações e rationalizações de risco para desenvolver futuras intervenções e mensagens de saúde pública. À medida que

surgem esforços para monitorar e abordar futuros eventos adversos relacionados ao cigarro eletrônico e possíveis novos casos de EVALI, as campanhas de saúde pública para aumentar a conscientização podem se beneficiar da incorporação de rationalidades de risco situacional para minimizar danos potenciais e ser combinadas com maior acesso e conscientização sobre e- serviços de cessação do cigarro entre esta população crítica<sup>46</sup>.

Em agosto de 2019, a Divisão de Saúde Pública da Carolina do Norte (NCDPH) começou a investigar casos de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico (EVALI) como parte de uma resposta nacional. Descrevemos achados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de pacientes EVALI da Carolina do Norte. O NCDPH solicitou que os médicos relatassem casos de doença respiratória ou infiltrados pulmonares bilaterais ou opacidades em pacientes que relataram usar produtos de cigarro eletrônico ou vaping e não apresentavam infecção ou diagnósticos alternativos plausíveis. Revisamos registros médicos, entrevistamos pacientes e testamos produtos vaping em busca de substâncias. Durante 13 de agosto de 2019 a 18 de fevereiro de 2020, 78 casos de EVALI foram relatados na Carolina do Norte. A idade mediana dos casos foi de 24 anos (intervalo: 13–72 anos); 49 (63%) pacientes eram do sexo masculino. Os sintomas incluíram tosse (n = 70; 90%), falta de ar (n = 66; 85%) e sintomas gastrointestinais (n = 63; 81%). Setenta e cinco pacientes (96%) foram hospitalizados, 32 (41%) necessitaram de cuidados intensivos e 12 (16%) necessitaram de ventilação mecânica; nenhum morreu. Entre os 20 pacientes entrevistados, a maioria relatou uso de tetrahidrocannabinol (THC) (n = 16; 80%) ou produtos contendo nicotina (n = 14; 70%). Todos obtiveram produtos contendo THC de fontes informais, como familiares, amigos ou traficantes, já que o THC é ilegal na Carolina do Norte. Entre 82 produtos testados, 74 (90%) continham THC, ou canabinol; 54 (66%) continham acetato de vitamina E. Em conclusão, nossas descobertas apoiam as recomendações do CDC de que as pessoas não devem usar produtos de cigarro eletrônico ou vaping contendo THC, principalmente de fontes informais, como amigos, familiares ou revendedores pessoais. No entanto, fontes informais são prováveis na Carolina do Norte, uma vez que os produtos que contêm THC são ilegais no estado. O acetato de vitamina E não deve ser adicionado a produtos de cigarro eletrônico.

ou vaping. Além do EVALI, o uso de produtos contendo THC tem sido associado a uma ampla gama de efeitos à saúde, particularmente com uso frequente prolongado. A melhor maneira de evitar efeitos potencialmente nocivos é não usar produtos de cigarro eletrônico ou vaporizadores que contenham THC. As pessoas que se envolvem no uso contínuo de THC que leva a prejuízo ou sofrimento significativo devem procurar tratamento baseado em evidências de um profissional de saúde. O NCDPH está trabalhando para integrar o tratamento de uso de substâncias baseado em evidências aos sistemas de saúde e de saúde comportamental. Embora tenhamos identificado ansiedade e depressão em um subconjunto de pacientes EVALI da Carolina do Norte, não se sabe se eles estão relacionados ao uso de THC nessa população e como o tratamento de saúde comportamental afetaria o EVALI. Independentemente disso, políticas e sistemas baseados em evidências e mudanças ambientais podem ser importantes para mudanças comportamentais nessa população. Os produtos de cigarro eletrônico ou vaping nunca devem ser usados por jovens, adultos jovens ou mulheres grávidas. Além disso, os adultos que atualmente não usam produtos de tabaco não devem começar a usar produtos de cigarro eletrônico ou vaping. As terapias de reposição de nicotina aprovadas pela FDA, bem como o aconselhamento de saúde comportamental de um profissional de saúde, devem ser as intervenções de primeira linha para ajudar as pessoas a parar de fumar<sup>47</sup>.

Em 5 de setembro de 2019, com base nas observações iniciais de nosso laboratório, o NYSDOH anunciou uma atualização em sua investigação sobre doenças pulmonares associadas ao vaping e emitiu o primeiro aviso de saúde pública do país sobre VEA depois que altas concentrações de VEA foram encontradas nos dispositivos vaping recuperados de pacientes EVALI. Em menos de 2 anos desde então, analisamos 284 amostras de 83 casos de EVALI no estado de Nova York. Embora o número geral de casos de EVALI no estado de Nova York tenha diminuído bastante ao longo do tempo, observamos taxas notavelmente semelhantes de positividade de VEA e níveis de conteúdo de VEA em fluidos vaping associados a casos, como fizemos nos resultados iniciais que levaram ao alerta de saúde. Não se sabe se as amostras mais recentes contendo VEA, por exemplo, recebidas em junho de 2021, representam estoque remanescente de produtos ilícitos que estão aparecendo lentamente no mercado

negro ou se ainda há uso limitado de VEA como diluente. Neste estudo estendido, 132 (65%) dos fluidos vaping de cannabis recuperados de pacientes EVALI continham VEA, e para casos EVALI em que um ou mais produtos vaping de cannabis foram submetidos ao laboratório para análise, 84% do tempo pelo menos um Fluido contendo VEA estava entre as amostras recebidas. Esses resultados continuam a apoiar a hipótese inicial de que o VEA é causador da EVALI. Deve-se notar que apenas as amostras de fluido vaping recuperadas no momento do diagnóstico e hospitalização foram analisadas neste estudo. Embora isso possa fornecer um instantâneo da exposição química do paciente, os fluidos que foram causalmente relacionados ao início da condição podem não ter sido enviados ao laboratório para análise. Uma vez que os produtos vaping de cannabis associados ao caso seriam ilegais no momento do uso, pode ter havido um subenvio de produtos vaping de cannabis para análise pelos pacientes em favor de produtos de nicotina disponíveis comercialmente. Apesar dessas limitações potenciais, a associação de EVALI com o uso de produtos vaping de cannabis contendo VEA é forte. A evidência mais convincente para o papel do VEA no EVALI veio das análises de fluidos de lavagem broncoalveolar de pacientes com EVALI. O acetato de vitamina E foi identificado no fluido BAL obtido de 48 dos 51 pacientes (94%) de 16 estados, mas não no fluido obtido do grupo de comparação saudável. Como o VEA pode causar a condição de EVALI não está totalmente claro; no entanto, existem estudos mecanísticos que apresentam vários mecanismos plausíveis para a toxicidade do VEA no vaping. A temperaturas de 300 °C ou superiores, o VEA sofre pirólise e forma vários subprodutos tóxicos, incluindo ceteno e duroquinona. O ceteno seria altamente reativo com uma variedade de biomoléculas. O casal redox duroquinonedurohidroquinona foi observado nas emissões de vaping do acetato de vitamina E, que pode estar ligado ao estresse oxidativo agudo e lesões pulmonares. Embora não esteja claro se a inalação de VEA causa pneumonia lipoide, sabe-se que o VEA vaporizado é irritante para a mucosa pulmonar e brônquios e pode levar à hipóxia crônica. Um ou mais desses mecanismos podem levar à condição EVALI. Até o momento, as evidências mais fortes apontam para o VEA como causador da EVALI. Isso não exclui possíveis efeitos nocivos de outros componentes vaping, como aditivos e diluentes de substituição. Por exemplo, dadas as propriedades químicas do triglicerídeo de

ácido ricinoleico, dificilmente se poderia supor que o óleo de rícino seria um componente seguro no cenário de vaping, pois poderia causar pneumonia lipóide e/ou gerar intermediários reativos em alta temperatura. Suspeita-se que hidrocarbonetos aromáticos/voláteis e óleos compostos por MCT, terpenos e óleo mineral em fluidos de vaping de cannabis causem estresse oxidativo e respostas inflamatórias no pulmão. Estudos recentes em ratos de fitol, um dos terpenos identificados em aditivos comerciais neste estudo, mostraram toxicidade significativa no tecido respiratório, incluindo degeneração de tecido responsiva à dose e necrose em animais expostos que foram, em alguns casos, associados à mortalidade. Esses autores recomendaram que o fitol não seja usado como excipiente em produtos vaping, pois não foi estabelecida uma faixa de exposição segura para o composto. Também não há indicação de que o vaping de longo prazo, mesmo com níveis baixos de resíduos de pesticidas em fluidos vaping, não tenha impacto na saúde pulmonar. Embora a evidência de que o VEA seja causador da EVALI seja muito forte, um declínio no uso de VEA no mercado ilícito de óleo de cannabis dificilmente significa que os produtos vaping do mercado negro agora sejam seguros, já que alguns dos aditivos e diluentes de substituição também parecem provocar toxicidade pulmonar<sup>48</sup>.

Cigarro eletrônico (e-cigarro), ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso de produtos (EVALI) é uma nova doença não transmissível com causa desconhecida. O objetivo desta análise foi descrever a resposta do Departamento de Saúde de Minnesota (MDH) ao EVALI, incluindo desafios, sucessos e lições aprendidas. O MDH começou a investigar casos de EVALI em agosto de 2019 e rapidamente coordenou uma resposta em toda a agência. Essa resposta incluiu a ativação do sistema de comando de incidentes; organizar equipes multidisciplinares para realizar a investigação epidemiológica; testes laboratoriais de produtos de cigarro eletrônico ou vaping (EVPs) e amostras clínicas; e colaborar com parceiros para coletar informações e desenvolver recomendações. MDH enfrentou inúmeros desafios de investigação durante a resposta ao surto de EVALI, incluindo a necessidade de reunir informações sobre substâncias não regulamentadas e ilícitas e seu uso e coletar informações de menores e pessoas gravemente doentes. Os laboratoristas do MDH enfrentaram desafios metodológicos na caracterização de EVPs. Apesar desses

desafios, os epidemiologistas do MDH colaboraram com sucesso com o laboratório de saúde pública do MDH, autoridades policiais, parceiros com experiência clínica e toxicológica e parceiros locais e nacionais de saúde pública. As lições aprendidas incluíram garantir que a agência estadual de saúde pública tenha autoridade legal para conduzir investigações de surtos de doenças não transmissíveis e a necessidade de cultivar e usar parcerias internas e externas, especificamente com laboratórios que podem analisar amostras clínicas e substâncias desconhecidas. As lições aprendidas podem ser úteis para as agências de saúde pública que respondem a emergências de saúde pública semelhantes. Para melhorar a preparação para o próximo surto de EVALI ou outras doenças não transmissíveis, recomendamos construir e manter parcerias com parceiros internos e externos<sup>49</sup>.

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo de pacientes em um grande sistema hospitalar terciário em uma área urbana que apresentaram PSP de setembro de 2015 a fevereiro de 2019. Os pacientes com pneumotórax espontâneo primário foram identificados no banco de dados institucional da Society of Thoracic Surgeon (STS). Pacientes com pneumotórax de etiologia traumática, iatrogênica e secundária foram excluídos. Dados e resultados clínicos e demográficos basais incluindo intervenção(ões) necessária(s), duração da internação e recorrência foram avaliados. Foram identificados 71 pacientes com PSP. Dezessete (24%) tinham história de tabagismo inverificável. Dos restantes, 7 (13%) fumavam cigarros eletrônicos atualmente, 27 (50%) fumavam cigarros atualmente e 20 (37%) nunca fumaram. A média de idade foi de 33 anos; 80% masculino. Todos os vapers precisaram de toracostomia com tubo versus 74% dos fumantes atuais e 75% dos que nunca fumaram. Vaping foi associado com maior probabilidade de recorrência em comparação com nunca fumantes (OR 2,00, IC 95% 0,35,11,44). Os vapers tiveram o menor tempo médio de recorrência após a hospitalização inicial (10 dv 20 d fumantes de cigarros v 27 d nunca fumantes, P < 0,001). Vaping pode complicar os resultados do PSP. À medida que o uso de vaping aumenta, especialmente entre os adolescentes, é imperativo que a forma de uso do tabaco seja documentada e considerada ao cuidar de pacientes, especialmente aqueles com problemas pulmonares<sup>50</sup>.

Após sua introdução há uma década, os cigarros eletrônicos (e-cigarros) cresceram em popularidade. Dada a sua novidade, o conhecimento das consequências para a saúde do uso de cigarros eletrônicos permanece limitado. Estudos epidemiológicos não exploraram de forma abrangente as associações entre o uso de cigarros eletrônicos e a hipertensão, uma condição de saúde altamente prevalente e um dos principais contribuintes para a carga de doenças cardiovasculares. Neste estudo, associações transversais de tabagismo e uso de cigarro eletrônico (vaping) com hipertensão diagnosticada autorreferida foram avaliadas entre 19.147 entrevistados de 18 a 55 anos na Onda 3 (2015–2016) da Avaliação Populacional de Tabaco e Estudo de Saúde. As análises multivariadas primeiramente modelaram o tabagismo e o vaping como variáveis separadas de 2 categorias, depois como uma variável composta de 6 categorias, contabilizando o tabagismo anterior. Após o ajuste para possíveis fatores de confusão, vaping atual ( $OR = 1,31$ ; IC 95%: 1,05–1,63) e tabagismo atual ( $OR = 1,27$ ; IC 95%: 1,10–1,47) foram associados a maiores chances de hipertensão. Em análises que modelam tabagismo e vaping de forma composta, os entrevistados que fumavam e vaping simultaneamente tinham as maiores chances de hipertensão ( $OR = 1,77$ ; IC 95%: 1,32–2,39 [referente: nunca fumantes]). Esses resultados diferem um pouco dos estudos epidemiológicos anteriores de vaping e resultados respiratórios, que relatam consistentemente estimativas pontuais menores para vaping atual do que para tabagismo atual. Nossas descobertas reforçam a incerteza em torno das consequências do vaping para a saúde a longo prazo, além de destacar distinções importantes entre os resultados respiratórios e cardiovasculares ao considerar o potencial de redução de danos dos cigarros eletrônicos. Em resumo, esta análise transversal de adultos jovens e de meia-idade na Onda 3 do Estudo PATH encontrou uma associação positiva, embora fraca, entre vaping e autorrelato de hipertensão, de magnitude semelhante à do tabagismo e hipertensão. Nossas descobertas ressaltam a importância de pesquisas longitudinais mais rigorosas sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde, reforçando a incerteza em torno das ramificações de longo prazo do vaping. Além disso, os resultados sugerem que distinções importantes devem ser feitas entre desfechos respiratórios e

cardiovasculares ao considerar o potencial de redução de danos dos cigarros eletrônicos<sup>51</sup>.

O câncer é a segunda principal causa de morte nos Estados Unidos. Escolhas de estilo de vida, como abuso de substâncias, podem afetar a saúde e a qualidade de vida geral do sobrevivente. Usamos dados longitudinais da Wave 1-3 Population Assessment of Tobacco and Health para examinar as características sociodemográficas e os comportamentos de uso de substâncias (uso atual de cigarro, cigarro eletrônico, álcool e maconha) por status de diagnóstico de câncer. Um modelo de equação de estimativa generalizada foi usado para examinar os efeitos médios da população de fatores sociodemográficos sobre o uso de substâncias. Entre 1.527 participantes diagnosticados com câncer, 14,5% usaram cigarros, 3,8% usaram cigarros eletrônicos, 49,1% usaram álcool e 4,2% usaram maconha nos 30 dias anteriores na Onda 1. Enquanto a prevalência do uso de cigarro entre aqueles sem histórico de câncer diminuiu significativamente entre a Onda 1 (21,9%) e a Onda 3 (20,2%), aumentou significativamente entre os participantes diagnosticados com câncer de 14,5% para 16,0%. O uso de cigarros eletrônicos diminuiu para ambos os grupos, enquanto o uso de álcool e maconha aumentou. Os resultados mostraram que o uso de substâncias entre pessoas diagnosticadas com câncer variou significativamente por características sociodemográficas. Idade, sexo, etnia racial, educação, renda e região de residência foram significativamente associados ao uso de substâncias entre pacientes diagnosticados com câncer. No geral, o uso de substâncias é menor entre os participantes diagnosticados com câncer do que aqueles sem histórico de câncer. O uso de substâncias varia de acordo com as características sociodemográficas entre as pessoas diagnosticadas com câncer. Mais foco na prevenção do uso de substâncias entre pacientes diagnosticados com câncer pode ser benéfico em termos de melhoria do bem-estar geral dessa população<sup>52</sup>.

Em um estudo transversal de sessão única de usuários exclusivos de cigarros eletrônicos ( $N = 59$ ) e usuários duplos de cigarros eletrônicos e cigarros ( $N = 54$ ), os participantes preencheram questionários, incluindo o American Thoracic Society Questionnaire (ATSQ) e foram filmados vaporizando seu próprio

dispositivo no laboratório por 1 hora. Usando um método de regressão hierárquica, examinamos se as variáveis topográficas, o nível de concentração de nicotina usado em seu dispositivo de cigarro eletrônico no mês anterior, a dependência de cigarro eletrônico, a quantidade de uso de cigarro eletrônico no mês anterior e o status de fumante (qualquer fumante no último mês vs. nenhum) previu a gravidade da pontuação do ATSQ. Houve uma diferença média significativa na pontuação ATSQ em relação ao status de fumante, com maiores pontuações ATSQ para vapers que também fumavam cigarros (19,0, SD = 6,7) do que para vapers exclusivos (13,4, SD = 5,3). No modelo final, dos preditores de interesse, apenas o tabagismo previu pontuações ATSQ significativamente maiores (geral  $F = 2,51$ ,  $p = 0,006$ ;  $R^2 = 0,26$ ; tabagismo  $\beta = 0,39$ ,  $p < 0,0001$ ). Os resultados sugerem que as diferenças nos sintomas respiratórios entre os usuários duplos e exclusivos de cigarros eletrônicos parecem ser atribuídas ao fumo de cigarros combustíveis, em vez do uso mais intenso ou frequente de cigarros eletrônicos entre os grupos. Nesta comparação de usuários exclusivos de dispositivos vape de geração avançada ( $N = 59$ ) versus usuários duplos desses dispositivos e cigarros combustíveis ( $N = 54$ ), nos propusemos a determinar até que ponto o status de tabagismo e as variáveis de uso de cigarros eletrônicos preveem o autocuidado relataram gravidade dos sintomas respiratórios. Descobrimos que os usuários duplos apresentaram maior gravidade dos sintomas respiratórios (pontuações ATSQ) do que os vapers exclusivos. Apesar de examinar a topografia do vaping e outras variáveis, o status de fumante e a raça foram os únicos preditores significativos de sintomas respiratórios. Concluímos que o uso de cigarros combustíveis, e não a topografia individual do vaping, provavelmente é responsável pelas diferenças nos sintomas respiratórios entre usuários duplos e vapers exclusivos<sup>53</sup>.

Para examinar a associação do uso de cigarro eletrônico com condições respiratórias incidentes, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema, bronquite crônica e asma. Este estudo de coorte prospectivo usou dados da coorte nacionalmente representativa de adultos dos EUA do estudo Population Assessment of Tobacco and Health (PATH), incluindo onda 1 de 2013 a 2014, onda 2 de 2014 a 2015, onda 3 de 2015 a 2016 e onda 4 de 2016 a 2018. Indivíduos com 18 anos ou mais no início do estudo sem condições

respiratórias prevalentes foram incluídos nas análises. As análises foram realizadas de fevereiro a julho de 2020. O uso de cigarro eletrônico foi avaliado pelo status de uso atual autorrelatado (nunca, anterior ou atual) no início do estudo. Condições respiratórias incidentes, incluindo DPOC, enfisema, bronquite crônica e asma, bem como uma doença respiratória composta que abrange todas as 4 condições. Entre 21.618 entrevistados incluídos nas análises, 11.017 (491%) eram homens e 12.969 (65,2%) eram brancos não hispânicos. Um total de 14.213 entrevistados nunca foram usuários de cigarros eletrônicos, 5.076 entrevistados (11,6%) eram ex-usuários de cigarros eletrônicos e 2.329 entrevistados (5,2%) eram usuários atuais de cigarros eletrônicos. Ajustado para o uso de cigarros e outros produtos de tabaco combustível, características demográficas e condições crônicas de saúde, houve um risco aumentado de doença respiratória entre os usuários anteriores de cigarro eletrônico (taxa de taxa de incidência [IRR], 1,28; IC 95%, 1,09-1,50) e usuários atuais de cigarros eletrônicos (IRR, 1,31; IC 95%, 1,08-1,59). Entre os entrevistados com boa autoavaliação de saúde, o IRR para ex-usuários de cigarro eletrônico foi de 1,21 (IC 95%, 1,00-1,46) e o IRR para usuários atuais de cigarro eletrônico foi de 1,43 (IC 95%, 1,14-1,79). Para doenças respiratórias específicas entre usuários atuais de cigarros eletrônicos, a TIR foi de 1,33 (95% CI, 1,06-1,67) para bronquite crônica, 1,69 (95% CI, 1,15-2,49) para enfisema, 1,57 (95% CI, 1,15-2,13) para DPOC e 1,31 (95% CI, 1,01-1,71) para asma. Este estudo de coorte descobriu que o uso de cigarros eletrônicos estava associado a um risco aumentado de desenvolver doenças respiratórias independentemente do tabagismo. Essas descobertas adicionam evidências importantes sobre o perfil de risco de novos produtos de tabaco<sup>54</sup>.

Descrever as características clínicas, achados broncoscópicos, padrões de imagem e resultados da EVALI. Esta série de casos de 31 pacientes adultos diagnosticados com EVALI entre 24 de junho e 10 de dezembro de 2019, ocorreu em um centro médico acadêmico em Salt Lake City, Utah. Uso de cigarro eletrônico, também conhecido como vaping. Sintomas, achados laboratoriais, resultados broncoscópicos, padrões de imagem e resultados clínicos. Dados de 31 pacientes (idade mediana [faixa interquartil], 24 [21-31] anos) foram incluídos no estudo. Os pacientes eram principalmente homens (24 [77%]) e indivíduos

brancos (27 [87%]) que usam produtos de cigarro contendo tetrahidrocannabinol (THC) (29 [94%]). Os pacientes apresentaram sintomas respiratórios (30 [97%]), constitucionais (28 [90%]) e gastrointestinais (28 [90%]). Marcadores inflamatórios séricos estavam elevados em todos os pacientes. A broncoscopia foi realizada em 23 dos 28 pacientes internados (82%) e o lavado broncoalveolar (BAL) revelou a presença de macrófagos carregados de lipídios (LLMs) em 22 dos 24 casos (91%). As amostras de BAL testaram positivo para *Pneumocystis jirovecii* (3 pacientes [13%]), rinovírus (2 pacientes [8%]), metapneumovírus humano e *Aspergillus* (1 paciente cada [4%]); todos, exceto o metapneumovírus humano, foram considerados falso-positivos ou clinicamente inconsequentes. O padrão de tomografia computadorizada (TC) exclusivo ou dominante foi pneumonia em organização em 23 dos 26 casos (89%). Os pacientes receberam antibióticos (26 [84%]) e corticosteróides (24 [77%]), e todos sobreviveram; 20 pacientes (65%) observados no acompanhamento mostraram melhora acentuada, mas sintomas residuais (13 [65%]), opacidades radiográficas (8 [40%]) e testes de função pulmonar anormais (8 de 18 [44%]) eram comuns. EVALI é uma síndrome respiratória grave semelhante à gripe que imita pneumonia infecciosa. Neste estudo, os pacientes apresentaram uma constelação característica, mas inespecífica, de sintomas respiratórios, constitucionais e gastrointestinais, bem como marcadores inflamatórios séricos elevados. A imagem de TC tipicamente revelou um padrão de pneumonia em organização. A broncoscopia geralmente revelou LLMs, mas teve uma taxa inaceitavelmente alta de resultados que não eram indicativos de infecção verdadeira. Essas observações podem ajudar os médicos a reconhecer casos prototípicos de EVALI, fazer um diagnóstico clínico provisório sem testes invasivos e, em seguida, avaliar a resposta à abstinência de vaping com ou sem administração de corticosteroides. A maioria dos pacientes melhora com essas medidas; no entanto, sintomas residuais e anormalidades na imagem e na função pulmonar estão presentes em uma proporção significativa de pacientes no acompanhamento inicial. Trabalho adicional é necessário para determinar o prognóstico a longo prazo desta síndrome nova e potencialmente mortal<sup>55</sup>.

EVALI agora está sendo reconhecido como um perigo para a saúde pública. Os ENDS são dispositivos que contêm um solvente (glicerina vegetal,

propilenoglicol), agentes aromatizantes com ou sem nicotina. Estes podem ser modificados pelo usuário com a adição de THC, CBD ou outras substâncias, e então usados para gerar um aerossol que é inalado, ou “vapeado”. O acetato de vitamina E tem sido usado ilicitamente como diluente em cigarros eletrônicos de THC falsificados, que por meio de múltiplos mecanismos podem causar lesão pulmonar; e foi encontrado na investigação de amostras de LBA de pacientes com EVALI em 48 casos de 51 pacientes. No entanto, vários outros agentes podem desempenhar um papel, que ainda não foram elucidados. As manifestações clínicas incluem uma constelação de sintomas respiratórios, constitucionais e gastrointestinais, que progrediu para insuficiência respiratória grave com risco de vida, em uma população predominantemente jovem e saudável. Conforme demonstrado por nossa coorte, o padrão de lesão pode ser visto com apenas uma semana de exposição. Um usuário vape “típico” vaporiza a cada 5 minutos várias vezes ao dia, um padrão semelhante observado em nossos pacientes também. Os padrões radiológicos documentados em séries de casos mencionaram opacidades bilaterais em vidro fosco, e a maioria das séries de casos menciona um padrão de preservação subpleural, como observado também em nossa coorte. A histologia descrita, semelhante à nossa coorte, é consistente com um padrão de lesão pulmonar aguda e varia de pneumonia aguda, pneumonia lipóide, pneumonia eosinofílica, dano alveolar difuso, pneumonia em organização e fibrose leve. A citopatologia de nossos espécimes BAL revelou macrófagos carregados de lipídios positivos para manchas Oil Red, cuja relevância ainda não está clara - mas pode ser um marcador importante para EVALI. Assim, é necessário um maior grau de suspeição para lesão pulmonar relacionada à DNE, que deve ser correlacionada com a radiologia e, se possível, a broncoscopia, descartando outras causas infecciosas. A abstinência de vaping é a única maneira de garantir a melhora, no entanto, os corticosteróides no curto prazo podem ser úteis, embora não existam diretrizes claras sobre dosagem ou duração do tratamento. Em nossos pacientes acompanhados, houve resolução clínica e radiológica completa com um curso de duas semanas de corticosteróides - o que é semelhante à duração do tratamento sugerido para pneumonia eosinofílica aguda. Dado que ambas as entidades compartilham um fator desencadeante semelhante para a lesão pulmonar, um curso semelhante de tratamento com corticosteroides orais,

juntamente com a prevenção de vaping, pode ser sugerido para EVALI. Nossa série de casos é uma das primeiras a descrever a apresentação, avaliação e resultados de curto prazo de pacientes com EVALI internados no hospital com insuficiência respiratória. Estudos futuros avaliando resultados de longo prazo, juntamente com testes de função pulmonar, são necessários para determinar as consequências do vaping<sup>56</sup>.

Analisamos dados de entrevistados com idade  $\geq 18$  ( $n = 45.908$ ) que responderam a perguntas sobre o uso de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares na pesquisa do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamental (BRFSS) de 2016. Calculamos odds ratio (ORs) brutos e ORs ajustados por 15 fatores sociodemográficos e de comportamento de saúde: idade, sexo, raça/etnia, renda familiar anual, plano de saúde, médico pessoal, estado de saúde, índice de massa corporal, educação, estado civil, exercício, uso de álcool, tabagismo, mascar tabaco e condição metropolitana. Encontramos uma associação significativa entre o uso de cigarro eletrônico e doenças pulmonares, que foi significativamente modificada pelo uso de tabaco. Entre os que nunca fumaram, as chances ajustadas de relatar doença pulmonar foram 4,36 (IC 95%, 1,76-10,77) vezes maior entre os usuários diários de cigarros eletrônicos do que entre os que nunca fumaram. Entre os usuários atuais de tabaco, as chances ajustadas de relatar doença pulmonar foram 1,47 (IC 95%, 1,13-1,92) vezes maior entre os usuários diários de cigarros eletrônicos do que entre os que nunca usaram cigarros eletrônicos. Nosso estudo descobriu que o uso de cigarro eletrônico pode estar significativamente associado a doenças pulmonares. A associação mais forte entre usuários diários atuais de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares entre os entrevistados que nunca fumaram cigarros de tabaco sugere que os cigarros eletrônicos têm uma associação independente significativa com doenças pulmonares, independentemente do histórico de tabagismo. Concluímos que pessoas que nunca fumaram tabaco não devem começar a usar cigarros eletrônicos. Dados os resultados de nosso estudo, pesquisas futuras são necessárias para explorar uma possível relação causal entre o uso de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares. À medida que os cigarros eletrônicos se tornam mais populares, estudos observacionais longitudinais serão necessários para determinar a

fisiopatologia e os efeitos a longo prazo dos cigarros eletrônicos. Iniciativas de saúde pública devem ser lançadas para educar o público sobre os potenciais efeitos nocivos do uso de cigarros eletrônicos<sup>58</sup>.

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping (EVALI) recebeu atenção nacional como uma epidemia, resultando em casos de morbidade e mortalidade significativas. Nosso objetivo é apresentar os achados clínicos e de imagem em adolescentes com sintomas pulmonares por suspeita de EVALI. Radiografias de tórax e TCs de adolescentes (< 19 anos) com sintomas pulmonares agudos e história de vaping foram revisadas por dois radiologistas em consenso. A apresentação clínica e os dados laboratoriais foram derivados dos registros médicos eletrônicos, incluindo testes de função pulmonar (PFTs). Onze pacientes foram identificados (9 homens, média de 16,6 anos). A apresentação mais comum foi desconforto respiratório subagudo progressivo com dor abdominal. Todos, exceto um dos pacientes, testaram positivo para tetrahidrocannabinol. As características da radiografia de tórax foram notáveis pelo padrão intersticial de opacidades (91%) e anormalidades basilares (82%). As características da TC foram notáveis para opacidades em vidro fosco (89%), opacidades intersticiais (78%) e preservação subpleural (67%). Oito pacientes foram submetidos a PFTs. Seis tiveram medida da capacidade de difusão, que demonstrou difusão prejudicada em 3 (50%). Todos os pacientes receberam tratamento de suporte com oxigênio suplementar e corticosteroides. Adolescentes com suspeita de EVALI comumente apresentam desconforto respiratório subagudo com dor abdominal. Os achados de imagem incluem opacidades em vidro fosco, preservação subpleural e opacidades basilares, mais consistentes com pneumonia em organização ou pneumonite de hipersensibilidade. O reconhecimento dos achados de imagem comuns pode ter implicações significativas no manejo do paciente, especialmente se o diagnóstico não for clinicamente suspeito. Os efeitos da função pulmonar do vaping são consistentes com fluxo de ar levemente reduzido, que melhora nos testes de acompanhamento e capacidade de difusão reduzida, que, de forma preocupante, não melhora<sup>58</sup>.

Cigarros eletrônicos (E-Cigs) têm sido anunciados como uma alternativa mais segura ao fumo. No entanto, o uso de E-Cigs, como fumar, libera partículas de aerossol ultrapequenas, que podem estar associadas a doenças cardiovasculares. Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre o uso de E-Cigs e os desfechos de doenças cardiovasculares. O estudo envolveu dados autorrelatados de 16.855 participantes dos dados do National Health Interview Survey dos anos de 2014, 2016, 2017 e 2018. Resultados do relatório de análise de regressão logística Os usuários de E-Cigs tiveram maior chance de ter infarto do miocárdio (OR 4,09, IC 95% [1,29, 12,98], P<0,05) quando comparado a não usuários. Usuários duplos tiveram maiores chances de infarto do miocárdio (OR 5,44, 95% CI [2,90, 10,22], P <0,05), acidente vascular cerebral (OR 2,32, 95% CI [1,44, 3,74], P <0,05) e doença arterial coronariana (OR 2,27, IC 95% [1,37, 2,44], P<0,05) quando comparado a não usuários. O uso de E-Cigs, quando comparado com não usuários, está associado a maior risco de infarto do miocárdio. Da mesma forma, ex-usuários de tabaco e ex-usuários de tabaco, usuários atuais de cigarros eletrônicos têm risco aumentado de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronária. O maior risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronária foi observado em usuários duplos. Nosso estudo estabeleceu uma associação entre resultados negativos de saúde e uso de cigarro eletrônico e uso de tabaco. Permanece a necessidade de mais estudos de coorte longitudinais para estabelecer a relação de causalidade para os resultados cardiovasculares e o uso de cigarros eletrônicos<sup>59</sup>.

## Questão 2

---

**Quais as diferenças entre os possíveis riscos e impactos à saúde que o uso dos DEF pode representar para fumantes, não fumantes e ex-fumantes, bem como para crianças, adolescentes, adultos, idosos e para gestantes?**  
**Efeitos da nicotina e da fumaça na saúde em adolescentes** <sup>(14)</sup>

Os efeitos adversos mais identificados do uso do cigarro eletrônico (DEFs) em adolescentes podem ser encontrados no sistema cardiovascular, no sistema pulmonar, no sistema neurológico e na saúde bucal <sup>(14)</sup>.

### **Efeitos pulmonares<sup>(14)</sup>**

Descobriu-se que a vaporização causa aumento dos efeitos inflamatórios que podem levar a doenças pulmonares, como bronquiolite obliterante, pneumonite por hipersensibilidade, dificuldade respiratória aguda, pneumonite eosinofílica e pneumonia lipoide. A bronquiolite obliterante ocorre quando a inalação de certos produtos químicos, como o diacetil, que são encontrados nos E-líquidos. Ao inalar o aerossol de um E-cigarro, o aerossol no pulmão rompe a barreira endotelial da árvore brônquica, aumentando a concentração de citocinas inflamatórias, que quando repetido pode levar a lesão alveolar, aumento da resistência das vias aéreas e risco de síndrome do desconforto respiratório agudo. EVALI é o diagnóstico mais recente relacionado ao uso de E-cigarro e envolve dano alveolar. EVALI é um diagnóstico de exclusão com sintomas semelhantes aos experimentados com outras doenças respiratórias, como febre, tosse, falta de ar, dor de cabeça e fadiga<sup>(14)</sup>.

### **Efeitos cardiovasculares<sup>(14)</sup>**

Os efeitos da nicotina no sistema cardiovascular incluem aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, bem como aumento da carga de trabalho do miocárdio e utilização de oxigênio. O Vaping traz consequências semelhantes ao fumo tradicional, sendo que a nicotina por vaporização aumenta o estresse oxidativo, a inflamação tecidual, risco aumentado de eventos trombóticos devido à agregação plaquetária, e risco de doença arterial coronariana (particulado metal pesado)<sup>(14)</sup>.

### **Efeitos Neurológicos<sup>(14)</sup>**

Os efeitos neurológicos do uso do cigarro eletrônico incluem distúrbios do sono, dependência de nicotina, déficits de atenção, aumento do risco de distúrbios psiquiátricos e aumento do risco de comprometimento cognitivo mais tarde na vida. O cérebro do adolescente pode produzir mudanças de longo prazo devido à exposição à nicotina. Em um estudo de imagem cerebral demonstrou-se que a nicotina atua na liberação de uma variedade de neurotransmissores no cérebro favorecendo a dependência, e como o vício da nicotina pode começar alguns dias após a ingestão recorrente, muitos adolescentes descobriram-se viciados

na nicotina recebida através da vaporização e lutando com os sintomas de abstinência quando se trata de parar de fumar. Além disso, estudos têm mostrado uma relação entre nicotina e distúrbios do sono em adolescentes, incluindo dificuldade em adormecer e permanecer dormindo<sup>(14)</sup>.

### **Efeitos na saúde bucal<sup>(14)</sup>**

Do ponto de vista da saúde bucal, inalar aerossóis pode causar boca seca e diminuição da sensação gustativa. Os efeitos da vaporização também são semelhantes no epitélio da orofaringe ao dos pulmões. A inflamação e os danos constantes podem levar a ulcerações orais, mutações celulares e câncer oral<sup>(14)</sup>.

### **Outros efeitos nocivos<sup>(14)</sup>**

Incêndios e explosões não intencionais são resultados inesperados do uso de cigarros eletrônicos. Por causa da instabilidade da bateria, os dispositivos de cigarro eletrônico têm sido a causa de queimaduras e lesões por explosão. Ocorreram lesões na face, mãos e pernas, resultando em perda óssea e extensos reparos cirúrgicos. Crianças menores que não usam cigarro eletrônico estão sob risco de intoxicação por nicotina, exposição ao fumo passivo quando em uma casa ou outro espaço fechado com alguém que usa dispositivos e produtos de cigarro eletrônico<sup>(14)</sup>.

### **Efeitos na saúde do uso de cigarro eletrônico<sup>(15)</sup>**

Os potenciais efeitos adversos à saúde para os jovens que inalam o aerossol do cigarro eletrônico incluem aqueles relacionados à administração aguda de nicotina, aromatizantes, produtos químicos, outras partículas e efeitos adicionais, como: dependência à nicotina; efeitos de desenvolvimento no cérebro exposto à nicotina, que podem ter implicações para a cognição, atenção e humor; influência do cigarro eletrônico iniciando ou apoiando o uso de cigarros convencionais e o uso duplo de cigarros convencionais e cigarros eletrônicos; influência do cigarro eletrônico no uso subsequente de drogas ilícitas; efeitos do cigarro eletrônico na saúde psicossocial, particularmente entre jovens com uma ou mais comorbidades de saúde mental desordens; e explosão da bateria e overdose acidental de nicotina<sup>(15)</sup>.

Efeitos da inalação de aerossol pelo usuário de cigarro eletrônico (DEFs) podem determinar efeitos potenciais para a saúde, sendo um desafio estuda-los devido ao número de combinações possíveis de opções personalizáveis, incluindo energia da bateria, concentração de nicotina, E- líquidos e comportamentos de uso e topografia do *puff*, sopro, baforada ou tragada. A quantidade de nicotina, aromatizantes e outros constituintes do E-líquido nos cigarros eletrônicos disponíveis varia amplamente, e os constituintes aerossolizados fornecidos variam de acordo com o tipo e a voltagem do dispositivo de cigarro eletrônico usado. Estudos de produtos comerciais demonstraram que os e-líquidos podem conter de 0 miligramas/mililitro (mg/ml) a 36,6 mg/ml de nicotina; pode ser rotulado incorretamente; pode variar pela razão de propilenoglicol (PG) / glicerina vegetal (VG); e pode conter um ou mais dos vários milhares de aromatizantes disponíveis. Alguns líquidos destinados ao uso em cigarros eletrônicos contêm adulterantes não mencionados nas listas de ingredientes e, pelo menos em algumas condições do usuário, o processo de aerossolização, que envolve aquecimento, produz tóxicos adicionais que podem apresentar riscos à saúde<sup>(15)</sup>.

### Dose e efeitos da inalação de nicotina em aerossol<sup>(15)</sup>

O vício da nicotina por meio do uso de cigarros eletrônicos é uma preocupação primária de saúde pública devido ao crescimento exponencial do uso de cigarros eletrônicos entre os jovens. O potencial para o vício generalizado da nicotina entre os jovens é alto, assim como as consequências prejudiciais da nicotina no desenvolvimento fetal e no desenvolvimento do cérebro do adolescente. A nicotina, uma droga estimulante psicomotora, é o principal constituinte psicoativo e aditivo na fumaça de cigarros convencionais e um determinante importante na manutenção da dependência do fumo. Os líquidos eletrônicos normalmente contêm nicotina, embora em concentrações mais amplamente variáveis do que as encontradas nos cigarros convencionais. A concentração de nicotina líquida é apenas um fator que influencia a quantidade de nicotina em aerossol disponível para inalação; outros fatores incluem a potência do dispositivo que está sendo usado (por exemplo, tensão da bateria, resistência do aquecedor) e comportamento do usuário (por exemplo, duração do *puff*, intervalo inter *puff*). A interação desses fatores pode ajudar a explicar a variabilidade na concentração de nicotina no plasma quando adultos usam cigarros eletrônicos em condições

controladas, que podem ser maiores, menores, ou semelhantes aos obtidos por fumar cigarros convencionais<sup>(15)</sup>.

Em estudos onde uma variedade de produtos foram usados em condições laboratoriais semelhantes (ou seja, amostragem de sangue antes e imediatamente após um episódio de 10 inalações), houve grande variabilidade na distribuição de nicotina entre os dispositivos, com produtos "semelhantes aos de cigarros" que fornecem menos nicotina do que produtos "tanque" e produtos "cartomizadores" de bobina dupla de baixa resistência com a capacidade de fornecer menos ou mais nicotina do que um cigarro convencional, dependendo da concentração de nicotina líquida. Quando o tipo de dispositivo e a dose de líquido foram mantidos constantes em uma sessão controlada em um estudo, as concentrações de nicotina no plasma (neste caso em nanogramas [ng]/ml) variaram consideravelmente entre os participantes (0,8 a 8,5 ng/ml). Essa variação foi provavelmente atribuída à maneira como os usuários fumavam ao usar cigarros eletrônicos, ou à "topografia das tragadas" do usuário, que inclui o número de tragadas, o volume e a duração da ingestão, o intervalo entre as tragadas e a taxa de fluxo<sup>(15)</sup>.

Os dados disponíveis sugerem que a duração da tragada entre os fumantes adultos de cigarros que são novos usuários de cigarros eletrônicos são comparáveis às observadas com cigarros convencionais (pelo menos cerca de 2 segundos [seg]). No entanto, a duração da tragada durante o uso de cigarro eletrônico entre usuários experientes de cigarro eletrônico pode ser duas vezes mais longa (~ 4 segundos) do que a duração da tragada durante o uso do cigarro convencional. A duração da tragada está diretamente relacionada ao conteúdo de nicotina do aerossol do cigarro eletrônico (ou seja, o rendimento ou dose), sugerindo que os fumantes de cigarros convencionais que mudam para os cigarros eletrônicos podem aumentar a duração de suas tragadas ao usar o novo produto na tentativa de extrair mais nicotina. A pesquisa também sugere que os fumantes de cigarro podem aprender a alterar outros aspectos de seu comportamento de fumar ao usar um cigarro eletrônico.

Em relação aos fumantes de cigarros convencionais, os usuários experientes de cigarros eletrônicos apresentaram volumes de inalação significativamente maiores (101,4 ml vs. 51,3 ml) e taxas de fluxo de inalação significativamente menores (24,2 ml / seg. vs. 37,9 ml / seg). Em um estudo diferente, fumantes adultos de cigarros que nunca usaram cigarros eletrônicos, mas mudaram para cigarros eletrônicos, apresentaram durações de tragadas significativamente aumentadas e taxas de fluxo de tragadas diminuídas em 1 semana. Em outros lugares, fumantes de cigarros adultos que receberam um cigarro eletrônico pareceram mostrar uma capacidade aprimorada de extrair nicotina de seu dispositivo após 4 semanas de uso. Assim, os efeitos na saúde da nicotina em aerossol em usuários de cigarros eletrônicos podem depender de uma variedade de fatores, incluindo o líquido eletrônico usado, o comportamento do usuário e a experiência do usuário com o produto<sup>(15)</sup>.

### **Nicotina em aerossol e função cardiovascular**

Não foram realizados estudos de longo prazo sobre a segurança da exposição apenas à nicotina (por exemplo, como usar cigarros eletrônicos em vez de fumar cigarros convencionais) entre os jovens, e pouco se sabe sobre os efeitos cardiovasculares do uso de cigarros eletrônicos entre adultos. No entanto, quando os cigarros eletrônicos são acompanhados por um aumento mensurável na concentração plasmática de nicotina, isso aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial (PA) diastólica sobe.

Dada a escassez de dados de longo prazo sobre o impacto do tabagismo eletrônico em relação às doenças cardiovasculares, outros produtos de nicotina oferecem uma analogia útil, como o fato de substituir o consumo de cigarros convencionais por terapia de reposição de nicotina (NRT) e a redução do risco cardiovascular entre ex-fumantes sem consequências adversas significativas. Em outro lugar, foi examinado a relação entre o uso de rapé úmido do tipo sueco (ou "snus"), que contém altos níveis de nicotina e baixos níveis de TSNAs, e a incidência de infarto agudo do miocárdio entre homens com idade média de 35 anos que nunca fumou cigarros. Então, apesar das evidências que relacionam o uso de cigarros convencionais com doenças cardiovasculares, os componentes precisos da fumaça do cigarro responsáveis por essa relação e os mecanismos

pelos quais eles exercem seus efeitos ainda não foram totalmente explicados. Para os cigarros eletrônicos, os dados biológicos apoiam uma associação potencial com doenças cardiovasculares, e o uso de curto prazo desses produtos é acompanhado por um aumento mensurável nas concentrações plasmáticas de nicotina em adultos, bem como aumentos na frequência cardíaca e pressão arterial. Mas os dados limitados disponíveis sugerem que os efeitos cardiovasculares típicos exercidos pela nicotina também são exercidos pelos DEFs (E-cigarros) <sup>(15)</sup>.

### **Nicotina em aerossol e dependência <sup>(15)</sup>**

Embora se saiba muito sobre a autoadministração de nicotina e o desenvolvimento da dependência da nicotina entre adultos e jovens, não há o mesmo aprofundamento sobre a dependência da nicotina em jovens e adultos jovens como resultado do uso de DEFs ou cigarros eletrônicos. A dependência de nicotina ou transtorno do uso do tabaco é definida como uma adaptação neurobiológica à exposição repetida a drogas que se manifesta comportamentalmente por uso altamente controlado ou compulsivo; efeitos psicoativos, como tolerância, dependência física e efeito agradável; e comportamento reforçado com nicotina, incluindo incapacidade de parar, apesar dos efeitos prejudiciais, desejo de parar e repetidas tentativas de cessação. Em usuários dependentes de tabaco de cigarros convencionais, uma consequência previsível da abstinência de curto prazo (por exemplo, por mais de algumas horas) é o início dos sintomas de abstinência indicados por comportamentos autor relatados, sintomas cognitivos e fisiológicos e por sinais clínicos. Os sintomas de abstinência subjetivos são manifestados por distúrbios afetivos, incluindo irritabilidade e raiva, ansiedade e humor deprimido. Os sintomas comportamentais incluem inquietação, distúrbios do sono e aumento do apetite. Os distúrbios cognitivos geralmente se concentram na dificuldade de concentração. Os primeiros estudos de fumantes de cigarros convencionais usando cigarros eletrônicos relataram uma distribuição pobre de nicotina com pouco ou nenhum aumento nos níveis de nicotina no sangue após fumar <sup>(15)</sup>.

Estudos posteriores relataram que o efeito sobre os níveis de cotinina sérica entre novos usuários de cigarros eletrônicos pode ser semelhante ao gerado por

cigarros convencionais. Estudos que examinaram essa discrepância descobriram que os usuários de cigarros eletrônicos exigem inalações mais longas para fornecer doses equivalentes de nicotina e, em uma semana, os usuários de cigarros eletrônicos inexperientes ajustam seus padrões de inalação após a troca. Em usuários de cigarros eletrônicos mais experientes, os níveis de nicotina no sangue parecem ser influenciados pelos padrões de inalação, como a duração da inalação. O volume, a frequência e os níveis de nicotina no plasma variando de 2,50 a 13,4 ng/ml foram observados após 10 tragadas de um cigarro eletrônico. Foi usado 24 mg/ml de E-líquido com nicotina e observou-se níveis elevados de nicotina no sangue que foram alcançados muito rapidamente, igualando e até mesmo excedendo aqueles relatados em fumantes de cigarros convencionais. Estudo semelhante relatou que os cigarros eletrônicos podem fornecer níveis de nicotina que são comparáveis ou superiores aos cigarros convencionais. Também se relatou níveis de cotinina entre usuários experientes de cigarros eletrônicos semelhantes aos níveis geralmente observados em fumantes de cigarros convencionais<sup>(15)</sup>.

A capacidade dos cigarros eletrônicos de entregar quantidades comparáveis ou maiores de nicotina em comparação com os cigarros convencionais levanta preocupações sobre o uso de cigarros eletrônicos gerando dependência de nicotina entre os jovens. Os níveis sanguíneos de nicotina, ou cotinina, relatados em usuários de cigarros eletrônicos são susceptíveis de causar alterações fisiológicas nos receptores nicotínicos de acetilcolina no cérebro que sustentariam o vício em nicotina. Isso é particularmente preocupante para adolescentes e adultos jovens, visto que a exposição precoce à nicotina aumenta a gravidade da futura dependência à nicotina. Além disso, alguns adolescentes relataram sintomas de dependência de nicotina durante o uso de tabaco, pelo menos 1–3 dias por mês. A dependência à nicotina em adolescentes provavelmente ocorreria dentro de 1 ano após o início do tabagismo semanal ou diário, independentemente das variáveis sociodemográficas. É importante ressaltar que quando o início do tabagismo começou em uma idade mais jovem, a transição para o tabagismo semanal e diário foi mais rápida, indicando uma sensibilidade neurobiológica juvenil à nicotina. Descobriu-se ainda que os

sintomas de dependência da nicotina podem ser detectados entre os adolescentes antes de eles terem fumado 100 cigarros<sup>(15)</sup>.

Como existem poucas medidas validadas para avaliar a dependência do uso de cigarros eletrônicos, alguns pesquisadores adaptaram aquelas originalmente desenvolvidas para medir a dependência em fumantes de cigarros convencionais. Entre os adultos, as pontuações nessas medidas foram consistentemente mais baixas em usuários de cigarros eletrônicos do que em fumantes de cigarros convencionais. Ainda assim, as pontuações para dependência de cigarro eletrônico entre ex-fumantes foram positivamente associadas à concentração de nicotina no líquido do cigarro eletrônico e ao tipo de dispositivo usado. É difícil interpretar a pesquisa nesta área porque a medição da dependência do cigarro eletrônico entre os jovens não foi padronizada e há uma grande variação nas combinações de dispositivo / líquido eletrônico, que permitem a administração ajustável de nicotina entre os participantes do estudo. O risco de dependência dos cigarros eletrônicos tem o potencial de ser pelo menos equivalente ao dos cigarros convencionais, dados os níveis de dose de nicotina produzidos por esses produtos, particularmente entre usuários experientes que operam dispositivos de nova geração<sup>(15)</sup>.

### **Efeitos da nicotina em usuários jovens<sup>(15)</sup>**

A nicotina é a principal substância psicoativa em cigarros convencionais e, dado que o cérebro do adolescente em desenvolvimento é imaturo e vulnerável a insultos neurobiológicos, é importante entender como a nicotina fornecida pelo uso do cigarro eletrônico afeta o desenvolvimento do cérebro do adolescente e como as respostas à nicotina em adolescentes diferem daquelas observadas em adultos. Evidências sugerem que a nicotina pode influenciar negativamente o desenvolvimento cerebral do adolescente e do pré-natal. Por exemplo, há relatos de uma forte ligação entre a exposição precoce à nicotina (menores de 16 anos de idade), genes comuns relacionados à gravidade da dependência da nicotina e dependência da nicotina em adultos em três populações independentes de origens europeias<sup>(15)</sup>.

O cérebro passa por um desenvolvimento neurobiológico significativo durante a adolescência e a idade adulta jovem, que são períodos críticos de sensibilidade a insultos neurobiológicos (como a nicotina) e plasticidade induzida pela experiência. A plasticidade se refere ao entendimento atual de que o cérebro continua a mudar ao longo da vida, não apenas por causa do crescimento e desenvolvimento neural normal, mas também por causa das mudanças nas exposições neurobiológicas ambientais (como a nicotina), lesões, comportamentos, pensamentos e emoções. A nicotina tem danos e efeitos mais significativos e duráveis em cérebros de adolescentes em comparação com cérebros de adultos. Além de sua vulnerabilidade única ao uso de nicotina, e, portanto, a aceitação do fumo, adolescentes podem ser particularmente vulneráveis às consequências prejudiciais de exposição à nicotina, incluindo um aumento na procura de drogas, déficits de atenção e cognição e transtornos do humor. Associações fortes, temporais e dependentes da dose foram relatadas, e um mecanismo biológico plausível sugere que mudanças de longo prazo no sistema neural no sistema de recompensa ocorre como resultado do tabagismo no adolescente. Adolescentes fumantes de cigarros convencionais têm taxas desproporcionalmente altas de abuso de substância, e estudos longitudinais sugeriram que adolescentes precocemente fumando pode ser o ponto de partida ou "porta de entrada" para abuso de substâncias mais tarde na vida. Ambas as melhorias cognitivas e déficits cognitivos foram relatados após a exposição à nicotina em adultos humanos saudáveis, enquanto adolescentes ao fumarem tem prejuízo aos processos de cognição e atenção. Evidências consistentes de que tanto o uso do tabaco quanto a dependência de produtos do tabaco entre adolescentes de fato aumentaram o risco de transtornos de ansiedade. Outros estudos demonstraram que o início precoce do tabagismo está associado a um menor tempo para o início de um transtorno de ansiedade, e há uma associação positiva entre o tabagismo no adolescente, particularmente por meio de uma via da nicotina, e ansiedade em início da idade adulta<sup>(15)</sup>.

Dada a evidência existente de estudos em humanos e animais sobre o impacto prejudicial da exposição à nicotina no desenvolvimento do cérebro de adolescentes, o uso de cigarros eletrônicos por jovens deve ser evitado eativamente desencorajado. Tanto a pré-adolescência quanto a adolescência são

períodos de desenvolvimento associados ao aumento da vulnerabilidade ao vício da nicotina, e a exposição à nicotina durante esses períodos pode levar a mudanças duradouras na plasticidade comportamental e neuronal. Estudos revelam que, para a maioria dos usuários de tabaco, o uso inicial começa antes dos 18 anos de idade. Além disso, em alguns adolescentes, os sintomas de dependência da nicotina podem se desenvolver após a exposição a níveis muito baixos de nicotina - menos de 100 cigarros. Além disso, os modelos animais de exposição à nicotina na adolescência revelam alterações neurais e comportamentais consistentes com uma maior probabilidade de uso futuro de nicotina, aumento da ativação das vias de recompensa e, ao contrário dos animais adultos, diminuição dos efeitos aversivos. Com relação aos cigarros eletrônicos, os dados demonstram que o uso adolescente desses dispositivos está associado ao uso de tabaco, álcool e outras drogas. Por fim, estudos em animais e humanos sugerem uma relação bidirecional entre o tabagismo de cigarros convencionais e a exposição à nicotina na adolescência e fatores relacionados a transtornos disruptivos que prejudicam o desempenho acadêmico, bem como à depressão<sup>(15)</sup>.

### **Exposição materna à nicotina<sup>(15)</sup>**

#### **Resultados na saúde pré-natal e pós-natal<sup>(15)</sup>**

Exposição pré-natal à nicotina por meio do uso materno de cigarro durante a gravidez é uma das mais difundidas agressões perinatais no mundo. As taxas de tabagismo são ainda maiores entre as mulheres pobres, jovens ou menos educadas (25-30%), indicando que bebês nascidos de mães que são pobres têm exposição desproporcionalmente maior à nicotina. Os adultos que usam DEFs (cigarros eletrônicos) podem alcançar concentrações de nicotina no plasma semelhantes às encontradas entre fumantes de cigarros em quantidades equivalentes. Foi demonstrado que a nicotina atravessa a placenta e foi encontrada no tecido placentário desde 7 semanas de gestação embrionária, concentrações de nicotina são mais elevadas em fluidos fetais do que maternos, e receptores nicotínicos são amplamente distribuídos no cérebro embrionário humano a partir de 5 semanas de gestação, e sua maturidade normal é alterada pelo tabagismo materno durante gravidez<sup>(15)</sup>.

Os cigarros eletrônicos emitem muitos produtos químicos nocivos para o ar e que a exposição indireta à nicotina excede os padrões de nível de exposição para efeitos não cancerígenos à saúde. A exposição à nicotina no ar secundária O aerossol de E-cigarros foi observado, assim como concentrações de cotinina na saliva de não fumantes nas casas de usuários de cigarro eletrônico. Outro estudo descobriu que a exposição à fumaça do cigarro e a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico teve efeitos semelhantes nos níveis de cotinina sérica de não fumantes próximos. Assim, a exposição passiva à nicotina do cigarro eletrônico é tão grande quanto ou inferior a cigarros convencionais, mas a exposição à nicotina do tabagismo eletrônico não é desprezível, e é maior do que em ambientes de não fumantes. Esta evidência sugere a importância de evitar a exposição secundária de fumaça de cigarro eletrônico e fumo passivo durante a gravidez<sup>(15)</sup>.

Dos componentes da fumaça do tabaco, a nicotina é o tóxico mais importante em termos de interferir no desenvolvimento fetal e a dose de nicotina ofertada por E-cigarros pode ser tão alta ou mais alta que aquele entregue por cigarros convencionais. Portanto, concentrações plasmáticas de nicotina entregues durante o uso de cigarros eletrônicos têm o potencial de prejudicar o desenvolvimento do feto. Além disso, o número de nascimentos em mulheres adolescentes (15-19 anos de idade) pode ser elevado, e atualmente a taxa de uso de cigarro eletrônico entre adolescentes grávidas é desconhecida, mas os efeitos da nicotina e o potencial para danos causados por outros tóxicos de cigarros eletrônicos indicam que o uso de DEFs é um fator de risco fetal entre adolescentes grávidas<sup>(15)</sup>.

Os efeitos específicos da nicotina no desenvolvimento pré-natal e resultados pós-natais incluem síndrome de morte súbita infantil (SIDS) e pode incluir desenvolvimento alterado do corpo caloso, déficits em processamento auditivo e alterações no comportamento: apetite, atenção e cognição.

SIDS é a morte repentina e inexplicável de uma criança com menos de 1 ano de idade. O tabagismo materno e a exposição infantil ao fumo passivo foram causalmente associados à SID, com 20-29% das mortes de SID atribuível ao

tabagismo materno ou de cigarro convencional durante a gravidez. A exposição pré-natal aos cigarros e ao tabaco sem fumaça foram associados com risco aumentado de eventos de apnêia, que foram ligados ao aumento do risco de SID. Evidências de modelos animais apoiam a hipótese de que a exposição pré-natal à nicotina altera a função autonômica fetal e a excitação, o que poderia aumentar o risco de SID. Uma relação dose-resposta entre cotinina (o principal metabólito da nicotina) e padrões alterados de excitação foi demonstrado em bebês prematuros, e esta relação é sugestiva do papel da nicotina nos déficits de excitação que podem estar ligados à SID. A exposição pré-natal à nicotina também está associada à sinalização alterada da serotonina no tronco cerebral no modelo animal, levando a um reflexo cardíaco exagerado, resultando em bradicardia, hipotensão e apneia<sup>(15)</sup>.

Vários estudos humanos revelam alterações na estrutura do corpo caloso na prole após a exposição ao cigarro materno uso durante a gravidez. Em modelos animais, a exposição pré-natal à nicotina demonstrou resultar em alterações generalizadas na expressão do gene no cérebro de filhos adolescentes. Em particular, a expressão de uma série de genes envolvidos na mielinização - a formação da substância branca por meio da adição de mielina protetora das bainhas dos axônios - é alterada, e tais mudanças podem influenciar na estrutura e função da substância branca, e tanto hipermielinização quanto a hipomielinização tem sido associada a déficits cognitivos<sup>(15)</sup>.

Vários estudos em bebês investigaram a atividade fisiológica do cérebro em resposta a estímulos auditivos (a cóclea traduz o som em impulsos nervosos a serem enviados ao cérebro), a atividade neuroelétrica do nervo auditivo e a resposta coclear, com relatos de que a exposição pré-natal ao uso de cigarro (comparada com bebês não expostos) está associada a alterações na assimetria hemisférica e atividade cerebral reduzida relacionada ao processamento da fala em recém-nascidos saudáveis com pelo menos 2 dias de idade. Também, estudos adicionais investigaram os efeitos de uso materno de cigarro durante a gravidez na audição, por meio de respostas do tronco encefálico em recém-nascidos ( $\leq 2$  dias de idade) e bebês (6 meses de idade), encontrando maior resposta neuroelétrica estímulos ao som, um fenômeno que pode perturbar a

capacidade de uma criança para codificar informações auditivas, potencialmente levando a déficits no desenvolvimento da linguagem. Além disso, demonstraram relações dose-resposta entre processamento auditivo e níveis de cotinina maternos alterados<sup>(15)</sup>.

Associações foram demonstradas em humanos entre o uso de cigarro pela mãe durante a gravidez e risco para a criança de tabagismo/dependência de nicotina, abuso de drogas e obesidade. O uso de tabaco pelos pais é um dos muitos conhecidos fatores de risco para o início do tabagismo na prole, progressão ao uso intenso e dependência de nicotina. Uso do tabaco pelos pais influencia seus filhos por meio de ações sociais, ambientais, mecanismos cognitivos e genéticos. Como um subconjunto dessas influências, o uso de tabaco durante a gravidez foi estudado como um fator de risco independente e foi associado à prole em relação a suscetibilidade, iniciação, uso regular e dependência da nicotina. O tabagismo materno durante a gravidez tem um efeito teratológico com anormalidades decorrentes do efeito no ambiente uterino que interrompe sistemas neurais e dopaminérgicos que promovem a sensibilidade à dependência de nicotina<sup>(15)</sup>.

Exposição pré-natal à nicotina aumenta a preferência dos adolescentes para uma solução de sacarina contendo nicotina em comparação com sacarina sozinha, e isso resulta em autoadministração de nicotina durante a aquisição do hábito ou após a abstinência forçada. A exposição pré-natal à nicotina também aumenta a ingestão oral subsequente de álcool, e autoadministração intravenosa de cocaína e metanfetamina<sup>(15)</sup>.

Existem evidências de associações entre a exposição ao uso de cigarro materno durante a gravidez e transtornos de déficit de atenção (TDAH) na prole, incluindo resposta à dose relacionada entre o número de cigarros fumados por dia e sintomas. No entanto, semelhante aos efeitos sobre a dependência da nicotina e obesidade na prole, a possibilidade de fatores de confusão permanece. Evidências para associações com o uso de cigarro pela mãe durante a gravidez são talvez mais consistentes para distúrbios de conduta na prole do que para TDAH<sup>(15)</sup>.

Em contraste com os produtos de tabaco combustíveis, os DEFs (cigarros eletrônicos) não produzem emissões secundárias; o aerossol é produzido durante a ativação do dispositivo. Um pouco do aerossol é posteriormente exalado no meio ambiente onde não-usuários podem ser expostos por inalação, ingestão, ou contato dérmico. Os constituintes das emissões podem incluir nicotina, compostos de carbonil, VOCs, hidrocarbonetos poliaromáticos, TSNAs, metais pesados e glicóis. A concentração de aerossol de cigarro eletrônico em um determinado microambiente depende principalmente da força da fonte ou do número de cigarros eletrônicos usados, da taxa de emissão do aerossol para esse dispositivo, do design e líquidos usados, da combinação de produtos específicos, do número de *puffs* ou tragadas e da profundidade da inalação. A exposição passiva a cigarros eletrônicos causa um aumento na cotinina sérica que é semelhante à exposição passiva à fumaça do cigarro, sugerindo a necessidade de examinar o impacto da inalação passiva de nicotina em aerossol na função pulmonar de longo prazo. Além disso, há relatos de que a exposição indireta (meio ambiente e passiva) a nicotina e PG pode exceder os padrões de nível de exposição para efeitos não cancerígenos na saúde<sup>(15)</sup>.

### Efeitos reprodutivos

Os dados sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos nos sistemas reprodutivos e órgãos são muito escassos. A maioria da pesquisa usou um modelo animal, com esses estudos indicando claramente que o uso de e-cigarros pode perturbar o epitélio seminífero e a morfologia dos espermatozoides. Pode ainda exercer efeitos prejudiciais durante o processo de implantação e, principalmente durante a gravidez, pode levar a diversas patologias na descendência. É difícil explicar o efeito da vaporização na reprodução humana, mas os dados em modelos animais são alarmantes. E-cigarros são usados com frequência crescente por adolescentes, que são futuros pais em potencial. E-cigarros, mesmo quando livres de nicotina, incluem muitas substâncias nocivas (incluindo desreguladores endócrinos) que perturbam o equilíbrio hormonal de forma negativa, afetam a morfologia e a função dos órgãos reprodutivos. E-cigarros não podem ser considerados uma alternativa completamente saudável para fumar. Como acontece com o fumo, efeitos deletérios sobre o corpo humano e o sistema

reprodutivo com a vaporização são prováveis, a partir da evidência limitada até o momento. É importante notar que os sabores encontrados em E-líquidos são extremamente diversos e são frequentemente mais tóxicos do que a nicotina sozinha, o que também foi demonstrado em tecido animal. A popularidade crescente do tabagismo eletrônico, principalmente por adolescentes, significa que mais pesquisas envolvendo tecidos e órgãos humanos são necessárias, incluindo uma análise dos efeitos na saúde da mudança do tabagismo para a vaporização. É, de se notar, que a vaporização não pode ser usada para dissuadir os fumantes de usar a vaporização para parar de fumar. A evidência é mínima; no entanto, tal como é, apoia-se a vaporização como mais segura do que fumar, embora não seja isenta de danos<sup>(16)</sup>.

### **Usuários inexperientes e experientes de cigarros eletrônicos<sup>(17)</sup>**

Os cigarros eletrônicos fornecem níveis mais baixos de nicotina quando usado por fumantes inexperientes em comparação com os níveis administrados de cigarros de tabaco combustível. Estudos que incluem comparações diretas com cigarros combustíveis de tabaco mostram que, entre esses novos usuários, os níveis da nicotina plasmática são muito mais baixos com os E-cigarros em comparação com seus combustíveis normais cigarros de tabaco. Entretanto, em usuários experientes os cigarros eletrônicos podem fornecer nicotina no nível de um cigarro de tabaco combustível típico, e a maior parte da nicotina é retida sistemicamente em condições experimentais. Enquanto a variabilidade permanece entre produtos e usuários, estudos clínicos com os usuários experientes também indicam que os cigarros eletrônicos fornecem nicotina de uma forma que se assemelha ao perfil farmacocinético dos cigarros de tabaco combustível. Vários estudos relataram concentrações de nicotina no plasma após 10 a 15 baforadas ou uso de 60 a 90 minutos, que estavam na faixa de cigarros de tabaco combustível, especialmente após o uso de alta potência de e-cigarros de terceira geração ou E-líquidos com alta concentração de nicotina. A exposição à nicotina de e-cigarros é dependente, em parte, na experiência do usuário e do tipo de cigarro eletrônico, que por sua vez está associado ao poder usado, bem como à concentração de nicotina do E-líquido<sup>(17)</sup>.

Determinar se o uso de cigarro eletrônico está associado ao desenvolvimento de sintomas respiratórios em adultos jovens. Os dados são derivados das ondas do estudo PATH (Population Assessment of Tobacco and Health) 2 (2014-2015), 3 (2015-2016), 4 (2016-2018) e 5 (2018-2019). Adultos jovens com idade entre 18 e 24 anos no início do estudo, sem doença ou sintomas respiratórios prevalentes, foram incluídos nas análises. Modelos de regressão logística binária com uma equação de estimativa generalizada foram usados para estimar associações temporais e defasadas do uso de cigarro eletrônico durante as ondas 2-4, com desenvolvimento de sintomas respiratórios aproximadamente 12 meses depois nas ondas 3-5. A prevalência por onda de ex e do uso atual de cigarro eletrônico foi de 15,2% e 5,6%, respectivamente. O uso anterior de cigarro eletrônico foi associado a maiores chances de desenvolver qualquer sintoma respiratório (razão de chances ajustada [aOR], 1,20; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,04-1,39) e chiado no peito (aOR, 1,41; IC 95%, 1,08-1,83) em modelos ajustados multivariáveis. O uso atual de cigarro eletrônico foi associado a maiores chances de qualquer sintoma respiratório (aOR, 1,32; 95% CI, 1,06-1,65) e chiado no peito (aOR, 1,51; 95% CI, 1,06-2,14). As associações persistiram entre os participantes que nunca fumaram cigarros combustíveis. Nesta coorte nacionalmente representativa de adultos jovens, o uso anterior e atual de cigarro eletrônico foi associado a maiores chances de desenvolver sintomas respiratórios relacionados à sibilância, após contabilizar o tabagismo e o uso de outros produtos de tabaco combustível<sup>60</sup>.

Apesar da crescente popularidade dos cigarros eletrônicos (e-cigarettes) na última década, poucos estudos epidemiológicos examinaram a influência na saúde respiratória na idade adulta jovem. O objetivo deste estudo foi identificar fatores associados ao uso de cigarro eletrônico na idade adulta jovem na Suécia e examinar associações entre o uso de cigarro eletrônico e a função pulmonar, sintomas respiratórios e obesidade. Este estudo transversal incluiu 3.055 adultos jovens da Suécia e utilizou questionário e dados clínicos obtidos na idade de 22 a 25 anos. A prevalência de uso atual de cigarro eletrônico foi de 3,9% (n = 120). Poucos participantes relataram uso diário (0,4%) ou exclusivo (0,8%) de cigarros eletrônicos. Em um modelo de regressão logística multivariada ajustada, o uso de cigarro eletrônico foi significativamente associado ao sexo masculino (OR:3,2;

IC 95%:1,5–6,7) e tabagismo (OR:14,7; IC 95%:5,5–39,0 para tabagismo diário). A prevalência de tosse (15,0% vs. 8,5%) e produção de muco (22,3% vs. 14,8%) foi significativamente maior entre usuários de cigarro eletrônico em comparação com não usuários, enquanto nenhuma diferença na função pulmonar foi observada. Além disso, a prevalência de sobre peso/obesidade foi maior entre usuários de cigarro eletrônico em comparação com não usuários (36,7% vs. 22,3% com  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Em conclusão, fumantes de cigarros e homens usaram cigarro eletrônico com mais frequência em comparação com mulheres e não fumantes. Atenção deve ser dada aos sintomas respiratórios entre usuários de cigarro eletrônico, embora nossos resultados possam ser explicados pelo uso concomitante de cigarros convencionais, pois o grupo de usuários exclusivos de cigarro eletrônico era muito pequeno para permitir conclusões firmes<sup>61</sup>.

Usamos diferença-em-diferenças (DD), diferença-em-diferenças-em-diferenças (DDD) e métodos de variáveis instrumentais de duas amostras (TSIV). Os dados foram de Pesquisas de Saúde Comunitária Canadenses nacionalmente representativas 2008–2019 e Pesquisas Canadenses sobre Tabaco, Álcool e Drogas 2008–2019. A amostra do estudo foi composta por entrevistados de 15 a 18 anos (na análise DD; n = 33.858) e de 15 a 24 anos (na análise DDD; n = 78.689). Os desfechos primários foram transtornos de humor auto-relatados e transtornos de ansiedade. Os resultados secundários foram o uso de cannabis, uso de drogas ilícitas, uso de cigarro e força das relações com os colegas nas escolas. Após as leis MLA do cigarro eletrônico, os riscos de transtornos de humor diminuíram 1,9 pontos percentuais (95% CI, 0,0–3,8; P = 0,05) na análise DD e 2,6 pontos percentuais (95% CI, 0,2–5,0; P = 0,03) na análise DDD. Para transtornos de ansiedade, enquanto a estimativa DD foi negativa, mas estimada imprecisamente, a lei MLA reduziu os riscos de transtorno de ansiedade em 3,6 pontos percentuais (95% CI, 0,9–6,2; P = 0,01) na análise DDD. Os jovens nas províncias com leis de MLA também eram menos propensos a relatar o uso de maconha e drogas ilícitas e mais propensos a se sentirem parte das escolas. A análise do TSIV indica que o uso de cigarros eletrônicos pelos jovens aumentou a probabilidade de transtornos de humor e ansiedade em 44% e 37%, respectivamente. No Canadá, a lei de idade mínima legal para cigarros eletrônicos parece ter reduzido os riscos de transtornos de humor e ansiedade,

menor uso de substâncias e melhorado o relacionamento com colegas nas escolas. Combinado com evidências anteriores de menor uso de cigarros eletrônicos seguindo a lei de idade mínima legal, nossas descobertas indicam que o uso de cigarros eletrônicos por jovens aumenta os riscos de transtornos de humor e ansiedade<sup>62</sup>.

Notavelmente durante esse período, a pandemia global da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) colocou o mundo sob estritos mandatos de quarentena. Discutimos 7 pacientes, todos os quais foram atendidos em uma clínica, atendimento de urgência ou departamento de emergência antes da apresentação em nosso hospital. Os pacientes apresentaram queixas respiratórias, gastroenterológicas e constitucionais normalmente observadas com EVALI e COVID-19. No entanto, devido às suas apresentações complexas no contexto da pandemia de COVID-19, o EVALI não foi considerado uma vez que o histórico pertinente não foi obtido. Esses casos e suas apresentações variadas ilustram o desafio de diagnosticar EVALI, especialmente quando o uso de vaping não é induzido. Os médicos podem esperar relutância em divulgar essas informações, mas devem discutir sua importância. Também destacamos os desafios com o diagnóstico no contexto da pandemia de COVID-19. Uma apresentação sobreposta com viés em relação ao COVID-19, acesso limitado aos cuidados, bem como medo de procurar tratamento durante a pandemia contribuíram para um diagnóstico perdido, se não, tardio. Além disso, há uma necessidade de aumentar as consequências. Como a COVID-19 continua prevalente com novas variantes e taxas de vacinação abaixo do ideal, a EVALI deve permanecer em nosso diagnóstico diferencial. Os médicos devem continuar empenhados em proteger essa população pediátrica vulnerável<sup>63</sup>.

Esta foi uma análise secundária de dados de 2016e2018 do Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco de Gravidez dos EUA. Foram analisadas mulheres com 18 anos de idade que tiveram um nascido vivo recente (não ponderado: n=105.438; ponderado: n= 5.446.900). As mulheres foram agrupadas com base no autorrelato de uso de cigarro eletrônico e/ou cigarro 3 meses antes da gravidez (usuárias exclusivas de cigarro eletrônico, fumantes exclusivas de cigarros, usuárias duplas e não usuárias) e mudança no uso de

cigarro eletrônico e cigarro durante gravidez (uso contínuo, abandono, troca e início do uso). Pequeno para a idade gestacional foi definido como peso ao nascer abaixo do percentil 10 para crianças do mesmo sexo e idade gestacional. Descrevemos as distribuições das características sociodemográficas e da gravidez das mulheres em amostras ponderadas e não ponderadas. Usamos modelos de regressão log-binomial multivariados para estimar os riscos relativos para as associações entre mudanças no uso de cigarros eletrônicos e cigarros durante a gravidez e risco de ser pequeno para a idade gestacional, ajustando para covariáveis significativas. As taxas de cessação durante a gravidez foram as mais altas entre as usuárias exclusivas de cigarro eletrônico (porcentagem ponderada, 80,7% [49.378/ 61.173]), seguidas pelas usuárias exclusivas de cigarros (54,4% [421.094/ 773.586]) e usuárias duplas (46,4% [69.136 /149.152]). Entre as usuárias exclusivas de cigarros eletrônicos, as usuárias contínuas de cigarros eletrônicos durante a gravidez tiveram um risco maior de bebês pequenos para a idade gestacional do que as não usuárias (16,5% [1849/11.206]) vs 8,8% [384.338/4.371.664]; risco relativo ajustado ao fator de confusão, 1,52 [ intervalo de confiança de 95%, 1,45e1,60]), enquanto as que abandonaram os cigarros eletrônicos tiveram um risco semelhante de pequenos para a idade gestacional com as não usuárias (7,7% [3.730/48.587] vs 8,8 % [384.338/4.371.664]; risco relativo, 0,84 [intervalo de confiança de 95%, 0,82e0,87]). Entre as usuárias exclusivas de cigarros, aquelas que mudaram completamente para os cigarros eletrônicos durante a gravidez também tiveram um risco semelhante de crianças pequenas para a idade gestacional com as não usuárias (7,6% [259/3412] vs 8,8% [384.338/4.371.664]; risco relativo, 0,83 [intervalo de confiança de 95%, 0,73e0,93]). Entre usuárias duplas antes da gravidez, o risco de mulheres pequenas para a idade gestacional diminuiu de 23,2% (7.240/31.208) (risco relativo, 2,53 [intervalo de confiança de 95%, 2,47e2,58]) se o uso continuado para 16,9% (6617 /39.142) (risco relativo, 1,88 [intervalo de confiança de 95%, 1,83e1,92]) se apenas parar de fumar cigarros eletrônicos ou 15,1% (1254/8289) (risco relativo, 1,61 [intervalo de confiança de 95%, 1,52e1,70] ) se parar de fumar apenas e mais para 11,2% (7589/67.880) (risco relativo, 1,23 [intervalo de confiança de 95%, 1,20e1,25]) se parar de fumar e-cigarros e cigarros durante a gravidez, em comparação com não usuários. Entre as mulheres norte-americanas em 2016 e 2018, a maioria das usuárias de

cigarros eletrônicos abandonou os produtos de nicotina atuais durante a gravidez. Uma pequena proporção de fumantes exclusivos de cigarros mudou para cigarros eletrônicos ou uso duplo. Usuários exclusivos de cigarro eletrônico que pararam de fumar e fumantes exclusivos de cigarros que mudaram de fumar para vaporizar tiveram um risco normalizado de PIG. Entre os usuários duplos, parar de fumar foi mais benéfico do que parar apenas de vaporizar, embora ambos tenham a maior redução no risco de PIG. Esses dados podem ajudar os médicos no aconselhamento sobre os riscos de PIG com vários comportamentos de fumar e vaping durante a gravidez e informar a regulamentação de produtos de cigarro eletrônico<sup>64</sup>.

Mulheres atualmente grávidas ( $n = 1.037$ ) das Ondas 1 a 4 do Estudo de Avaliação da População sobre Tabaco e Saúde que tiveram gravidez ou dados de resultado de nascidos vivos em uma onda subsequente (Ondas 2–5; 2013 a 2019). Modelos bivariados e multivariados ponderados\examinaram associações entre o uso de tabaco nos últimos 30 dias avaliados durante a gravidez (qualquer uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias, qualquer uso de tabaco não eletrônico nos últimos 30 dias ou nenhum uso de tabaco nos últimos 30 dias) com gravidez adversa (aborto espontâneo, aborto, gravidez ectópica ou tubária, natimorto) e resultados do nascimento (parto prematuro, baixo peso ao nascer, defeito congênito, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, pré-eclâmpsia) relatados na onda subsequente. Aproximadamente 1% das mulheres grávidas relataram uso exclusivo de cigarro eletrônico por 30 dias e 3,2% usaram cigarros eletrônicos e outro produto de tabaco. Em comparação com o não uso de tabaco, o uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias (exclusivo ou uso com outro produto de tabaco) durante a gravidez não foi associado ao aumento das chances de uma gravidez adversa ou resultado do nascimento em modelos bivariados ou multivariados. O uso de tabaco não eletrônico nos últimos 30 dias foi associado ao aumento da chance de um resultado adverso na gravidez em modelos multivariáveis, mas não a um resultado adverso de nascidos vivos. Comparado ao uso de cigarros nos últimos 30 dias, o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias durante a gravidez não foi associado a chances reduzidas de nascimento ou resultado da gravidez. Os resultados de nosso estudo mostram que o uso de cigarro eletrônico durante a

gravidez permanece baixo e a taxa atual de tabagismo entre mulheres grávidas nos Estados Unidos ainda é alta. Isso sugere que as abordagens atuais para cessação do tabagismo voltadas para mulheres grávidas podem ser melhoradas. O pré-natal é um momento oportuno para fornecer cuidados baseados em evidências para a intervenção de cessação do tabagismo. O uso de cigarro eletrônico durante a gravidez pode ser indicativo de um desejo de reduzir ou parar de fumar cigarros convencionais e, dada a maior probabilidade de uso duplo com outros produtos de tabaco e as conhecidas consequências negativas do uso de nicotina para a saúde no desenvolvimento fetal, é importante que os médicos avaliem e explorem o uso de cigarros eletrônicos durante a gravidez, ao fornecer educação utilizando uma abordagem semelhante à usada atualmente para fumar cigarros combustíveis. Dadas as limitações do estudo, não podemos concluir que o uso de cigarro eletrônico durante a gravidez confere maior ou menor risco à mãe ou feto em relação ao tabagismo ou outro uso de tabaco, ou que os cigarros eletrônicos são uma alternativa menos arriscada ao tabagismo durante a gravidez. Os cigarros eletrônicos são uma tecnologia relativamente nova e estão evoluindo rapidamente, assim como seus padrões de uso. Pesquisas futuras devem dissociar os impactos do uso exclusivo de cigarro eletrônico do uso duplo na gravidez e nos resultados do parto entre amostras maiores de mulheres grávidas, examinar as diferenças nos biomarcadores de exposição entre grupos de mulheres grávidas que usam cigarro eletrônico e não cigarro eletrônico, e o impacto potencial dos biomarcadores de exposição na gravidez e nos resultados do parto<sup>65</sup>.

Foram usados dados da pesquisa transversal do Programa Canadense de Vigilância Pediátrica de 2019 sobre lesões/doenças relacionadas ao vaping. As análises se concentraram em casos de lesões/doenças ( $n = 71$ ) entre crianças e adolescentes de 0 a 17 anos que se apresentaram aos pediatras participantes por um dano relacionado à inalação de aerossóis para vaping. Realizamos análises descritivas e regressão logística para explorar associações entre apresentações graves que requerem hospitalização ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e características de casos selecionados. Dos 71 casos relatados de lesões/doenças relacionadas à inalação de aerossóis vaping, 56% dos pacientes eram do sexo masculino e 68% tinham entre 15 e 17 anos. O

vaping de nicotina foi relatado em 42% dos casos e o de cannabis em 24%. Cinquenta e quatro por cento apresentaram desconforto respiratório, 18% com sintomas de intoxicação por nicotina e 41% necessitaram de internação e/ou internação em UTI. Casos com dificuldade respiratória tiveram maior chance de internação/admissão em UTI (odds ratio [OR]=5,37, intervalo de confiança [IC] de 95%:1,76 a 16,39). A inalação de aerossóis vaping entre crianças e adolescentes no Canadá pode contribuir para lesões e doenças agudas, algumas exigindo hospitalização e/ou internação na UTI. Usando dados da pesquisa transversal de lesões/doenças relacionadas ao vaping do CPSP de 2019 de pediatras canadenses, este estudo forneceu uma visão geral descritiva de casos de lesões relacionados à inalação de aerossóis vaping e identificou vários fatores de risco potenciais, embora associações claras entre as variáveis do estudo e casos graves não puderam ser estabelecidos devido ao pequeno tamanho da amostra. O trabalho futuro deve buscar obter uma melhor compreensão dos fatores de risco e proteção para essas lesões/doenças, o que pode ajudar a informar intervenções clínicas preventivas, de saúde pública e políticas para reduzir os danos associados ao uso de dispositivos vaping por jovens<sup>66</sup>.

Investigamos o efeito da exposição passiva à nicotina no chiado, sintomas brônquicos e falta de ar relatados anualmente na coorte prospectiva do Southern California Children Health Study. Os dados foram coletados dos participantes do estudo ( $n = 2.097$ ) com pesquisas anuais repetidas de 2014 (idade média: 17,3 anos) a 2019 (idade média: 21,9). Usamos regressão logística de efeito misto para avaliar a associação entre vape de nicotina de segunda mão e sintomas respiratórios após o controle de fatores de confusão relevantes. A prevalência de vape de nicotina de segunda mão aumentou de 11,7% para 15,6% durante o período do estudo nessa população. A prevalência de sibilância, sintomas brônquicos e falta de ar variou de 12,3% a 14,9%, 19,4% a 26,0% e 16,5% a 18,1%, respectivamente, durante o período do estudo. Associações de exposição passiva à nicotina vape com sintomas brônquicos (OR 1,40, 95% CI 1,06 a 1,84) e falta de ar (OR 1,53, 95% CI 1,06 a 2,21) foram observadas após o controle de vaping, exposição ativa e passiva ao tabaco ou cannabis, e características demográficas (idade, gênero, raça/ etnia e escolaridade dos

país). Associações mais fortes foram observadas quando a análise foi restrita a participantes que não eram fumantes. Não houve associação com sibilância após ajuste para fatores de confusão. Observamos associações de exposição passiva a cigarros eletrônicos em casa com sintomas brônquicos e falta de ar, após contabilizar a co-exposição a outros produtos de tabaco e cannabis. O estudo satisfaz vários critérios de causalidade, incluindo avaliação prospectiva da relação temporal, associações relativamente fortes e plausibilidade biológica. No entanto, esses achados precisam ser replicados em outras populações de estudo e em projetos de estudo, incluindo estudos de desafio de exposição passiva à nicotina e estudo de mérito em modelos animais, para estabelecer uma associação causal entre a exposição passiva à nicotina vape e sintomas respiratórios. Se for causal, a redução da exposição doméstica a cigarros eletrônicos de segunda mão reduziria a carga de sintomas respiratórios e forneceria uma justificativa convincente para a regulamentação do uso de cigarros eletrônicos em locais públicos.

Usando dados do Monitorando o Futuro de 2017e2019, examinamos adolescentes dos EUA na oitava, 10<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> séries pesquisadas em escolas dos estados contíguos. Os sintomas depressivos foram medidos por meio de perguntas sobre afeto negativo e desesperança. O resultado incluiu vaping com o uso de cigarro; vaping sem uso de cigarro; uso de cigarro sozinho; e nem. As covariáveis de controle incluíram sexo, raça, nível mais alto de educação dos pais e notas médias. A amostra incluiu 32.636 adolescentes. Os sintomas depressivos foram positivamente associados ao vaping comórbido e ao uso de cigarros em todas as séries (alunos da oitava série: razão de chances ajustada [ aOR ] = 3,52 [intervalo de confiança de 95% (IC): 1,94e6,39]; alunos do 10º ano: aOR = 2,26 [95% IC: 1,51e3,38]; alunos do 12º ano: aOR = 1,81 [IC 95%: 1,05e3,12]); vaping sem uso de cigarro entre alunos da oitava série (alunos da oitava série: aOR = 2,01 [95% CI: 1,46e2,77]; alunos da 10<sup>a</sup> série: aOR = 1,20 [ IC 95%: 0,97e1,49]; alunos da 12<sup>a</sup> série: aOR = 1,20 [95 % CI: 0,84e1,70]); e uso de cigarro sozinho entre alunos da oitava e 10<sup>a</sup> série (alunos da oitava série: aOR = 2,91 [IC 95%: 1,50e5,62]; alunos da 10<sup>a</sup> série: aOR = 2,29 [IC 95%: 1,35e3,88]; alunos da 12<sup>a</sup> série: aOR = 1,73 [IC 95%: 0,83e3,61]). Adolescentes da oitava série com sintomas depressivos têm chances aumentadas de vaporizar

nicotina com e sem uso de cigarro. À medida que a prevalência do vaping aumenta, a avaliação clínica do vaping adolescente deve reconhecer concomitantemente possíveis correlatos de saúde mental. Vaping pode ser um marcador para uma constelação mais ampla de problemas de saúde de adolescentes, incluindo saúde mental.

Os dados da Onda 4 (2016–2018) do estudo Population Assessment of Tobacco and Health foram analisados em 2020. Foram incluídos participantes do sexo masculino com idade  $\geq 20$  anos que responderam à questão da disfunção erétil. Modelos de regressão logística multivariada examinaram a associação do uso de ENDS com disfunção erétil na amostra completa e em uma amostra restrita (adultos de 20 a 65 anos sem diagnóstico prévio de doença cardiovascular) enquanto ajustavam para múltiplos fatores de risco. A proporção de disfunção erétil variou de 20,7% (amostra completa) a 10,2% (amostra restrita). A prevalência do uso atual de SEAN nas amostras completa e restrita foi de 4,8% e 5,6%, respectivamente, com 2,1% e 2,5%, respectivamente, relatando uso diário. Os atuais usuários diários de ENDS foram mais propensos a relatar disfunção erétil do que nunca usuários em ambas as amostras completas ( $AOR=2,24$ , 95% CI=1,50, 3,34) e restritas ( $AOR=2,41$ , 95% CI=1,55, 3,74). Na amostra completa, histórico de doença cardiovascular (versus não presente) e idade  $\geq 65$  anos (versus idade 20–24 anos) foram associados à disfunção erétil ( $AOR=1,39$ , 95% CI=1,10, 1,77;  $AOR= 17,4$ , 95% IC=12,15, 24,91), enquanto a atividade física foi associada a menores chances de disfunção erétil em ambas as amostras (intervalo  $AOR=0,44$  0,58). O uso de ENDS parece estar associado à disfunção erétil independente da idade, doença cardiovascular e outros fatores de risco. Enquanto os ENDS permanecem sob avaliação para redução de danos e potencial de cessação do tabagismo, os usuários de ENDS devem ser informados sobre a possível associação entre o uso de ENDS e disfunção erétil<sup>69</sup>.

A amamentação é benéfica tanto para as mães quanto para os bebês. Infelizmente, alguns bebês não são amamentados pelo tempo recomendado. Estudos anteriores identificaram vários fatores demográficos, socioeconômicos, biológicos e comportamentais que afetam as práticas de amamentação.

Atualmente, faltam estudos que examinem a influência dos sistemas eletrônicos de administração de nicotina (ENDS) nas práticas de amamentação. Este estudo transversal de base populacional utilizou dados do Sistema de Avaliação e Monitoramento de Risco de Gravidez 2016-2018 ( $n = 42.827$ ). Testes qui-quadrado e análises de regressão logística multivariada foram realizados. A prevalência de uso pré-natal de SEAN foi de 0,9%. Apenas 40,8% das mulheres que usaram ENDS durante a gravidez amamentaram por pelo menos 3 meses em comparação com 68,5% das mulheres que não usaram ENDS durante a gravidez. No modelo multivariado, as chances de amamentação por pelo menos 3 meses foram significativamente menores em mulheres que usaram ENDS durante a gravidez em comparação com aquelas que não usaram ENDS; odds ratio (intervalo de confiança de 95%) 0,63 (0,44-0,89;  $p = 0,010$ ). A exposição pré-natal ao ENDS está negativamente associada à duração da amamentação, independentemente de potenciais fatores de confusão. Esta descoberta sugere que a triagem para o uso de ENDS durante a gravidez pode desempenhar um papel vital na identificação de mulheres em risco de amamentação abaixo do ideal e oferecer suporte contínuo para melhorar as práticas de amamentação<sup>70</sup>.

O uso de dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina (ENDs) aumentou para um nível epidêmico entre estudantes do ensino médio e pessoas de 18 a 34 anos. Até onde sabemos, existem apenas 7 casos relatados de pneumotórax espontâneo (SP-PTX) associados ao vaping, e aqui descrevemos 4 casos adicionais. Propomos identificar este processo patológico como uma nova entidade, o Pneumotórax Espontâneo Associado ao Vaping (VASP). O VASP requer tratamento intervencionista precoce e tem uma alta taxa de recorrência, e sugerimos que a cessação do vaping e o tratamento intervencionista precoce, incluindo toracostomia com tubo e tratamento cirúrgico, são necessários na maioria dos casos para prevenir recorrências. Em resumo, nossa série de casos propõe o novo processo patológico “VASP” para a literatura. Sugerimos que a cessação do vaping e o tratamento intervencionista precoce, incluindo toracostomia com tubo e tratamento cirúrgico, são necessários na maioria dos casos para prevenir recorrências e pode melhorar a qualidade de vida e limitar o custo dos cuidados de saúde. A educação em massa sobre os perigos do vaping

por meio de várias plataformas sociais pode ajudar a conter essa epidemia e mitigar os problemas de saúde relacionados a essa crise nacional<sup>71</sup>.

Esta revisão examina o risco de resultados perinatais adversos após o uso de sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS) durante a gravidez e considera se há dados suficientes para apoiar ENDS como uma abordagem de redução de danos durante a gravidez. Sete artigos avaliaram os resultados perinatais após o uso de ENDS durante a gravidez. Houve evidências de que o uso de ENDS estava associado a um risco aumentado de alguns resultados perinatais adversos (por exemplo, pequeno para a idade gestacional). No entanto, o uso repetido de conjuntos de dados, dados insuficientes (p. CC)) impacta o risco de resultados perinatais adversos em relação ao tabagismo CC sozinho. Os dados atuais ainda são insuficientes para apoiar o ENDS como uma abordagem de redução de danos, embora os resultados justifiquem preocupação e uma investigação mais detalhada do uso de ENDS durante a gravidez. Direções de pesquisas futuras, bem como implicações para recomendações clínicas e ciência reguladora do tabaco, são discutidas. Embora permaneçam lacunas na literatura e haja alguns achados conflitantes, o corpo da literatura atualmente disponível sugere que o uso de ENDS (isolado ou uso duplo) durante a gravidez pode aumentar o risco de resultados perinatais adversos em relação ao não uso de TP. Além disso, o atual corpo de evidências não fornece suporte claro para ENDS como uma estratégia eficaz de redução de danos para grávidas que fumam CCs. No entanto, além de comparar as categorias de uso versus não uso, uma avaliação mais sutil do impacto por tempo de uso (ou seja, primeiro vs. segundo vs. terceiro trimestre), frequência de uso, nível de nicotina e outras características do produto (por exemplo, sabor, tipo de dispositivo), bem como o impacto de ENDS em outros resultados (por exemplo, natimorto, placentação anormal) é necessário para quantificar com precisão o risco do uso de ENDS durante a gravidez em resultados perinatais adversos.

O objetivo deste estudo é avaliar a associação do uso de produtos eletrônicos de nicotina (PEV) e suas manifestações respiratórias em uma amostra nacionalmente representativa de adolescentes nos EUA. Foram usadas evidências transversais de 9.750 adolescentes na onda 3 (outubro de 2015 a

outubro de 2016) da pesquisa de Avaliação de Tabaco e Saúde da População (PATH). Ajustando para dados demográficos, número de cigarros e charutos usados ao longo da vida, regras domésticas sobre o uso de tabaco e tabaco usado por outros membros da família, usamos modelos de regressão logística para examinar as associações entre o uso de ENP e suas manifestações respiratórias no ano anterior. Entre 9.750 adolescentes, 12% ( $n = 1.105$ ) usaram PEV no ano passado. Em comparação com não usuários, os usuários de ENP do ano passado tiveram chances 37% maiores de sibilos em geral (taxa de chances ajustada (AOR) = 1,37, intervalo de confiança de 95% (IC): 1,11–1,71,  $p = 0,005$ ) e chances mais altas de sibilância 4–12 vezes ou >12 vezes por ano versus ausência de sibilância (AOR = 1,57, IC 95%: 1,01–2,46,  $p = 0,05$  e AOR = 2,58, IC 95%: 1,04–6,41,  $p = 0,04$ , respectivamente). Além disso, as chances de tosse seca à noite foram 23% maiores entre os usuários de PEV do que entre os não usuários (AOR = 1,23, IC 95%: 1,04–1,46,  $p = 0,02$ ). Não houve associação entre o uso de ENP no ano anterior e sibilos induzidos por exercícios ou diagnóstico de asma. Entre aqueles com asma, não houve evidência de associação entre o uso de ENP e inalador de ação prolongada ou uso de inalador de alívio rápido. O uso de PEV entre adolescentes está associado ao aumento da frequência de sibilância e tosse seca. O reconhecimento precoce de manifestações clínicas pulmonares entre jovens usuários de PEV deve ser uma consideração crítica nos esforços regulatórios e de prevenção para proteger a saúde pública e nos esforços clínicos para prevenir a progressão para complicações pulmonares graves. Nossas evidências sugerem que o uso de cigarros eletrônicos entre os jovens está associado a uma maior probabilidade de tosse e chiado no peito. Estudos publicados anteriormente sobre os efeitos pulmonares do vaping em populações adolescentes são limitados a evidências obtidas em certos estados dos EUA ou em países fora dos EUA. No entanto, nosso estudo é único, pois tem um dos maiores tamanhos de amostra e é o primeiro estudo nacionalmente representativo entre jovens nos EUA que examina o uso de ENP e sua associação com múltiplas variáveis, incluindo tosse, chiado no peito, chiado induzido por exercício, diagnóstico de asma, e o uso de inaladores de ação longa e de ação curta, enquanto se controla uma série de variáveis que demonstraram em estudos anteriores influenciar os resultados respiratórios. A compreensão dessas associações pode ter implicações nos

efeitos respiratórios de longo prazo e pode ajudar a orientar estudos futuros. Nossos resultados podem ser usados para educar e capacitar médicos, pais e adolescentes sobre possíveis preocupações relacionadas aos comportamentos de uso de cigarros eletrônicos e destacar a importância crucial das intervenções de prevenção e cessação abordando esses comportamentos. Nossos resultados também sugerem que o FDA deve considerar a inclusão de exames de sintomas clínicos subagudos precoces de toxicidade pulmonar entre os jovens ao considerar o impacto dos cigarros eletrônicos e produtos vaping na saúde pública<sup>73</sup>.

Embora fumantes grávidas possam perceber os cigarros eletrônicos (e-cigarros) como alternativas seguras para fumar cigarros combustíveis, poucos estudos avaliaram o uso perinatal de cigarros eletrônicos e seus efeitos associados à saúde. Analisamos dados do Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco na Gravidez (PRAMS, 2016–2018) para 16.022 mulheres que deram à luz recentemente e relataram fumar cigarros combustíveis antes da gravidez. Usando valores preditivos marginais médios de regressão logística multivariada para produzir razões de prevalência ajustadas (aPRs), estimamos a prevalência de tabagismo durante a gravidez e resultados adversos do nascimento associados ao uso de cigarros eletrônicos. No total, 14,8% das mulheres fumantes relataram o uso de cigarros eletrônicos antes da gravidez. Não houve associação entre o uso de cigarro eletrônico antes da gravidez e o consumo de cigarros combustíveis durante a gravidez (aPR 0,95; IC 95% 0,88, 1,02); no entanto, o uso de cigarro eletrônico durante a gravidez foi associado a maior prevalência de tabagismo durante a gravidez (aPR 1,65; IC 95% 1,52, 1,80). Nesta amostra, não observamos evidências para apoiar a redução do risco de parto prematuro, idade gestacional pequena e baixo peso ao nascer em comparação com o tabagismo durante a gravidez. A prevalência de BPN foi maior para aquelas que usaram cigarro eletrônico, mesmo que exclusivamente, em comparação com as mulheres que pararam totalmente de fumar. Esses resultados sugerem que os cigarros eletrônicos não devem ser considerados uma alternativa segura ao tabagismo durante a gravidez<sup>74</sup>.

Os dados do PRAMS (Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco na Gravidez) de 2016–2018 foram usados para avaliar a associação entre o uso de cigarro eletrônico durante os 3 meses anteriores e os últimos 3 meses de gravidez entre 79.176 indivíduos com nascidos vivos recentes e os seguintes resultados do nascimento: nascimento prematuro, pequeno para a idade gestacional e baixo peso ao nascer (BPN). Razões de prevalência ajustadas foram geradas usando previsões marginais médias de modelos de regressão logística multivariada. Os modelos foram estratificados por tabagismo pré-natal de cigarros combustíveis e frequência de uso de cigarro eletrônico (diário ou menor que o uso diário). Nos 3 meses anteriores à gravidez, 2,7% (IC 95% 2,6–2,9%) das entrevistadas usaram cigarros eletrônicos; 1,1% (95% CI 1,0–1,2%) usou cigarros eletrônicos durante os últimos 3 meses de gravidez. O uso de cigarro eletrônico antes da gravidez não foi associado a resultados adversos no parto. O uso de cigarro eletrônico durante a gravidez foi associado ao aumento da prevalência de BPN em comparação com o não uso (8,1% vs 6,1%; razão de prevalência ajustada 1,33; IC 95% 1,06–1,66). Entre os entrevistados que também não fumaram cigarros combustíveis durante a gravidez ( $n = 72.256$ ), o uso de cigarro eletrônico foi associado a maior prevalência de BPN (10,6%; razão de prevalência ajustada 1,88; IC 95% 1,38–2,57) e parto prematuro (12,4%; razão de prevalência ajustada 1,69; IC 95% 1,20–2,39). Quando estratificada pela frequência de uso de cigarro eletrônico, as associações foram observadas apenas para usuários diários. O uso de cigarro eletrônico durante a gravidez, principalmente quando usado diariamente por indivíduos que também não fumam cigarros combustíveis, está associado a resultados adversos no parto<sup>75</sup>.

O uso de produtos eletrônicos de vapor (EVPs) aumentou dramaticamente na última década. Os objetivos do nosso estudo foram examinar a frequência do uso de EVP; identificar características demográficas, comportamentos de risco e crenças sobre vaping; e determinar sintomas associados a EVPs entre adolescentes. Um questionário abordando esses objetivos foi aplicado a uma amostra de conveniência de indivíduos com idade entre 12 e 23 anos. Entre 494 questionários preenchidos, 80% dos respondentes foram considerados experimentadores/não usuários (nunca experimentaram ou tentaram uma vez) e

20% foram considerados usuários frequentes (pelo menos uma vez por mês). Identificamos características demográficas e comportamentos de risco associados ao uso de EVP. Nos últimos 6 meses, os usuários frequentes eram mais propensos a relatar dor de cabeça, tosse, distúrbios do sono, desidratação, fraqueza, coração acelerado, dor no peito e tremores. Nossas descobertas fornecem evidências para apoiar os esforços para diminuir o uso de EVP por meio de triagem, educação e estratégias preventivas. Essas descobertas destacam a importância da triagem para uso de substâncias, comportamentos de risco e ACEs para identificar populações potencialmente de alto risco para intervenção educacional. Compreender os sintomas médicos em usuários de EVP pode ajudar os provedores a reconhecer essa associação no ambiente clínico. Pesquisas futuras devem acompanhar os usuários de EVP longitudinalmente para melhor elucidar os efeitos adversos crônicos e otimizar estratégias de triagem e intervenções direcionadas<sup>76</sup>.

Realizamos uma análise transversal de 57.046 entrevistados de 32 estados dos EUA no Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco na Gravidez de 2016–2017. As entrevistadas relataram o uso de ENDS e cigarros durante os últimos 3 meses de gravidez; isso foi relacionado com os resultados do nascimento documentados na certidão de nascimento, incluindo peso ao nascer, idade gestacional, idade gestacional pequena e nascimento prematuro. Durante os últimos 3 meses de gravidez, 0,5% das mulheres usaram apenas ENDS, 0,8% eram usuárias duplas de ENDS e cigarros e 8,0% usaram apenas cigarros. Em modelos ajustados, bebês de mulheres que usaram ENDS pesavam apenas 57,8 gramas a menos (95% CI 134,2, 18,6; p=0,14) e nasceram 0,21 semanas antes (95% CI 0,45, 0,03; p=0,09) do que bebês de não usuárias. Bebês nascidos de usuários duplos tiveram 193,9 gramas a menos (IC 95% 274,9, 112,8; p<0,01) e tiveram 1,93 chances a mais de nascer pequenos para a idade gestacional (IC 95% 1,31, 2,83; p<0,01) do que lactentes de não usuárias. O aumento do uso de ENDS entre mulheres em idade reprodutiva e meninas adolescentes pode levar ao uso futuro durante a gravidez. Embora tenhamos encontrado algumas evidências de que o uso de ENDS pré-natal foi associado a resultados adversos do nascimento, incluindo peso ao nascer reduzido e idade gestacional, estimativas imprecisas sugerem que mais pesquisas e projetos

metodológicos alternativos são necessários para estabelecer um efeito causal. Os questionários atuais para monitorar o uso de SEAN devem ser atualizados para capturar a exposição à nicotina com mais precisão. Também há uma necessidade crescente de os médicos rastrearem e documentarem sistematicamente o uso de novos produtos de tabaco por suas pacientes, incluindo ENDS, tanto durante a gravidez quanto após o parto<sup>77</sup>.

Entre junho de 2018 e 2019, foram realizadas entrevistas qualitativas em profundidade com 62 jovens adultos que usam cigarros eletrônicos (de 18 a 25 anos) e moram no sul da Califórnia. Exploramos as preferências de produtos dos participantes, padrões de uso diário de cigarros eletrônicos, histórico de vaping, experiências de abstinência e tentativas de parar ou períodos de cessação. Usamos uma abordagem de análise temática para interpretar as transcrições. Os adultos jovens discutiram nove dimensões da dependência de vaping que foram organizadas em duas categorias: 1) sintomas gerais de dependência de nicotina e 2) sintomas de dependência únicos relacionados ao vaping. Os sintomas de dependência de nicotina incluíam desejo e urgência de usar, aumento do uso para alcançar os efeitos desejados e tentativas malsucedidas de parar e abstinência. Os sintomas exclusivos da dependência do vaping incluíam maior consumo de nicotina devido à acessibilidade e falta de restrições, vaping habitual, incapacidade de rastrear a frequência do vaping, gratificação e conforto imediatos, aceitabilidade e normas sociais e consciência da dependência do vaping. Jovens adultos que vaporizam relataram indicadores de dependência de cigarro eletrônico que merecem pesquisas futuras. Embora certas caracterizações da dependência de cigarro eletrônico tenham se mostrado muito parecidas com a dependência de nicotina de maneira mais ampla, o estudo atual revelou percepções únicas de como os jovens adultos que vaporizam experimentam a dependência de cigarro eletrônico. Características dos cigarros eletrônicos que diferem dos cigarros tradicionais, como dificuldade em quantificar o uso de cigarros eletrônicos, vaping habitual, aceitabilidade e normas sociais, falta de restrições e acessibilidade ao vaping e gratificação imediata e conforto sentidos pelos dispositivos vaping podem reforçar o uso contínuo e a dependência<sup>78</sup>.

Este estudo incluiu dados de 195.443 estudantes de graduação e pós-graduação dos EUA com idades entre 18 e 39 anos que participaram das pesquisas do National College Health Assessment da primavera de 2017 ao outono de 2018. Histórico de diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e uso atual de cigarros convencionais, E- cigarros e outros produtos de tabaco foram determinados por questionários. Modelos de regressão logística estimaram as ORs e os ICs de 99% do uso de cigarros convencionais, cigarros eletrônicos e outros produtos derivados do tabaco de acordo com o histórico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Entre os 195.443 alunos, 16.800 (8,35%) eram usuários atuais de cigarro convencional e 15.863 (7,89%) eram usuários atuais de cigarro eletrônico; 16.283 (8,10%) tinham histórico de diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Após o ajuste para dados demográficos, socioeconômicos, fatores de estilo de vida, IMC, ansiedade e depressão, o OR do uso de cigarro eletrônico entre participantes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, em comparação com aqueles sem transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, foi de 1,72 (99% IC=1,60, 1,85), comparável à magnitude das associações para outros produtos de tabaco. Entre os estudantes de graduação e pós-graduação dos EUA, há uma associação significativa entre o diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e o uso atual de cigarros eletrônicos. As consequências para a saúde do uso de cigarros eletrônicos entre indivíduos com diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade justificam uma investigação mais aprofundada<sup>79</sup>.

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico e vaping (EVALI) foi identificada pela primeira vez em 2019. Desde então, grupos de casos foram relatados na literatura. Nosso objetivo foi descrever a apresentação clínica de adolescentes com EVALI no departamento de emergência e seus resultados clínicos. Em nossa série de casos, identificamos sete adolescentes diagnosticados com EVALI. Descrevemos seus sinais e sintomas na apresentação ao departamento de emergência e seu curso clínico. Os sintomas mais comuns na apresentação foram tossir, falta de ar e vômitos. Cada um desses sintomas foi observado em 71% dos pacientes ( $n = 5$ ), embora nem sempre juntos. Taquicardia sinusal foi observada em 100% dos pacientes ( $n =$

7) e taquipneia em 85% ( $n = 6$ ). Enquanto 85% ( $n = 6$ ) necessitaram de hospitalização para suporte respiratório, todos os pacientes receberam alta em ar ambiente. Após o diagnóstico de EVALI, 85% dos pacientes ( $n = 6$ ) foram tratados com esteroides. Nossa estudo suporta que EVALI pode apresentar sintomas respiratórios e gastrointestinais. Pode levar à insuficiência respiratória aguda que requer suporte respiratório e internação hospitalar. As queixas respiratórias são um motivo comum para os adolescentes se apresentarem ao pronto-socorro, e os médicos devem considerar o EVALI quando houver um histórico de uso recente de dispositivos vaping. Também sugerimos aconselhar os adolescentes contra o uso de cigarro eletrônico com e sem produtos contendo THC, sempre que essa história for eliciada no SE<sup>80</sup>.

Embora o aerossol do cigarro eletrônico (e-cigarette) contenha substâncias tóxicas semelhantes aos cigarros combustíveis, poucos estudos examinaram sua influência na fecundabilidade. Avaliamos a associação entre o uso de cigarro eletrônico e a fecundidade, em geral e de acordo com o histórico de consumo de cigarros combustíveis, em uma coorte de 4.586 mulheres norte-americanas (com idades entre 21 e 45 anos) inscritas durante 2017–2020 no Pregnancy Study Online, um estudo prospectivo baseado na Web. As mulheres relataram o uso atual e anterior de cigarro eletrônico em questionários de linha de base e de acompanhamento, e preencheram questionários de acompanhamento bimestralmente até a gravidez autorreferida ou censura. Razões de fecundabilidade e intervalos de confiança de 95% foram calculados usando modelos de probabilidades proporcionais, controlando possíveis fatores de confusão. No geral, 17% das mulheres já usaram cigarros eletrônicos e 4% eram usuárias atuais. Em comparação com nunca ter usado cigarros eletrônicos, o uso atual de cigarros eletrônicos foi associado a fecundabilidade ligeiramente menor (taxa de fecundidade = 0,84, intervalo de confiança de 95% (IC): 0,67, 1,06). Em comparação com não usuários atuais de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis, as taxas de fecundidade foram 0,83 (IC 95%: 0,54, 1,29) para usuários duplos atuais de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis, 0,91 (IC 95%: 0,70, 1,18) para e - usuários de cigarros que eram não fumantes de cigarros combustíveis e 1,01 (IC 95%: 0,85, 1,20) para não usuários de cigarros eletrônicos que eram fumantes atuais de cigarros combustíveis. O uso atual de

cigarros eletrônicos foi associado a uma fecundidade ligeiramente reduzida, mas as estimativas de suas associações independentes e conjuntas com o tabagismo foram inconsistentes e imprecisas<sup>81</sup>.

Esta foi uma série de casos retrospectivos de pacientes ≤ 21 anos com EVALI confirmada ou provável (conforme definido pelos Centros de Controle de Doenças) que resultaram em admissão na unidade de terapia intensiva pediátrica (PICU) de um grande hospital infantil acadêmico terciário entre agosto de 2019 e janeiro de 2020. Foram seis pacientes elegíveis, com idade mediana de 17 anos. Todos os pacientes relataram tetrahidrocannabinol (THC), bem como uso de cigarro eletrônico de nicotina. Metade dos pacientes tinha diagnóstico preexistente de asma e quatro pacientes apresentavam comorbidades de saúde mental. Todos os pacientes apresentavam alcalose respiratória e radiografia de tórax mostrando infiltrados bilaterais difusos; dois pacientes apresentaram pneumomediastino, ar subcutâneo e/ou pneumotórax. A relação mais baixa documentada de saturação de oxigênio para oxigênio inspirado ( $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2$  ou relação S/F) variou de 146 a 296. Dois pacientes necessitaram de uma linha arterial, com menor relação de oxigênio arterial para oxigênio inspirado ( $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$  ou P/F razão) de 197 e 165. Dois pacientes testaram positivo para rinovírus e as culturas respiratórias foram negativas para todos os pacientes. Quatro pacientes realizaram TC de tórax, que mostrou opacidades difusas em vidro fosco. Todos os pacientes necessitaram de ventilação não invasiva com pressão positiva, sendo que um evoluiu para ventilação invasiva. Todos os pacientes receberam antibióticos intravenosos de amplo espectro e esteróides, embora houvesse uma variabilidade considerável na dose, frequência e duração dos esteróides. O tempo de permanência hospitalar variou de 5 a 16 dias (mediana de 8,3 dias) com tempo de internação na PICU variando de 4 a 10 dias (mediana de 5,5 dias). Quatro pacientes tiveram teste de função pulmonar antes da alta, dois dos quais apresentaram diminuição da capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono (DLCO). Não houve óbitos de pacientes. Esta série de casos de centro único descreve a apresentação, curso e tratamento de EVALI em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. Nossos resultados mostram diferenças sutis na apresentação e manejo do adolescente gravemente doente e levantam muitas questões sobre as implicações de longo prazo na

saúde pulmonar, morbidade e mortalidade. É importante ressaltar que esses casos ilustram as consequências de cuidados intensivos de um fenômeno de saúde pública e devem estimular mais pesquisas e políticas para abordar os efeitos negativos do vaping na saúde<sup>82</sup>.

As evidências antes do estudo Scopus foram pesquisadas em abril de 2020, sem limite de data. Termos de pesquisa incluídos; “pré-natal E e-cig\*” OU “e-cig\* E gravidez” E “infan \* AND neurocomportamento \*” OU “recém-nascido E neurocomportamento \*”. Não foram encontrados artigos avaliando cigarros eletrônicos e neurocomportamento infantil. Valor agregado do estudo. Este é o primeiro estudo a avaliar qualquer resposta neurocomportamental de uma criança como resultado da exposição pré-natal ao cigarro eletrônico. A gama de resultados prejudiciais da exposição pré-natal ao cigarro está bem estabelecida. Com iniciativas de saúde pública focadas na redução do tabagismo durante a gravidez para 6% até 2022, apesar da falta de evidências quanto à segurança para o bebê em desenvolvimento, os cigarros eletrônicos são usados como método de redução de danos. Os resultados indicam que, embora os resultados do nascimento não pareçam ser afetados pela exposição ao cigarro eletrônico, esses bebês têm um número maior de reflexos primitivos anormais e habilidades de autorregulação marginalmente diminuídas, semelhantes aos bebês expostos ao cigarro no período pré-natal, em comparação com os não expostos. bebês. Mais pesquisas são necessárias para testar os efeitos do uso de cigarro eletrônico durante a gravidez, juntamente com outras formas de terapia de reposição de nicotina para explorar completamente o impacto da nicotina no bebê. Este estudo contribui para o debate atual sobre o uso de cigarro eletrônico como um método de redução de danos com possíveis implicações para a política de saúde pública. Oitenta e três bebês foram envolvidos no estudo, expostos pré-natalmente a cigarros ou e-cigarros ou não exposto a nenhum dos dois. As diferenças foram avaliadas entre esses três grupos para resultados de nascimento e pontuações na Escala de Avaliação Comportamental Neonatal (NBAS) com um mês de idade. Bebês expostos a cigarros e cigarros eletrônicos tiveram um número significativamente maior de reflexos anormais ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,002$ ). Tanto para a autorregulação quanto para a maturidade motora, os bebês expostos ao cigarro tiveram um desempenho significativamente pior ( $p =$

0,010;  $p = 0,02$ ), com os bebês expostos ao cigarro eletrônico tendo habilidades motoras diminuídas ( $p = 0,036$ ) e marginalmente diminuídas para a auto-regulação ( $p = 0,057$ ). Os resultados do nascimento, ou seja, peso ao nascer, gestação e perímetro cefálico, não diferiram para bebês expostos ao cigarro eletrônico em comparação com bebês que não foram expostos à nicotina no período pré-natal. Bebês expostos ao cigarro tiveram um peso ao nascer significativamente menor ( $p = 0,021$ ) e circunferência da cabeça reduzida ( $p = 0,008$ ) em comparação com bebês não expostos. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo de pesquisa avaliando um resultado neurológico como resultado da exposição ao cigarro eletrônico. As descobertas disso têm implicações potencialmente importantes para as políticas de saúde pública em relação à segurança e ao uso de cigarros eletrônicos durante a gravidez<sup>83</sup>.

Usamos dados do LuftiBus na escola (Luis), uma pesquisa escolar de saúde respiratória de crianças realizada de 2013 a 2016 no cantão de Zurique, na Suíça. Os participantes foram questionados sobre o uso de cigarros, shishas e dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) e sintomas respiratórios atuais. Estudamos associações entre tabagismo e fatores de risco por meio de regressão logística. Foram incluídos 3.488 escolares. Entre as crianças de 6 a 12 anos, 90/1905 (5%) fumaram ocasionalmente (<uma vez/semana). Entre 13 e 17 anos, 563/1583 (36%) fumavam ocasionalmente, dos quais 414 fumavam DEFs, 409 shishas e 276 cigarros. Entre os jovens de 13 a 17 anos que fumavam com frequência ( $\geq$ uma vez/semana), 41/54 (76%) fumavam cigarros. 22% dos jovens de 15 a 17 anos (104/477) usaram os três produtos. Fumar era mais comum em adolescentes do sexo masculino (OR ajustado, 2,1; IC 95%, 1,7 - 2,6), viviam em áreas rurais (1,8, IC 95%, 1,2 - 2,9 vs pequeno urbano) e cuja mãe (1,7, 95 % CI, 1,3 - 2,3) ou pai (1,5, 95% CI, 1,2 - 1,9) fumava. Sintomas respiratórios atuais como rinite, dispneia e sibilância foram mais comuns entre fumantes frequentes (44%, 30%, 12%, respectivamente) e fumantes ocasionais (32%, 22%, 13%) do que em nunca fumantes (29%, 19 %, 8%, P para tendência <0,05). Fumar shishas e DEFs é comum entre os adolescentes suíços e muitas vezes combinado com o fumo de cigarros. Fumantes adolescentes relataram mais fumantes do que nunca fumantes. Recomendamos estratégias preventivas de tabagismo que incluem todas as formas de fumar<sup>84</sup>.

Os dados foram extraídos de 55.251 mulheres grávidas que participaram da pesquisa de Fase 8 do Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco na Gravidez entre 2016 e 2018. As participantes foram classificadas em três grupos com base em seus comportamentos de fumar no terceiro trimestre: abstinência completa de tabaco, tabagismo exclusivo de CC, ou uso exclusivo da CE. Os resultados adversos incluíram bebês pequenos para a idade gestacional (PIG), baixo peso ao nascer (BPN) e prematuros. Usuários de CE foram pareados com abstêmios completos e fumantes de CC que compartilham as mesmas características de linha de base em raça/etnia, idade, escolaridade, renda, adequação do cuidado pré-natal e status de tabagismo de CC no primeiro e segundo trimestre. A associação entre o uso de CE e os resultados adversos do parto foi examinada por análises de regressão logística ponderadas na população pareada. Entre as participantes, 1,0% das mulheres relataram ter usado AE durante o terceiro trimestre, 60% das quais relataram uso exclusivo de AE. Recém-nascidos de usuários de CE foram significativamente mais propensos a ser PIG (OR 1,76; IC 95% 1,04, 2,96), ter BPN (OR 1,53; IC 95% 1,06, 2,22) ou nascer prematuro (OR 1,86; IC 95% 1,11, 3,12) em comparação com os abstêmios de tabaco. No entanto, chances de gravidez de usuárias de CE resultando em PIG (OR 0,67; IC 95% 0,30, 1,47), BPN (OR 0,71; IC 95% 0,37, 1,37) ou parto prematuro (OR 1,06; IC 95% 0,46, 2,48) não foram significativamente menores do que os dos fumantes CC. Mesmo depois de contabilizar os fatores de risco compartilhados entre o uso de tabaco pré-natal e os resultados adversos do parto, o uso de CE continua sendo um fator de risco independente para complicações neonatais e não é uma alternativa mais segura ao tabagismo CC durante a gravidez. Até que mais pesquisas sejam concluídas, todas as mulheres grávidas são encorajadas a se abster de todos os produtos de tabaco, incluindo CEs<sup>85</sup>.

### **Questão 3**

---

**Quais seriam os riscos e os impactos agudos, crônicos e subcrônicos conhecidos destes produtos?**

Com a evolução dos DEFS ou E-cigarros para a terceira e quarta geração, bem como a prevalência crescente de seu uso, tem havido um aumento compreensível de preocupação sobre seus efeitos na saúde. Esta preocupação é baseada principalmente em inconsistências entre o conteúdo real e a rotulagem dos ingredientes dos líquidos e emissões, o controle de qualidade inadequado na segurança e conteúdo dos líquidos utilizados, bem como uma ausência de fabricação certificada internacionalmente. Além disso, os líquidos estão disponíveis gratuitamente via Internet. Vem aumentando as evidências que indicam danos e até mortes associadas ou supostamente atribuíveis a o uso de cigarros eletrônicos foram relatadas. Além da nicotina, a maioria dos cigarros eletrônicos contém e emite substâncias potencialmente tóxicas, a exposição à nicotina é altamente variável e depende das características do dispositivo e do líquido, bem de como o dispositivo é operado; no entanto, tóxicos, cancerígenos e partículas ultrafinas conhecidas por causar efeitos adversos na saúde também foram encontrados, questionando a legitimidade de seu uso como substitutos. Além disso, o uso de cigarro eletrônico por curto prazo tem efeitos fisiológicos adversos imediatos semelhantes para aqueles vistos com o tabagismo e a exposição passiva ao vapor do cigarro eletrônico também tem potencial para causar efeitos adversos à saúde. Os efeitos nos diferentes órgãos e sistemas humanos podem ser: respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, urogenital e dermatológico<sup>(18)</sup>.

### Efeito respiratório

O surto de lesão pulmonar aguda relacionada à vaporização nos Estados Unidos, chamada EVALI (cigarro eletrônico ou uso de produto para vaporização associada à lesão pulmonar aguda), reacendeu as preocupações sobre os efeitos da vaporização na saúde. Os relatos de casos iniciais de lesão pulmonar relacionada à vaporização datam de 2012, mas o surto contínuo de EVALI começou no verão de 2019 e foi implicado em 2.807 casos e 68 mortes até o momento desta redação. A revisão da literatura científica revelou 216 casos de pacientes que abrangeram 41 relatos de lesão pulmonar do parênquima atribuída à vaporização. O tetrahidrocannabinol foi a substância mais comumente vaporizada, e o acetato de vitamina E foi encontrado em amostras de muitos indivíduos afetados. No entanto, nenhum componente ou contaminante

específico foi identificado conclusivamente até o momento como a causa da lesão. Os pacientes apresentam tosse, dispneia, sintomas constitucionais e sintomas gastrointestinais. Os achados radiológicos e histopatológicos demonstram um espectro de padrões de lesão aguda inespecíficos. Um alto índice de suspeita combinado com uma boa história são as chaves para um diagnóstico preciso. O tratamento é de suporte; a taxa de mortalidade é baixa e a maioria dos pacientes se recupera. Os corticosteroides têm sido usados com aparente sucesso em pacientes com doença grave, mas estudos mais rigorosos são necessários para esclarecer seu papel no tratamento da lesão pulmonar relacionada à vaporização<sup>(19)</sup>.

Uso de DEFs (E-cigarro, ou vapor) associado à lesão pulmonar (EVALI) é uma síndrome de lesão pulmonar aguda após o uso do produto e-cigarro ou vaporização que muitas vezes se apresenta com respiração, sintomas constitucionais e/ou gastrointestinais e, em alguns casos, progride para insuficiência respiratória, falência e morte. EVALI é um diagnóstico de exclusão em que casos confirmados podem apresentar história de uso de produto de cigarro eletrônico ou vaporização, evidência de infiltrado pulmonar na radiografia de tórax ou opacidades em vidro fosco na TC de tórax, falta de evidência de alternativa diagnóstica plausível e ausência de infecção pulmonar<sup>(20)</sup>.

Os casos são definidos de acordo com uma história de uso de DEFs (E-cigarro ou vaping) dentro de 90 dias antes do início dos sintomas, infiltrados pulmonares na imagem do tórax e a ausência de infecção ou outros diagnósticos alternativos. Casos de EVALI foram relatados pela primeira vez ao CDC em agosto de 2019<sup>(20)</sup>.

Os cigarros eletrônicos vêm em muitos formatos e tamanhos. A maioria tem uma bateria, um elemento de aquecimento e um local para armazenar um líquido. Alguns dispositivos têm configurações de voltagem modificáveis, que permitem que esses produtos sejam usados em uma ampla gama de temperaturas. Dispositivos de cigarro eletrônico ou vaporizador aquecem um líquido para produzir um aerossol para inalação. O líquido geralmente contém nicotina ou aromatizantes em proporção de diluente (propilenoglicol e glicerol), mas pode

conter outros produtos químicos. Além disso, os DEFs podem ser usados para ofertar THC ou outras substâncias não contendo nicotina. Descobertas nacionais e estaduais indicam que THC contendo produtos de cigarro eletrônico ou vaporizador, particularmente aqueles de fontes informais (em contraste com aqueles comprados de fornecedores comerciais), como amigos, membros da família, ou revendedores presenciais ou online, são ligadas à maioria dos casos EVALI. Quase todos (96%) contendo THC produtos relatados foram embalados, e os cartuchos (pods) pré-preenchidos, e 89% foram adquiridos principalmente de fontes informais. Em contraste, 77% dos nicotina contendo os produtos eram vendidos como cartuchos pré-cheios, e 83% foram obtidos de fornecedores comerciais. Oitenta e dois por cento de 2.022 pacientes hospitalizados com informações sobre substâncias usadas em cigarros eletrônicos, ou vaping, nos 90 dias anteriores ao início dos sintomas relataram usar produtos contendo THC. Mais de 150 marcas de produtos contendo THC foram relatadas por pacientes com EVALI. Além disso, cigarro eletrônico, ou vaporizador, contendo produtos de THC têm formulações diferentes daquelas de produtos que contêm nicotina. Adicionando THC semi-sólido que é extraído da maconha para um E-líquido tradicional com propilenoglicol e / ou glicerol é um difícil processo, uma vez que os canabinoides são pouco solúveis em esses diluentes. Assim, outras substâncias são usadas para fabricar produtos líquidos contendo THC, como terpenos, para melhorar a miscibilidade do extrato de maconha em propilenoglicol/glicerol e óleos capazes de dissolver o extrato (por exemplo, diluentes, como triglicerídeos de cadeia média). Embora puro, o óleo de Cannabis de alta qualidade não pode conter diluentes, já a qualidade inferior do óleo de Cannabis pode incluí-los para dar sabor, consistência, ou diluir os óleos de Cannabis para aumentar a lucratividade<sup>(20)</sup>.

A maioria dos pacientes com EVALI são homens (70%) e brancos (78%); 40% são jovens adultos de 18 a 24 anos. Comorbidades são comuns entre pacientes com EVALI. Pacientes que foram reinternados ou morreram após a hospitalização por EVALI tinham mais história de doença do coração, doença pulmonar crônica, múltiplas comorbidades, diabetes e idade avançada. A maioria das pessoas afetadas por EVALI usaram produtos contendo THC e 14% dos pacientes com EVALI relataram uso exclusivo de produtos contendo nicotina<sup>(8)</sup>.

DEFs (E-cigarros, ou vapings) testados pelo FDA mostraram que 50% continham THC, e destes, 50% continham acetato de vitamina E (VEA). CDC identificou VEA no fluido pulmonar de 94% dos pacientes. VEA está incluído em uma variedade de produtos orais e dérmicos e é clivada em vitamina E durante a absorção pelo corpo, e é usado na indústria de alimentos como antioxidante e conservante <sup>(20)</sup>.

O VEA pode ser adicionado para diluir o óleo de THC. Extrato de maconha é pouco solúvel e forma uma emulsão na mistura de propilenoglicol/glicerol tipicamente usada em produtos de nicotina. As etapas de processamento adicionais são às vezes realizadas com THC destinado ao uso em dispositivos de cigarro eletrônico. Se o óleo / extrato de Cannabis for diluído com solventes comumente usados nestes produtos (como propilenoglicol, glicerol), parecerá ter viscosidade reduzida e perda de sua coloração marrom mel. Já o VEA é uma substância oleosa com uma aparência semelhante à do óleo da Cannabis. Portanto, adicionar VEA como um diluente retém a viscosidade e coloração da solução de óleo de Cannabis <sup>(20)</sup>.

### **Efeito cardiovascular**

Atualmente, evidências diretas de ensaios clínicos e estudos de coorte de longo prazo em relação aos efeitos cardiovasculares dos cigarros eletrônicos não estão disponíveis e as consequências de seu uso crônico são em grande parte desconhecidas. A única evidência epidemiológica disponível baseia-se nos dados observacionais de dois estudos. As pesquisas nacionais de entrevista de saúde de 2014 (N=36.697) e 2016 (N=33.028) sugerem um aumento risco de infarto do miocárdio (MI) em usuários de cigarros eletrônicos (odds ratio 1,79, IC95% 1,20 a 2,66), embora em menor grau do que fumar o cigarro convencional (2,72; 2,29 a 3,24). Na ausência de evidências robustas de longo prazo sobre o impacto dos cigarros eletrônicos nas doenças cardiovasculares, apenas estimativas indiretas podem ser feitas. Estas são baseadas ensaios de cessação de fumo que usaram terapias de reposição de nicotina (NRTs), ou estimando os níveis de várias substâncias nocivas em E-líquidos e vapores/aerossóis, bem como por estudos experimentais em animais e humanos e estudos in vitro que

investigam as respostas à exposição a essas substâncias que são conhecidas por aumentar o risco cardiovascular<sup>(21)</sup>.

Estudo incluindo 11.647 pacientes descobriram que a terapia de reposição nicotínica (NRT) estava associada com um risco aumentado de qualquer evento cardiovascular (impulsionado por um maior risco de eventos menos graves, ou seja, palpitações e arritmias), mas não com um maior risco de eventos cardíacos adversos maiores em comparação com placebo. Alguns estudos têm mostrado que o uso de tabaco sem fumaça está associado a um aumento da incidência de IM fatal e maior mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida, sugerindo que a nicotina pode contribuir para situações agudas (e potencialmente fatais) e eventos cardiovasculares na presença de doença isquêmica do coração. A nicotina é absorvida mais lentamente nos sistemas de administração de NRT em comparação com a rápida absorção do fumo convencional ou E-cigarros, e em vista de absorção mais lenta e níveis de pico mais baixos de nicotina em usuários de cigarros eletrônicos em comparação com fumantes de cigarro, os resultados de estudos da NRT não podem ser extrapolados diretamente para o cigarro eletrônico. Também deve ser observado que a quantidade de nicotina ofertada por e-cigarros pode variar substancialmente dependendo de vários fatores, como a concentração de nicotina no líquido do cigarro eletrônico; experiência de usuário; intensidade do puff e características do dispositivo (menos nicotina fornecida pela primeira geração em comparação com os dispositivos mais recentes)<sup>(21)</sup>.

Os efeitos cardiovasculares prejudiciais dos cigarros eletrônicos também foram avaliados indiretamente, com base na toxicidade de vários constituintes, bem como sobre marcadores substitutos que são conhecidos por aumentar o risco cardiovascular. Um recente estudo examinando os efeitos agudos dos cigarros eletrônicos no sistema cardiovascular (5-30 minutos após o uso) e após a mudança do tabagismo para o consumo crônico de cigarro eletrônico (tempo médio de avaliação de 245 dias), mostrou que a exposição a cigarros eletrônicos leva a aumento agudo da frequência cardíaca (FC), pressão sistólica arterial (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Ao mudar do tabagismo para o uso crônico de cigarros eletrônicos não afetou a FC, e significativamente reduziu

tanto PAS quanto a PAD. A estimulação atomizada da nicotina também pode ter um impacto prejudicial a longo prazo no crescimento da parede vascular. Em um estudo observacional entre jovens fumantes o tabagismo eletrônico aumentou a rigidez arterial (medido pela velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral) 5 minutos após o uso. Além disso, fumar cigarros eletrônicos por mais de 30 minutos teve um efeito adverso sobre rigidez arterial que era semelhante à cigarros tradicionais. Semelhante aos cigarros convencionais, os cigarros eletrônicos têm demonstrado afetar a função endotelial adversamente e diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico. Em relação a tabagismo, o uso de e-cigarro foi associado com um aumento comparável e rápido no número de células progenitoras endoteliais circulantes, o que poderia ser atribuído à disfunção endotelial aguda e/ou lesão vascular. Evidências emergentes sugerem que a nicotina, independentemente de sua fonte, pode prejudicar função do sistema vascular e levar à calcificação vascular. Com respeito à função miocárdica, um estudo que avaliou o ventrículo esquerdo e sua função diastólica e tensão encontraram um atraso no relaxamento do miocárdio após inalação aguda de fumo, mas sem efeitos significativos em usuários diários de cigarros eletrônicos. O uso habitual de cigarro eletrônico (por pelo menos um ano) foi associado com níveis aumentados de estresse oxidativo e mudança no equilíbrio autonômico cardíaco em direção ao simpático, ambas alterações conhecidas por estarem associadas a maior risco cardiovascular. Em outra investigação, a exposição aguda a E-cigarros contendo nicotina foi associada ao aumento da atividade do nervo simpático cardíaco em comparação com um controle sham ou com cigarros eletrônicos sem nicotina, em um padrão previamente vinculado a risco cardíaco aumentado. Além da nicotina, outros constituintes do aerossol que podem exercer efeitos cardiovasculares adversos incluem produtos químicos oxidantes e matéria particulada (PM). Partículas finas e ultrafinas são partículas sólidas e líquidas suspensas no ar. PM com um diâmetro de aproximadamente menos de 2,5 mm pode penetrar as vias aéreas e atingir a circulação. Exposição a PM da poluição do ar ambiente e tabagismo tem sido associada a um maior risco de doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Foi demonstrado que PM não é presente apenas em vapores de cigarro eletrônico, mas também exalado em níveis significativos por usuários de cigarros eletrônicos<sup>(21)</sup>.

A evidência indireta disponível em relação ao efeito no sistema cardiovascular dos E-cigarros é atualmente baseada principalmente em estudos observacionais não randomizados de pequenos tamanhos de amostra, qualidade geral moderada e curto prazo de acompanhamento. A maioria dos estudos sugere potenciais danos cardiovasculares de cigarros eletrônicos por meio de mecanismos que aumentam o risco de trombose e aterosclerose<sup>(21)</sup>.

### **Efeito gastrointestinal**

Os sintomas gastrointestinais mais comuns associados com Vaping podem ser dores epigástricas, náuseas e vômitos, seguidos de diarreia e hemorragia, atribuído aos traços de metais de cobre e cromo no aerossol se exposto a altas níveis. Outros relatos documentaram colite ulcerativa recidivante em fumantes pesados de cigarros após terem parado de fumar e iniciar o uso de E-cigarro. Em outro relato de caso de gravidez e efeito na saúde associado ao uso de cigarro eletrônico, um bebê de 1 dia sofreu sangramento gastrointestinal com distensão abdominal e dificuldade respiratória. Outros sintomas gerais agudos podem ser: boca, língua ou garganta seca ou dolorida<sup>(21)</sup>.

### **Efeito neurológico**

Exposição crônica à nicotina, especialmente na adolescência demonstrou levar a resultados negativos a longo prazo impactos na memória e atenção. Eventos adversos do uso de DEFs podem ser: dependência, tontura, agitação, ansiedade, irritabilidade, dor de cabeça, falta de concentração e dificuldades para dormir, tensão e excitação. Também casos de cefaleia, convulsões, confusão aguda, sonolência, agitação, palpitações e vômitos foram relatados<sup>(21)</sup>.

### **Efeito urogenital**

Insuficiência renal aguda pode ocorrer. Há evidências de vários estudos de que a urina de usuários de cigarros eletrônicos contém substâncias cancerígenas. Vários dos biomarcadores urinários carcinogênicos têm uma forte ligação com o câncer de bexiga. O grau em que as exposições a substâncias tóxicas relacionadas ao cigarro eletrônico influenciam o desenvolvimento do câncer de bexiga merece pesquisas adicionais. As implicações a longo prazo da exposição

urológica crônica a carcinógenos urinários de usuários de cigarros eletrônicos são desconhecidas e exigirão acompanhamento em longo prazo. No entanto, a análise atual fornece uma justificativa científica útil para considerar os aspectos específicos carcinogênicos do uso de cigarros eletrônicos. Embora o potencial maligno dos cigarros eletrônicos para o câncer de bexiga permaneça desconhecido e seja provavelmente menor do que o dos cigarros combustíveis, a mera presença desses biomarcadores urinários fortemente associados à carcinogênese é altamente preocupante<sup>(22)</sup>.

### Efeito dermatológico

Dermatite de contato. Exposição cutânea crônica ao níquel contido no aerossol. As reações alérgicas da pele e irritações nos olhos podem ser devido ao propilenoglicol.

Adultos com doença pulmonar crônica usam cigarros eletrônicos (e-cigarette) em taxas mais altas do que aqueles sem doença pulmonar crônica. Como já foi demonstrado que os cigarros eletrônicos causam efeitos pulmonares adversos e prejudicam as respostas imunes, é particularmente importante identificar os fatores que contribuem para o uso de cigarros eletrônicos em indivíduos com doença pulmonar crônica. Testamos se a saúde mental explica a associação entre doença pulmonar crônica e uso de cigarro eletrônico e se a associação entre doença pulmonar crônica e uso de cigarro eletrônico está condicionada à presença de sintomas respiratórios. Os dados foram obtidos do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamentais de 2018. A regressão logística foi usada para testar a associação entre o estado de doença pulmonar crônica e o cigarro eletrônico ao controlar variáveis demográficas e comorbidades. A modelagem de equações estruturais foi então usada para avaliar (a) se o número de dias ruins de saúde mental nos últimos 30 dias explicava a associação entre doença pulmonar crônica e uso de cigarro eletrônico e (b) se os sintomas respiratórios moderavam a associação entre doenças pulmonares crônicas e uso de cigarro eletrônico. A prevalência de uso de cigarro eletrônico ao longo da vida e atual foi significativamente maior naqueles com do que naqueles sem doença pulmonar crônica, assim como o número de dias com problemas de saúde mental nos últimos 30 dias. A análise de mediação indicou

um efeito indireto estatisticamente significativo da doença pulmonar crônica na probabilidade de uso de cigarro eletrônico (na vida e atual) por meio da saúde mental. No entanto, nossas análises não indicaram uma interação estatisticamente significativa entre doença pulmonar crônica e sintomas respiratórios na probabilidade de uso de cigarro eletrônico. A associação entre doença pulmonar crônica e uso de cigarro eletrônico pode ser devida, em parte, à pior saúde mental entre indivíduos com doença pulmonar crônica. Essas descobertas fornecem evidências preliminares de que melhorar a saúde mental de indivíduos com doença pulmonar crônica pode reduzir o uso de cigarros eletrônicos nessa população vulnerável<sup>86</sup>.

A preocupação com os impactos do uso de cigarros eletrônicos na saúde está crescendo; no entanto, existem pesquisas limitadas sobre os possíveis efeitos a longo prazo desse comportamento na saúde. Este estudo explorou a relação entre o uso de cigarros eletrônicos e a DPOC em uma amostra de adultos americanos. Uma análise secundária de dados usando dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco Comportamental de 2018 nos EUA foi computada para examinar associações entre o uso de cigarro eletrônico e DPOC controlando o status de tabagismo convencional, atividade física de lazer no mês anterior e características demográficas, incluindo idade, sexo, educação, raça, estado civil e índice de massa corporal. Foram encontradas associações significativas entre o uso de cigarros eletrônicos e DPOC entre ex-fumantes de cigarros combustíveis e aqueles que relataram nunca usar cigarros combustíveis. Em comparação com usuários que nunca usaram cigarros eletrônicos, as chances de ter DPOC foram significativamente maiores para usuários diários de cigarros eletrônicos ( $OR = 1,53$ ; IC 95%: 1,11–2,03), usuários ocasionais ( $OR = 1,43$ , IC 95%: 1,13–1,80) e ex-usuários ( $OR = 1,46$  IC 95%: 1,28–1,67). Os resultados deste estudo indicam uma ligação potencial entre o uso de cigarros eletrônicos e a DPOC<sup>87</sup>.

Este estudo avaliou a prevalência de tabagismo pré-natal, fatores associados ao tabagismo pré-natal e sua associação com os resultados do nascimento em uma amostra de mulheres grávidas no Egito. As mulheres grávidas foram recrutadas durante o último trimestre em clínicas pré-natais no Cairo de junho de 2015 a

maio de 2016. As participantes preencheram uma pesquisa administrada por entrevistador que avaliou o uso e as atitudes do tabaco, e o monóxido de carbono exalado (CO) foi medido. A idade gestacional no parto e o peso ao nascer da prole foram coletados por meio de uma entrevista telefônica pós-natal. Duzentas mulheres grávidas com idades entre 16 e 37 anos participaram. Mais de um quarto (29,0%) das mulheres relataram fumar (cigarros, narguilé ou ambos) durante a gravidez atual, e o narguilé foi mais popular do que os cigarros. A maioria das mulheres que fumavam antes da gravidez atual manteve seus hábitos tabágicos atuais (46,6%) ou mudou do tabagismo duplo para apenas narguilé (46,6%). Fumantes atuais durante a gravidez tiveram um nível de CO exalado médio (+/- SD) mais alto ( $2,97 +/- 1,45$  vs.  $0,25 +/- 0,60$  ppm,  $p < 0,001$ ) e tiveram bebês com menor peso médio ao nascer ( $2583 +/- 300$  vs.  $2991 +/- 478$  g,  $p < 0,001$ ) do que não fumantes. Fumantes durante a gravidez tiveram maiores chances de parto prematuro e/ou bebês com baixo peso ao nascer em comparação com não fumantes. Os fumantes duplos de narguilé tiveram o maior risco. Programas adicionais focados são necessários para evitar que mulheres em idade reprodutiva iniciem o uso do tabaco e capacitá-las a interromper o uso do tabaco durante a pré-concepção e os períodos gestacionais. O tabagismo materno, particularmente o narguilé, pode ser muito mais prevalente no Egito do que o estimado anteriormente. Muitas mulheres não pretendem parar de fumar, nem realmente param de fumar, quando engravidam. Descobrimos que os fumantes frequentemente mudam para o narguilé durante a gravidez. Além disso, o tabagismo pré-natal foi associado a TBP e BPN, especialmente o fumo duplo de narguilé e cigarro. Para atingir as metas de desenvolvimento sustentável materno e infantil, é necessária mais ênfase na redução da exposição materna ao tabaco no Egito, particularmente no que diz respeito ao narguilé. Estudos adicionais são necessários para compreender as percepções das mulheres grávidas sobre os danos e a dependência causados pelo produto do tabaco, permitindo assim intervenções mais bem direcionadas<sup>88</sup>.

O uso de cigarros eletrônicos está aumentando nos Estados Unidos. Um motivo para a popularidade dos cigarros eletrônicos é que eles se distanciam dos cigarros combustíveis. Os fumantes percebem os produtos de cigarro eletrônico como mais saudáveis do que o cigarro e como uma ferramenta útil para parar de

fumar. No entanto, a pesquisa indicou que o uso de cigarros eletrônicos pode ter efeitos nocivos na função respiratória, mesmo com uso de curto prazo. Os efeitos respiratórios do uso de cigarros eletrônicos entre asmáticos são pouco compreendidos. O objetivo deste estudo foi determinar a associação entre o uso de cigarro eletrônico e a frequência de sintomas de asma entre asmáticos adultos na Califórnia de 2015 a 2016. Este estudo transversal incluiu um total de 1.277 asmáticos adultos. A presença de asma foi baseada no diagnóstico médico relatado por um adulto. A análise foi controlada por idade, educação, sexo, raça, índice de massa corporal e tabagismo. O uso de cigarro eletrônico foi associado ao aumento da chance de ter sintomas de asma mais frequentes ( $OR= 1,69$ , IC: 1,20 - 2,39,  $p = 0,002$ ). Homens usuários de cigarro eletrônico eram mais propensos a ter sintomas de asma mais frequentes em comparação com homens não usuários ( $OR= 1,90$ , IC: 1,13 - 3,19,  $p = 0,015$ ). Não foram encontradas diferenças entre mulheres usuárias e não usuárias de cigarros eletrônicos. ( $OR= 1,43$ , IC: 0,86 - 2,37,  $p=0,162$ ). Limitar o uso de cigarros eletrônicos pode ser crucial para o controle da asma. Nossas descobertas indicam que o uso de cigarros eletrônicos está associado ao aumento da frequência de sintomas de asma entre adultos na Califórnia, e masculino os usuários de cigarro são afetados de forma desproporcional. Estudos adicionais são necessários para quantificar a quantidade e o nível de toxicidade dos cigarros eletrônicos para indivíduos com doença respiratória prévia. Incentivamos os profissionais de saúde a perguntar rotineiramente aos pacientes asmáticos sobre os hábitos do cigarro eletrônico e alertá-los sobre os possíveis efeitos nocivos do uso de cigarros eletrônicos para aqueles que procuram uma alternativa ao tabagismo<sup>89</sup>.

O estudo incluiu uma grande amostra generalizável nacionalmente para relatar a prevalência do uso de cigarros eletrônicos e examinar sua associação com o comprometimento da função pulmonar entre adultos mais velhos. Os valores normativos da Global Lung Function Initiative para volume expiratório forçado no primeiro segundo capacidade vital forçada e razão expiratória forçada apropriada para idade, sexo, altura e etnia foram usados para interpretar de forma confiável a gravidade do comprometimento da função pulmonar. Uma limitação importante é que as informações sobre frequência, intensidade e duração do uso de cigarros

eletrônicos não estavam disponíveis e não foram avaliadas. A temporalidade da associação entre o uso de cigarro eletrônico e o comprometimento da função pulmonar não pode ser estabelecida devido à natureza transversal dos dados. Uma análise transversal dos dados do Canadian Longitudinal Study on Aging. Uma amostra estratificada nacional de 44.817 adultos que vivem nas províncias canadenses. Os entrevistados incluíram participantes com idades entre 45 e 85 anos e residentes na comunidade nas províncias canadenses. Os valores normativos da Global Lung Function Initiative para volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), capacidade vital forçada (FVC), razão expiratória forçada (FEV1/FVC) apropriados para idade, sexo, altura e etnia foram usados para interpretar a gravidade do comprometimento da função pulmonar. A análise de regressão logística multinomial foi usada para examinar o impacto do uso de cigarros eletrônicos no comprometimento obstrutivo e restritivo da função pulmonar. A prevalência de uso de cigarro eletrônico foi de 6,5% e variou de acordo com fatores sociodemográficos, incluindo maior prevalência entre indivíduos com menos de 65 anos, aqueles com menor escolaridade e aqueles com menor renda familiar anual. O uso de cigarro eletrônico alguma vez foi associado a 2,10 (95% CI 1,57 a 2,08) vezes mais chances de comprometimento da função pulmonar obstrutiva após o ajuste para tabagismo convencional e outras covariáveis. Indivíduos com exposição ao uso de cigarro eletrônico e 15 ou mais maços-ano tiveram 7,43 (IC 95% 5,30 a 10,38) vezes mais chances de comprometimento da função pulmonar obstrutiva quando comparados com não fumantes e não usuários de cigarro eletrônico após o ajuste para covariáveis. Fumantes com 15 ou mais maços-ano tiveram maiores chances de comprometimento restritivo da função pulmonar, independentemente do uso de cigarro eletrônico<sup>90</sup>.

Dados transversais do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamentais (BRFSS) de 2016 a 2018 foram usados para examinar informações autorrelatadas sobre o uso atual de cigarros eletrônicos, variáveis demográficas e status de asma e DPOC entre os que nunca fumaram (n = 8.736). A asma e a DPOC foram medidas pelo diagnóstico autorreferido, e os entrevistados que relataram ter ambos os diagnósticos foram então classificados como portadores de ACOS. Dos 46.079 que nunca fumaram cigarros, 4.368 não

fumantes de cigarros eletrônicos tiveram pontuação de propensão 1:1 pareada com fumantes de cigarros eletrônicos em idade, sexo, raça/ etnia e nível educacional. Usamos regressão logística multinomial para examinar a associação entre o uso atual de cigarros eletrônicos e autorrelato de asma, DPOC e ACOS, controlando o estado civil e o emprego, além das variáveis correspondentes. Em comparação com os que nunca fumaram cigarros eletrônicos, os fumantes de cigarros eletrônicos tiveram chances aumentadas de autorrelato de ACOS ( $OR = 2,27$ ; IC 95%: 2,23–2,31), asma ( $OR = 1,26$ ; IC 95%: 1,25–1,27) e DPOC ( $OR=1,44$ ; IC 95%: 1,42–1,46). Os dados desta grande amostra nacionalmente representativa sugerem que o uso de cigarros eletrônicos está associado ao aumento das chances de autorrelato de asma, DPOC e ACOS entre os fumantes de cigarros nunca combustíveis. As chances de ACOS foram duas vezes maiores entre os usuários de cigarros eletrônicos em comparação com os que nunca fumaram cigarros convencionais. As descobertas deste estudo sugerem a necessidade de investigar mais os efeitos do uso de cigarros eletrônicos na saúde a longo e curto prazo, uma vez que a idade das pessoas em risco em nosso estudo foi de 18 a 24 anos. Isso não é surpreendente porque estudos nacionais mostram consistentemente maior uso de cigarros eletrônicos entre adultos jovens em comparação com adultos mais velhos<sup>91</sup>.

Os sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS) estão crescendo em uso e muitas das implicações para a saúde com esses dispositivos permanecem desconhecidas. Este estudo visa avaliar, usando uma pesquisa representativa da população geral dos EUA, se existe uma associação entre uma história de uso de ENDS e uma história de acidente vascular cerebral. Este estudo transversal foi uma análise de dados secundários usando a pesquisa do sistema de vigilância de fatores de risco comportamentais de 2016. A principal variável de exposição do estudo foi uma história autorreferida de uso de ENDS. O desfecho principal foi uma história autorrelatada de acidente vascular cerebral. As covariáveis incluíram sexo, raça, uso tradicional de cigarros, uso de tabaco sem fumaça, doença renal crônica, diabetes, infarto do miocárdio e doença arterial coronariana. Foram feitas análises de regressão logística não ajustada e ajustada. Razões de chances ajustadas (AOR) e seus correspondentes

intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados. Do total de 486.303 participantes da pesquisa do sistema de vigilância de fator de risco comportamental, 465.594 preencheram os critérios de inclusão para este estudo de uso de ENDS e AVC. Este estudo mostra que o uso atual de ENDS foi positivamente associado a um histórico de AVC. O AOR de algum uso diário de ENDS com AVC foi de 1,28 (IC 95%: 1,02–1,61) e o AOR do uso diário atual de ENDS com AVC foi de 1,62 (IC 95%: 1,18–2,31). A maioria (55,9%) dos atuais usuários diários de SEAN relatou ter fumado cigarros tradicionais anteriormente. Sexo feminino, etnia não branca, idade avançada, doença renal crônica, doença arterial coronariana, diabetes e características tradicionais de uso de cigarro também foram associados ao aumento das chances de relatar um acidente vascular cerebral. Este estudo encontrou uma associação estatisticamente significativa e positiva entre o uso de ENDS e uma história de acidente vascular cerebral. Mais pesquisas são necessárias para investigar a reprodutibilidade e temporalidade dessa associação. No entanto, este estudo contribui para o crescente corpo de conhecimento sobre as possíveis preocupações cardiovasculares relacionadas ao uso de ENDS e a necessidade de grandes estudos de coorte<sup>92</sup>.

Um total de 47.217 participantes foi identificado na Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia de 2013–2018; deles, 12.919 participantes com idade ≥ 40 anos que realizaram espirometria e não tiveram dados faltantes foram incluídos. Testes de função pulmonar, cotinina urinária e níveis urinários de 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL) foram comparados entre usuários duplos, fumantes atuais, ex-fumantes e não usuários usando amostra linear complexa análise de regressão. O odds ratio (OR) para DPOC foi calculado usando um modelo de regressão logística de amostra complexa após o ajuste para covariáveis. Entre os usuários atuais de cigarro eletrônico, aproximadamente 85% dos participantes usaram cigarro eletrônico simultaneamente e 1,3% de todos os participantes eram usuários duplos (2,3% em homens e 0,1% em mulheres). Tanto os usuários duplos quanto os fumantes atuais apresentaram níveis mais altos de cotinina e NNAL na urina do que os não usuários e os ex-fumantes. A prevalência ponderada de DPOC foi maior em usuários duais (13,8% para todos os participantes e 14,1% para homens). O OR

ajustado multivariado de DPOC para usuários duais do sexo masculino, em comparação com não usuários, foi de 3,46 ( $P < 0,001$ ). O OR para DPOC foi de 3,10 ( $P < 0,001$ ) em homens de meia-idade (40 a 64 anos) e 3,70 ( $P < 0,001$ ) em homens mais velhos ( $\geq 65$  anos). Nas mulheres, a associação não foi observada e não pode ser medida com precisão devido à pequena proporção da população fumante. O uso duplo de cigarro eletrônico e cigarro eletrônico está associado a um risco aumentado de DPOC, conforme definido pelo quinto percentil inferior de um grupo de referência saudável na população masculina. A magnitude da associação foi forte em homens idosos com idade  $> 65$  anos. Embora a mudança do cigarro eletrônico para o cigarro eletrônico reduza teoricamente os danos do tabagismo, o uso concomitante pode resultar em um efeito negativo sinérgico na função pulmonar, e a formulação de políticas apropriadas deve ser baseada em evidências sólidas para o uso de cigarro eletrônico<sup>94</sup>.

O aumento explosivo na popularidade dos dispositivos de cigarro eletrônico (e-cig) na última década levou a controvérsias sobre o papel desses dispositivos na cessação do tabagismo e na redução de danos causados pelo fumo de cigarros combustíveis. O aumento do reconhecimento de possíveis danos diretos dos e-cigs, incluindo casos fatais e com risco de vida de uso de e-cig e produtos vaping - lesões pulmonares associadas, enfatizou a necessidade de reduzir o uso até que a segurança possa ser estabelecida. Particularmente preocupante é o aumento acentuado no uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes e jovens adultos que nunca fumaram e entre indivíduos com doenças pulmonares subjacentes, como asma. Neste relatório, descrevemos os diferentes tipos de dispositivos de e-cig disponíveis, resumimos os dados disponíveis sobre os potenciais benefícios e prejuízos para a saúde do uso de e-cig e destacamos as descobertas de estudos que examinam os e-cigs como ferramentas para parar de fumar. Como os cigarros eletrônicos só ganharam popularidade nos últimos anos, poucos estudos foram capazes de demonstrar o impacto do uso de cigarros eletrônicos na redução de danos relacionados aos cigarros combustíveis. Além disso, os efeitos na saúde dos cigarros eletrônicos em nível populacional devem ser equilibrados com os danos do uso de cigarros eletrônicos, que incluem a dependência da nicotina e a promoção do início do

uso de cigarros entre “nunca fumantes”. No que diz respeito à cessação do tabagismo, os e-cigs parecem servir como produtos de troca que podem ajudar os indivíduos a reduzir ou abandonar o uso de cigarros, mas não abordam o vício em nicotina. Por fim, discutimos nossas recomendações de maneiras pelas quais os profissionais de saúde podem rastrear e aconselhar os pacientes sobre o uso de e-cig. O objetivo deste relatório é fornecer aos profissionais de saúde as informações mais recentes sobre esse tópico, para que possam educar os pacientes sobre os possíveis prós e contras do uso do e-cig<sup>95</sup>.

Os cigarros eletrônicos têm sido comercializados como produtos com danos reduzidos, e argumenta-se que sua disponibilidade contínua pode diminuir a carga de doenças e incapacidades associadas ao consumo de cigarros. No entanto, outros argumentam que o risco de uso de cigarros eletrônicos e dependência de nicotina entre os jovens supera em muito o benefício potencial dos cigarros eletrônicos. Os efeitos de saúde a longo prazo do uso de e-cig e exposição passiva a e-cig são desconhecidos. Sabemos que entre aqueles que fumam cigarros, o uso de e-cig promove principalmente a mudança de uma forma de administração de nicotina para outra, enquanto apoia minimamente a recuperação completa do vício em nicotina. Também sabemos que precisamos corrigir a percepção de que o uso de e-cig representa a inalação de um vapor de água inofensivo, especialmente para pacientes com asma, pois estudos de pesquisa básica e de curto prazo demonstraram que o uso de e-cig pode alterar a fisiologia das vias aéreas e cardiovascular. Esquemas e ilustrações fáceis de entender dos dispositivos e-cig e componentes de e-líquidos são importantes para uma educação eficaz do paciente. Além disso, sabemos que a nicotina é altamente viciante e que quanto mais cedo na vida o uso de produtos de nicotina começar, mais difícil será parar mais tarde. Os adolescentes agora estão mais propensos a fazer a transição do uso de e-cigs sozinhos para se tornarem usuários duplos de e-cigs e cigarros combustíveis. Além disso, alguns cigarros eletrônicos têm maior teor de nicotina e nicotina com sabor menos forte do que fumar um cigarro comum, aumentando o potencial de dependência. Para evitar o uso por jovens, esforços sociais mais amplos estão sendo considerados, incluindo a proibição de produtos de e-cig com sabor, proibição de vendas online de e-cigs e e-líquidos, aumento da idade legal de uso para 21 anos e restrição

do uso em 100% áreas livres de fumo, como escolas. Os casos EVALI destacaram os perigos de ingredientes aparentemente inofensivos em e-líquidos, como o acetato de vitamina E. Além disso, os rótulos de fabricação nem sempre são abrangentes em relação aos componentes do produto e-líquido e vaping. A capacidade de personalizar dispositivos e e-líquidos com produtos contendo THC também pode aumentar o risco de doenças pulmonares às vezes fatais. Em conclusão, é necessária uma abordagem multifacetada para reduzir o uso de e-cig e a dependência de nicotina em todo o mundo. As autoridades reguladoras enfrentaram e continuarão enfrentando desafios para restringir a venda desses produtos. A aplicação das leis existentes é problemática devido à disponibilidade de fornecedores on-line e fontes informais. Como prestadores de cuidados de saúde, podemos envolver e educar nossos pacientes e suas famílias sobre o uso de e-cig durante encontros de rotina para fornecer informações factuais sobre os benefícios e riscos percebidos desses dispositivos<sup>95</sup>.

Em um estudo cruzado duplo-cego, 16 pacientes com DPOC não fumantes (idade média de 68 anos) foram expostos aleatoriamente por 4 horas a vapor passivo (mediana de PM2,5: 18 µg /m3 (faixa: 8–333)) e ar limpo (PM2,5 < 6 µg /m3) separados por 14 dias. As partículas foram medidas usando um contador de partículas ultrafinas (P-TRAK) e um dimensionador de partículas de mobilidade de varredura (SMPS). Os efeitos na saúde, incluindo proteína surfactante A (SP-A) e albumina no ar exalado, espirometria, FeNO e proteínas plasmáticas, foram avaliados antes, logo após e 24 horas após a exposição. Os participantes relataram sintomas durante as sessões de exposição. Os dados foram analisados usando modelos mistos. O SP-A no ar exalado foi afetado negativamente pela exposição ao vape e várias proteínas plasmáticas aumentaram significativamente. A irritação da garganta foi mais pronunciada durante a exposição passiva ao vape, enquanto FVC e FEV1 diminuíram, porém, não significativamente. Em conclusão, os resultados deste estudo indicam que o vape passivo é capaz de exercer pequenas respostas inflamatórias agudas nos pulmões e no sangue, bem como irritação na garganta. Apesar do estudo ser modesto em seu tamanho com um escopo restrito, ele oferece novas descobertas sobre os danos potenciais dos cigarros eletrônicos. Embora mais

pesquisas sejam necessárias, está claro que as emissões de cigarros eletrônicos não são aerossol meramente inofensivo. No futuro, recomendamos mais estudos sobre a exposição passiva ao vape em subgrupos sensíveis e estudos de pessoas cronicamente expostas ao vaping passivo, pois esses estudos são praticamente inexistentes<sup>96</sup>.

Foram usados os dados da Onda 4 do Estudo de Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde (PATH) com 22.233 adultos coletados de dezembro de 2016 a janeiro de 2018. A associação transversal de ocorrências de vaping ao longo da vida com sibilância e sintomas respiratórios relacionados foi examinada usando modelos de regressão logística ponderada multivariada considerando o desenho de amostragem complexo. De acordo com os dados ponderados do PATH Wave 4, cerca de 89,9% dos adultos nunca vaporizaram, 3,2% dos adultos vaporizaram uma vez, 3,2% vaporizaram 2 a 10 vezes, 1,3% vaporizaram 11 a 20 vezes, 1,1% vaporizaram 21 a 50 vezes, 0,4% vaporizaram 51 a 99 vezes e 0,9% vaporizaram 100 ou mais vezes em toda a vida. Em comparação com adultos que nunca vaporizaram, os adultos que vaporizaram 2 a 10 vezes tiveram uma associação significativamente maior com sibilos (OR = 1,4, IC 95%: 1,1 a 1,6), sibilos nos últimos 12 meses (OR = 1,5, IC 95%: 1,2 a 1,9) e o número de crises de sibilância nos últimos 12 meses (OR = 1,5, IC 95%: 1,2 a 1,8). Adultos que vaporizaram 11 a 20 vezes e 100 ou mais vezes tiveram associações semelhantes com sibilos aos adultos que vaporizaram 2 a 10 vezes. Controlar o uso de outros tabacos atenuou as associações. Verificou-se que as ocorrências de vaping ao longo da vida estão associadas a algumas definições de chiado autorreferido em análises transversais ajustadas para outro uso de tabaco. Usando os dados transversais do PATH Wave 4 com 22.233 adultos, encontramos associações significativas entre ocorrências de vaping ao longo da vida e chiado ou assobio no peito, chiado ou assobio no peito nos últimos 12 meses, bem como o número de ataques de chiado nos últimos 12 meses. Os resultados do estudo sugerem que estudos maiores com prazos e medidas mais precisos são necessários para entender melhor as possíveis conexões entre a experimentação de vaping e os sintomas de chiado que poderiam informar nossa compreensão dos efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde e das decisões políticas resultantes<sup>97</sup>.

#### Questão 4

---

#### **Quais são os riscos e impactos à saúde dos sais de nicotina utilizados em alguns tipos de DEF?**

Cigarros eletrônicos (DEFs) evoluíram por meio de várias inovações técnicas, e a liberação de nicotina também melhorou, embora tenha demonstrado variar consideravelmente entre os produtos de cigarro eletrônico. Sob o mesmo regime de utilização, usuários de cigarros eletrônicos podem obter maiores aumentos nos níveis de nicotina do sangue do que usuários inexperientes, embora em um ritmo muito mais lento do que a taxa alcançada fumando um cigarro convencional. Sabe-se também que a ingestão e distribuição de nicotina do cigarro eletrônico também está relacionada e é influenciado pela topografia do *puff* do usuário, que diferem significativamente do comportamento da baforada associada ao fumo. Ao focar em usuários experientes de cigarros eletrônicos foi demonstrado que a nicotina no sangue é comparável ou superior aos níveis que podem ser obtidos em comparação ao fumo. Estudo farmacocinético recente também descobriu que doses semelhantes e velocidade de oferta de nicotina podem ser alcançados entre os usuários de dispositivos de cigarro eletrônico de tanque mais do que com cigarros convencionais<sup>(23)</sup>.

A forma de nicotina normalmente usada em E-líquidos é denominada como nicotina de "base livre". A nicotina de base livre é volátil. Como resultado, quando um aerossol de cigarro eletrônico é inalado por um usuário, a nicotina tem maior probabilidade de eliminar as gotículas do gás de aerossol, depositando-se na boca e no trato respiratório superior, onde será absorvida pelo sangue. A necessidade de um cigarro eletrônico mais eficaz e atraente com produtos fornecendo alternativas satisfatórias para fumar tem levado ao recente desenvolvimento e comercialização de E-líquidos contendo "saís de nicotina". Os saís de nicotina são formados pela reação da nicotina com um ácido adequado e são menos voláteis do que a nicotina de base livre. Como resultado, uma fração maior de nicotina na forma de sal deveria permanecer em gotículas de aerossol inaladas até que o aerossol atinja os alvéolos para absorção

pulmonar. Para absorção pulmonar, uma vez depositados, os sais de nicotina devem primeiro se dissociar em base livre e ácido, para permitir a nicotina de base livre, não polar, solúvel em lipídios, entrar nos alvéolos<sup>(23)</sup>.

A nicotina nos produtos do tabaco pode ser encontrada na forma de base livre ou protonada ("sal"), dependendo do pH do produto. Em documentos internos da indústria do tabaco, a forma de nicotina é há muito reconhecida como fundamental para a experiência sensorial do uso do tabaco, principalmente no que se denomina de "impacto". Usando sais de nicotina, a JUUL foi capaz de empregar concentrações de nicotina tão altas quanto 50 mg/mL de cada vez quando os produtos disponíveis no mercado tinham uma concentração média de nicotina de 12 mg /mL, predominantemente na forma de base livre. A transição para um líquido de alta concentração de nicotina à base de sal permitiu aos fabricantes JUUL projetar um dispositivo que emite um alto teor de nicotina em um pequeno volume de inalação<sup>(24)</sup>.

Como resultado da formulação do sal de nicotina, os vapores do mod são capazes de entregar altas concentrações de nicotina em uma formulação que é menos aversiva do que seria se fosse entregue em uma formulação de base livre. Embora a pesquisa de patentes não seja revisada por pares, os laboratórios fabricantes de JUUL descobriram que as concentrações máximas de nicotina no sangue e a quantidade total de nicotina distribuída eram comparáveis a um cigarro tradicional. Além disso, a exposição à nicotina entre os jovens que usam cigarros tipo pod é maior do que entre aqueles que fumam exclusivamente cigarros combustíveis<sup>(25)</sup>.

Os eventos adversos de curto prazo mais frequentemente relatados associados ao uso de cigarros eletrônicos são leves e incluem irritação na garganta e na boca, dor de cabeça, tosse seca e náusea; no entanto, esses efeitos colaterais costumam ser autolimitados e se resolvem com o tempo. O uso de cigarro eletrônico também tem efeitos cardiovasculares, elevando a frequência cardíaca e a pressão arterial diastólica, mas menos do que os cigarros combustíveis. Os cigarros eletrônicos também estão associados ao desenvolvimento de sintomas respiratórios em adolescentes e à redução da função imunológica pulmonar<sup>(25)</sup>.

A preocupação mais séria em relação ao uso de cigarro eletrônico em adolescentes é o potencial de efeitos de longo prazo no desenvolvimento e comportamento do cérebro. Os receptores nicotínicos de acetilcolina regulam aspectos críticos do desenvolvimento do cérebro, e baixas doses de exposição à nicotina podem afetar negativamente o desenvolvimento do cérebro, levando a problemas cognitivos e desenvolvimento de níveis mais problemáticos de uso. A vulnerabilidade à nicotina em estágios iniciais da adolescência pode ajudar a explicar por que a idade do primeiro cigarro é clinicamente indicativa da gravidade do uso de nicotina mais tarde na vida, bem como preditiva de sucesso futuro na cessação. Jovens que iniciam e progressivamente rapidamente no tabagismo correm um risco maior de se tornarem fumantes crônicos mais tarde na vida adulta, e os sintomas de dependência do tabaco são evidentes entre adolescentes que usaram um único produto do tabaco por apenas um a dois dias durante o mês anterior. A exposição à nicotina durante a adolescência também está associada a um maior risco de sintomas de humor e atenção<sup>(25)</sup>.

Específico para os jovens, o vício e a dependência da nicotina que levam ao uso de tabaco por toda a vida são uma grande preocupação quando se considera o uso de cigarros eletrônicos. Noventa por cento dos fumantes de cigarros adultos começaram a fumar antes dos 18 anos, e o cérebro do adolescente é mais suscetível ao vício da nicotina, mesmo com exposição intermitente. A nicotina é um ingrediente na maioria das soluções de cigarro eletrônico e é o ingrediente principal em produtos de tabaco que causa dependência. As ações psicoativas primárias da nicotina estão relacionadas à sua ligação ao receptor colinérgico da nicotina no cérebro para liberar dopamina, que é parte da via envolvida na recompensa induzida por drogas. A dependência da nicotina é uma adaptação à exposição à nicotina durante tempo e, portanto, as altas concentrações de nicotina nos cigarros eletrônicos são uma grande preocupação. Estudos sobre o uso de cigarros eletrônicos revelaram que, dependendo da duração do uso e da topografia de inalação do usuário, os níveis séricos de nicotina podem ser tão altos com o uso de cigarros eletrônicos quanto com o uso de um cigarro convencional. Em 1 estudo, as concentrações de cotinina urinária (um biomarcador para exposição à nicotina) entre adolescentes que usam JUUL foi

ainda maior do que as concentrações de cotinina urinária daqueles que fumavam cigarros convencionais. A terapia de reposição de nicotina aprovada pela FDA aumenta as concentrações séricas de nicotina gradualmente e em níveis mais baixos do que os cigarros, diminuindo assim o potencial de dependência (26).

Existem preocupações com os efeitos adversos da nicotina para a saúde, embora a maioria das mortes e doenças causadas pelos produtos do tabaco sejam secundárias a outros tóxicos além da nicotina. Estudos apoiam que a dependência da nicotina afeta as áreas do cérebro que controlam as funções executivas, memória e humor, e a nicotina demonstrou ter efeitos no desenvolvimento neurológico em crianças com exposição pré-natal ao cigarro. No relatório do NAS, concluiu-se que “a exposição à nicotina dos cigarros eletrônicos provavelmente aumenta o risco em pessoas com doenças cardiovasculares preexistentes, mas o risco em pessoas sem doença (s) cardiovascular (es) é incerto. Também se concluiu que é plausível que a nicotina possa atuar como promotor de tumor, mas as evidências sugerem que é improvável que aumente a incidência de câncer (26).

### Carcinogênese

Os efeitos dos cigarros eletrônicos não se limitam aos cânceres de cabeça e pescoço, e há evidências crescentes que sugerem que eles podem desempenhar papéis ativos na patogênese de outras doenças malignas, como câncer de pulmão e bexiga. Por exemplo, há relatos que cigarro eletrônico age nas células do pulmão humano e da bexiga, sugerindo suscetibilidade dessas células à transformação oncogênica e carcinogênese. Outros experimentos in vitro usando células epiteliais das vias aéreas humanas e experimentos in vivo em pulmões de camundongos demonstraram que o aerossol dos cigarros eletrônicos induz estresse oxidativo, esgota a glutatona e regula positivamente a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, a exposição ao cigarro eletrônico mostrou promover transição epitelial para mesenquimal em células de câncer de pulmão, sugerindo eles podem contribuir para a metástase em indivíduos com risco de câncer de pulmão. Usuários do E-cigarro demonstraram maiores concentrações de aminas aromáticas carcinogênicas, sugerindo um papel potencial do cigarro eletrônico na patogênese do câncer de bexiga. A

pesquisa atual sobre o papel dos cigarros eletrônicos no câncer concentra-se principalmente em cabeça e pescoço, câncer de bexiga e pulmão, e a maioria de evidência na literatura é limitada a estudos in vitro ou in vivo. O perfil de segurança dos cigarros eletrônicos nesses tipos de câncer precisa ser avaliado em mais detalhes usando estudos clínicos para entender melhor os efeitos toxicológicos dos cigarros eletrônicos na promoção da carcinogênese<sup>(27)</sup>.

Nesta amostra nacionalmente representativa de jovens dos EUA, os sintomas de dependência de nicotina foram de prevalência e gravidade apreciáveis em usuários de JUUL e mais comuns entre jovens que vaporizaram com mais frequência e usaram várias outras substâncias não nicotínicas. Essas descobertas contribuem com mais evidências de que a dependência de cigarros eletrônicos é provavelmente uma expressão genuína do transtorno do uso de tabaco entre os jovens dos EUA. Isso tem implicações importantes para a triagem de dependência de nicotina, pois o HONC pode ser uma maneira fácil e confiável de avaliar os sintomas de dependência de nicotina em jovens, bem como o risco de uso de outras drogas. Eles também sugerem que a triagem de dependência de nicotina pode justificar a priorização em ambientes de serviços de saúde pediátricos, particularmente em jovens que usam produtos de cigarro eletrônico tipo cápsula e usam outras substâncias. Dada a suposição de que a dependência da nicotina pode dificultar o abandono do uso e evidências de que uma parcela substancial dos jovens usuários de cigarros eletrônicos dos EUA está interessada em parar, são necessários tratamentos de prevenção e cessação do uso de cigarros eletrônicos baseados em evidências. A prevalência e as consequências para a saúde da dependência da nicotina em adolescentes usuários de JUUL e outros produtos de cigarro eletrônico estilo cápsula devem ser consideradas em políticas regulatórias que visam proteger a saúde da população pediátrica. Idealmente, essas políticas estariam alinhadas com o Plano de Prevenção do Tabaco Juvenil da FDA para se concentrar em limitar o acesso dos jovens e a comercialização de JUUL, bem como educá-los sobre os perigos de qualquer uso de tabaco<sup>98</sup>.

Oito adultos jovens usuários de ECIG foram recrutados. Um único estudo cruzado cego foi usado. Os participantes foram instruídos a dar dez tragadas de

1,5 segundo, cada uma separada por 20 segundos. Após a autoadministração, a frequência cardíaca foi registrada e os participantes preencheram os questionários Efeitos de drogas, Efeitos diretos da nicotina e Efeitos diretos do ECIG. A dose diária padrão de nicotina do usuário de ECIG influenciou os efeitos recompensadores e aversivos da nicotina, pois a dose de 10 mg/ml foi considerada aversiva neste grupo de usuários. A combinação de sabor e nicotina aumentou os efeitos subjetivos dos ECIGs. Em conclusão, o presente estudo contribui para um corpo emergente de literatura focado no uso de ECIG, avaliando os efeitos subjetivos de baixas doses de concentrações de nicotina. Este estudo fornece uma confirmação laboratorial de estudos observacionais que descobriram que os jovens preferem sabores e muitos provavelmente parariam de usar ECIGs se os sabores não estivessem mais disponíveis. Além disso, a nicotina em baixa dose produz dependência de nicotina de baixa a moderada consistente com o uso de nicotina em alta dose. Esses resultados são preocupantes, pois a maioria dos usuários de ECIG são adolescentes ou adultos jovens e esse comportamento de uso de drogas pode levar ao uso tradicional de cigarros ou outras drogas. Além disso, os ECIGs produzem um perfil viciante bifásico que depende da dose padrão diária do usuário do ECIG. Por exemplo, os usuários de nicotina de baixa dose no presente acharam a dose de 10 mg/ml de nicotina aversiva, enquanto os usuários de nicotina de alta dose acham isso gratificante. Tomados em conjunto, os efeitos significativos encontrados neste estudo garantem uma investigação mais aprofundada sobre os efeitos subjetivos da nicotina em baixas doses, bem como possíveis riscos à saúde associados à inalação de vapor de nicotina em baixas doses em usuários de ECIG<sup>99</sup>.

## Questão 5

---

### **Quais são os riscos e impactos à saúde da utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes por meio dos DEF?**

Desde o lançamento do cigarro eletrônico de primeira geração, que era em forma de cigarro, três gerações se seguiram. A segunda geração de dispositivos exibiu uma mudança de estilo, bem como introduziram elementos de baterias recarregáveis maiores e tanques de fluido de cigarro eletrônico recarregáveis.

Dispositivos de terceira geração adicionaram a capacidade de modificar a voltagem fornecida ao atomizador para alterar a temperatura do atomizador, geralmente até 212 °C, com consequentes efeitos na quantidade de produção de vapor. Além disso, dispositivos de terceira geração, com maior capacidade de bateria e o tamanho da unidade, permitiu a fixação de tanques maiores permitindo maior armazenamento de líquidos para cigarros eletrônicos. Estas mudanças operacionais, bem como a capacidade do usuário avançado de pessoalmente modificar os dispositivos adicionando uma variável difícil de se controlar na avaliação do risco da unidade de cigarro eletrônico, especialmente considerando o potencial de abuso de drogas<sup>(28)</sup>.

A vaporização da Cannabis foi proposta bem antes do primeiro cigarro eletrônico com estudos demonstrando que a vaporização da Cannabis produz concentrações plasmáticas de Δ-9-tetrahidrocannabinol (Δ-9-THC) comparáveis ao fumo tradicional de combustão de Cannabis. Entretanto, atualmente outras drogas têm sido utilizadas nos DEFs como os canabinóides sintéticos (SCs), as catinonas sintéticas, a benzoilmetilecgonina (cocaina), o ácido gamma-hidroxibutírico (GHB), a heroína, o fentanil, a 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e a metanfetamina<sup>(28)</sup>.

O termo 'vaporização' é usado tanto coloquialmente quanto na literatura para descrever a inalação pela boca de um produto vaporizado de um dispositivo que usa energia elétrica para aquecer o produto a ponto de vaporização. O produto pode se referir a substâncias com inalação desejada e efeitos como a nicotina dissolvida em E-líquidos (geralmente uma mistura de propilenoglicol e glicerina); material vegetal triturado colocado diretamente no dispositivo de vaporização; extratos concentrados de materiais vegetais sob a forma de ceras espessas ou óleos, puros ou diluídos em E-líquido; ou substâncias diretamente pingadas na bobina quente para produzir vapor. Os dispositivos de vaporização podem ser classificados em duas grandes categorias: dispositivos portáteis de vaporização, alimentados por baterias ou vaporizadores de mesa e "Vaping" pode se referir ao uso de cigarros eletrônicos ou vaporizadores de mesa ou ambos<sup>(28)</sup>.

## Cannabis

Os efeitos são dependentes da dose, bem como a frequência de uso e método de preparação. Os efeitos tóxicos podem incluir: redução psicomotora e do desempenho cognitivo, ansiedade e ataques de pânico, episódios psicóticos, delírios, alucinações, fala arrastada, alterações de humor, hipotensão ortostática e taquicardia. Existem relatos de aumento de taxas de conjuntivite, independentemente da via de administração, bem como a exacerbação de doenças psicóticas pré-existente e desenvolvimento da síndrome de hiperêmese canabinoide em usuários de longo prazo, particularmente aqueles que consomem Cannabis com um alto conteúdo de Δ-9-THC. Há também um relato de caso de insuficiência respiratória aguda em paciente que vaporizou óleo de Cannabis aproximadamente uma vez por semana durante vários anos, mas nunca tinha fumado (28).

Vaping é um modo de uso altamente prevalente entre pacientes da maconha medicinal, com 39% dos respondentes de pesquisa tendo vaporizado no mês passado. No entanto, raramente é uma via de administração explícita, muitas vezes combinado com outros produtos, incluindo tabagismo, oral e tópico. Existem vários acessórios para cigarros eletrônicos, incluindo cabeças de bobina intercambiáveis, especificamente projetadas e adaptadas para uso vaporizando material vegetal seco, concentrados de óleo e E-líquidos à base de Cannabis. Uma temperatura de aproximadamente 200 °C é suficiente para a descarboxilação e vaporização com os canabinóides vaporizando a temperaturas que variam de 157 a 220 °C. Exposição a altas temperaturas ou exposição prolongada para a bobina de aquecimento resultará na formação subsequente de subprodutos pirolíticos tóxicos. Além disso, um estudo dos agentes diluentes comuns misturados com óleo de Cannabis antes de usar em E-cigarettes descobriram que a 230 °C uma série de aldeídos tóxicos, incluindo acetaldeído e formaldeído foram produzidos. Várias marcas de vaporizadores eletrônicos de bancada foram analisadas usando uma temperatura de vaporização de 210 °C com recuperação de vapor de Δ-9- THC variando entre 54,6 a 82,7% e Canabidiol (CBD) de 51,4 a 70,0% (28).

Além de usar dispositivos de vaporização, como cigarros eletrônicos, para vaporizar E-líquidos e material vegetal de Cannabis, os dispositivos também são empregados para consumir concentrados de Cannabis de alta potência que contêm conteúdo de Δ-9-THC significativamente maior (~80% c.f. ~10%), e pode ser facilmente vaporizado. Os concentrados podem ser divididos em quatro categorias: **kief** de processos de extração a seco, como gelo seco; óleo de haxixe (também conhecido como bolha) da extração de água; óleo de mel butano (BHO) (também conhecido como cera, quebra ou broto) de extração de solvente de butano (outros solventes orgânicos também podem ser usados); e óleo de CO<sup>2</sup>. Porque o processo de extração não é regulamentado e muitas vezes realizado em laboratórios clandestinos, existe uma ampla variação na pureza e potência desses produtos. Vapers de Cannabis experientes relataram preferência por óleo de haxixe (45,5%), e botões secos (39,4%) sobre cera Δ-9-THC (15,2%). A análise dos concentrados revelou que 83,3% das amostras continha alguns solventes residuais, sendo isopentano o mais comum solvente residual identificado (29,8%) e pesticidas (33,3% das amostras de concentrado). Um novo método de envolvimento em canabinóides é por meio de uma técnica conhecida como “dabbing”, que envolve aquecer um concentrado de Cannabis, muitas vezes BHO, em altas temperaturas e inalando o vapor resultante, e muitas vezes, a “pincelada” de óleo é vaporizada na extremidade de uma haste de vidro que foi aquecida com um maçarico ou usada em um vaporizador ou cigarro eletrônico <sup>(28)</sup>.

### Canabinóides sintéticos

Os canabinoides sintéticos (SCs) consistem em centenas de drogas sintéticas com base na estrutura de Δ-9-THC, e são particularmente atraentes para os jovens devido a: falta de disponibilidade métodos de detecção em fluidos corporais, amplamente causados por um influxo regular de novas entidades estruturantes para o mercado; a percepção de que as drogas são naturais e, portanto, legais e/ou inofensivas; e a facilidade de acesso, muitas vezes através de lojas de conveniência e da Internet. Os nomes das ruas para SCs variam de acordo com país; os mais comuns são “K2”, “Spice” e “Kronic”. As vias usuais de administração são inalatórias, intranasais e orais. A maior afinidade de SCs e a presença de múltiplos ativos metabólitos podem explicar o aumento da

morbidade e mortalidade visto com abuso de SC quando comparado com Cannabis<sup>(28)</sup>.

Os efeitos dependem do usuário individual, da dosagem, da SC e sua mistura. Náusea e vômito, hipocalemia, psicose aguda, ataque de pânico, confusão, agitação, cegueira, surdez, dor leve a intensa, bradicardia sinusal grave ou taquicardia, arritmias ventriculares, hipo ou hipertermia, hipo ou hiperglicemia, sudorese, espasmos musculares, dor no peito, falta de ar, infarto do miocárdio, abdomiólise, acidente vascular cerebral isquêmico, delírio excitatório, lesão renal aguda, convulsões, alucinações, efeitos cardiotóxicos e coma foram relatados. Morte devido a evento isquêmico cardíaco e ansiedade extrema levando ao suicídio também foram relatados após o uso de SC<sup>(28)</sup>.

A fabricação de SCs em cartuchos líquidos para uso em cigarros eletrônicos tem sido relatada. Essas soluções são coloquialmente referidas como “Buda azul”, “C-líquido”, “E-líquido à base de plantas”, e outros. Em contraste, os canabinóides sintéticos não polares são geralmente pulverizados em ervas aromáticas e vaporizado usando uma cabeça de bobina de erva seca instalada em um E-cigarette, em vez de consumido como um E-líquido devido à sua baixa solubilidade. Há vários relatos de intoxicação por vaporização de canabinóides sintéticos, com relatos da polícia de que os alunos estavam colocando gotas em suas línguas, misturando-o com doces ou refrigerantes e usando cigarros eletrônicos para vaporizar a droga<sup>(28)</sup>.

### **Metanfetamina**

A metanfetamina é um estimulante do sistema nervoso central que pertence a ambas as classes de drogas anfetaminas e fenetilamina, sendo seus efeitos comportamentais típicos de vigilância, energia e euforia. As vias usuais de administração são inalatórias, oral, intravenosa e intranasal.

Inquietação, insônia, hipertermia, convulsões, agitação, psicose, paranoia, sede, diaforese, parestesia, dores de cabeça, agressão, angina, náuseas e vômitos, alucinações, palpitações, dispneia, fibrilação ventricular, infarto do miocárdio, cárie dentária (boca de metanfetamina), coma e insuficiência renal, bem como

rabdomiólise e ideação suicida foram relatados. Um aumento na taxa de acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico em jovens (<45 anos) também foi relatado com acidente vascular cerebral isquêmico notado como mais comum com uma via de administração inalatória (28).

A literatura indica que um número crescente de indivíduos está usando vaporização de drogas, como cigarros eletrônicos, como um novo método de administração para metanfetamina. Além disso, pesquisadores mostraram recentemente que a metanfetamina está presente em concentrações razoáveis em vapor de E-cigarros. Enquanto a literatura evidencia o uso de E-cigarros para a vaporização da metanfetamina é atualmente limitada, usuários de fóruns de drogas na Internet afirmaram ter usado cigarros eletrônicos, canetas vaporizadoras e / ou unidades de mesa para vaporizar a metanfetamina (28).

### **3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA)**

3-4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA), também conhecido como “Ecstasy” ou “Molly” é um derivado da anfetamina e psicoestimulante usado principalmente como uma droga recreativa para aumentar a empatia do usuário e euforia. As vias de administração usuais são orais, intranasal, inalatória e via injeção intravenosa (28).

Náusea, vômito, inquietação, tremor, hiperreflexia, irritabilidade, trismo e bruxismo, palpitações, confusão, agressão, psicose, ataque de pânico, hipertermia, síndrome da serotonina, arritmias cardíacas, hipertensão, hiponatremia, convulsões, coma, morte são alguns dos eventos adversos relatados da MDMA (28).

Há evidências em fóruns de drogas na Internet de usuários que empregam técnicas de vaporização, como cigarros eletrônicos e vaporizadores de mesa, para vaporizar MDMA. Em vários casos, os usuários fizeram menção à garantia do medicamento que foi convertido na forma de base livre antes da vaporização. Uma pesquisa determinou que 11,7% da vaporização eletrônica pelos usuários do dispositivo “vaping” MDMA (28).

## Catinonas sintéticas

Uma das principais classes de novas substâncias psicoativas são as catinonas sintéticas que são vendidas como alternativas à 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e outras anfetaminas, com as quais eles compartilham semelhanças estruturais, ou cocaína. As catinonas são frequentemente comercializadas como drogas legais ou rotuladas como "sais de banho", "alimentos vegetais" ou "produtos químicos de pesquisa". As catinonas sintéticas têm um rápido início de ação de efeitos psicoestimulantes que podem durar de minutos a horas, dependendo da rota de administração. Eles produzem efeitos semelhantes à anfetamina com usuários relatando euforia, maior sociabilidade, excitação sexual, empatia e maior foco. Há quatro Catinonas sintéticas principais: 3,4-Metilenodioxipirovalerona (MDPV); α-PVP; Mefedrona e Metilona<sup>(28)</sup>.

A 3,4-Metilenodioxipirovalerona (MDPV) foi uma das primeiras catinonas sintéticas de abuso por causa de seus fortes efeitos psicoestimulantes. Características clínicas relatadas incluem agitação, psicose, paranoia, taquicardia, rabdomiólise, hipertermia, acidose metabólica, insuficiência renal aguda e morte. Em um estudo de caso de 23 pacientes com teste positivo para MDPV, todos, exceto um, foram admitidos ao hospital e a maioria foi internada na UTI, com um relato de morte<sup>(28)</sup>.

Entre 2011-2015, houve pelo menos 23 mortes em que α-PVP foi a causa direta ou contribuiu para a morte. Seu mecanismo de ação assemelha-se ao do MDPV. Vias de administração de α-PVP incluem cheirar, injeção, oral, fumar / inalar, sublingual e retal. As características clínicas associadas ao α-PVP incluem taquicardia, hipertermia, hipertensão, agitação, paranoia, alucinações, agressão, midríase e insônia; no entanto, os efeitos tóxicos são frequentemente difíceis de atribuir devido ao poli consumo de drogas<sup>(29)</sup>.

Os efeitos adversos do uso de mefedrona incluem uma mudança na temperatura corporal, agitação, midríase, fala arrastada, visão turva, náusea, vômito e convulsão. Os efeitos tóxicos agudos incluem hipertensão, taquicardia, dor torácica, paranoia, psicose e ideação suicida. Houve pelo menos 12 casos

documentados em que a morte foi atribuída à mefedrona ou intoxicação por múltiplas drogas envolvendo mefedrona<sup>(28)</sup>.

A Metilona é um análogo direto do MDMA e como tal, seu mecanismo de ação é semelhante ao do MDMA e mefedrona. Há pelo menos quatro casos notificados de morte nos Estados Unidos e um na França relacionados à Metilona<sup>(28)</sup>.

Há evidências do uso de cigarro eletrônico de uma variedade de catinonas sintéticas em fóruns de drogas ilícitas, incluindo a percepção da importância do usuário da capacidade de consumir drogas furtivamente em público. Além disso, há evidência de que o MDPV foi administrado por vaporização e que os cigarros eletrônicos estão sendo usados para vaporizar drogas como metanfetamina e a-PVP como vaporização, pois tem um início mais rápido de efeitos e uma duração de ação mais curta quando comparada à inalação nasal<sup>(28)</sup>.

### Cocaína

A cocaína é a segunda droga ilícita mais comum em todo o mundo e é um estimulante do sistema nervoso central e periférico. Intranasal, intravenosa e inalatória são as vias de administração mais comuns.

Os possíveis efeitos tóxicos incluem infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular, convulsões, paranoia, hipertermia, comportamento bizarro e violento, prolongamento do QRS, prolongamento de Q-T, parada respiratória, delírio, psicose, ansiedade, rigidez muscular, visão turva e náusea<sup>(28)</sup>.

Fóruns de drogas ilícitas sugerem que a cocaína em sua forma de base livre (crack) está sendo usada em dispositivos do tipo cigarro eletrônico com usuários afirmando que os E-líquidos contendo cocaína estão disponíveis para compra. Os dados da pesquisa revelaram que 10,9% dos usuários de DEFs vaporizaram cocaína em pó e 8,4% vaporizaram crack de cocaína. O ponto de fusão do sal cloridrato da cocaína é 195° C, no entanto, na temperatura de vaporização a cocaína se decompõe. A cocaína pode ser convertida de sal cloridrato para a forma de base livre que pode ser volatilizada em ~100 °C, porém em temperaturas superiores a 200 °C a perda do grupo benzoíla através de uma

reação de eliminação começa a ocorrer e os degradantes termolíticos que podem ser gerados no processo de aquecimento à vaporização, para cocaína e metanfetamina, incluem potenciais cancerígenos e produtos psicoativos de pirólise (28).

### **Heroína**

A heroína é um opióide que atua como depressor do sistema nervoso central, que é mais comumente injetado por via intravenosa, mas também pode ser inalado ou aspirado por via intranasal (28).

Agitação, alucinações, paranoia, taquicardia sinusal, convulsões, letargia, hipotonia, apnéia, leucoencefalopatia, edema pulmonar, coma e morte súbita foram relatados após uso de heroína. Produtos de pirólise da vaporização da heroína em altas temperaturas podem induzir encefalopatia e a inalação de heroína também demonstrou causar pneumonia eosinofílica aguda (28).

Os fóruns de drogas ilícitas sugerem que a forma de base livre da heroína está sendo usada em dispositivos eletrônicos pessoais, como cigarros eletrônicos. Pesquisa de conveniência descobriu que 7,1% das respostas de usuários de dispositivos de vaporização eletrônica consumiram heroína (28).

### **Fentanil**

O fentanil é um agonista entre todos os receptores opióides com 50-100 vezes mais potência do que a morfina. A potência dos análogos do fentanil varia com o carfentanil é 10.000 vezes mais potente do que a morfina. Efeitos do fentanil e seus derivados são semelhantes aos de outros opioides, incluindo analgesia, ansiólise, euforia e sonolência (28).

Constipação, náusea, prurido, hipotensão ortostática, rigidez de parede torácica, confusão, alucinações, fraqueza, e convulsões são todos possíveis efeitos tóxicos do Fentanil. Dentro de casos de overdose, os sinais incluem fadiga extrema, obnubilação, parada cardíaca, bradipneia, confusão grave e parada respiratória. Um estudo descobriu que 7,3% dos usuários de dispositivos de vaporização eletrônicos tinham vaporizado fentanil (2,5%) (28).

O risco de DEFs serem usados como sistemas de oferta de droga ilícita deve dirigir o foco aos grupos que estão em o maior risco potencial, bem como se esta via de administração do medicamento possui um benefício de redução de risco para os usuários. As características de usuários de cigarros eletrônicos, bem como aqueles que experimentam a tecnologia mostra uma tendência alarmante para adolescentes e jovens adultos do uso e da experimentação, um padrão que se reflete na exposição à droga ilícita<sup>(28)</sup>.

As primeiras 4 vagas (2013–2017) da Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde estudo foram analisados em 2020. Adolescentes (de 12 a 17 anos) que relataram nunca ter usado maconha em ondas basais foram incluídas. As ondas 1 a 3 foram consideradas como linha de base para suas ondas de acompanhamento de 12 meses. Equações de estimativa generalizada foram usadas para avaliar a modificação do efeito de internalizando a saúde mental e externalizando problemas de saúde mental nas associações entre linha de base após 30 dias de uso de cigarro eletrônico e uso de cannabis após 30 dias no acompanhamento, controlando para características individuais e leis estaduais de maconha recreativa. O uso basal de cigarros eletrônicos foi significativamente associado ao uso de cannabis no acompanhamento ( $AOR=4,81$ ,  $IC\ 95\% = 2,93, 7,90$ ). Adolescentes com alta gravidade de internalizar problemas de saúde mental/externalizar problemas de saúde mental foram significativamente mais propensos a iniciar o uso de cannabis. No entanto, usuários atuais de cigarros eletrônicos que relataram alta gravidade de internalização de sintomas de saúde mental eram menos propensos a iniciar o uso de cannabis ( $AOR = 2,51$ ,  $IC\ 95\% = 0,92, 6,83$ ) do que aqueles que relataram baixa gravidade dos problemas de saúde mental internalizantes ( $AOR=8,84$ ,  $IC\ 95\% = 4,19, 18,65$ ). Havia nenhuma diferença pela gravidade dos problemas de saúde mental de externalização. O uso basal de cigarros eletrônicos e o endosso de problemas graves de saúde mental internalizantes/externalizantes de saúde mental foram significativamente associados ao uso subsequente de cannabis entre adolescentes norte-americanos. Esforços para reduzir o vaping juvenil e melhorar a saúde mental dos jovens podem ajudar a reduzir a iniciação à cannabis. Intervenções

personalizadas podem ser justificadas para adolescentes que usam cigarro eletrônico com a internalização de problemas de saúde mental<sup>100</sup>.

Análises transversais de dados de acompanhamento de 12 meses (N = 976; coletados de 2020 a 2021) de uma coorte de adolescentes recrutados em escolas públicas de ensino médio no norte da Califórnia (EUA) compararam cigarro eletrônico autorreferido nos últimos 30 dias, uso de cannabis e outros tabacos e boca seca (experiência geral de boca seca; inventário reduzido de xerostomia, SXI). A experiência de boca seca (nunca, ocasionalmente, frequentemente/sempre) foi modelada usando regressão logística ordenada com agrupamento em nível de escola e ajuste para gênero, raça/etnia, uso de álcool, asma, atividade física e mutuamente para cigarro eletrônico, maconha e tabaco usar. A prevalência de uso nos últimos 30 dias foi de 12% para cigarros eletrônicos, 16% para cannabis e 3% para tabaco combustível. A experiência ocasional de boca seca (54%) foi mais comum do que a experiência frequente/sempre (5%). A boca seca frequente/sempre foi mais prevalente entre os usuários frequentes (> 5 dias/mês) de cigarro eletrônico (14%) e maconha (19%) e usuários de tabaco combustível (19%) do que os não usuários desses respectivos produtos (todas as comparações p < 0,001). Em modelos ajustados por covariáveis, o uso frequente de cigarro eletrônico não foi mais significativamente associado à sensação de boca seca (OR: 1,40; IC 95%: 0,69, 2,84), enquanto o uso frequente de cannabis (OR: 3,17; IC 95%: 1,47, 6,82) e o uso de tabaco combustível (OR: 1,92; IC 95%: 1,38, 2,68) foram associados a maiores chances de relatar boca seca com mais frequência. Os resultados foram qualitativamente semelhantes usando o SXI. Neste estudo, a xerostomia não foi associada de forma independente ao uso de cigarros eletrônicos, mas foi um possível problema de saúde do uso de maconha e tabaco combustível em adolescentes<sup>101</sup>.

Quase metade dos entrevistados relatou uso diário ou semanal de THC-EVP, e muitos acessaram os produtos por meio de fontes informais, mesmo após o início do EVALI. Essas descobertas ressaltam que resultados semelhantes ao EVALI podem ocorrer novamente e destacam a importância da vigilância contínua do uso de EVP contendo THC e educação expandida e conscientização sobre os

riscos potenciais associados ao seu uso. Este trabalho expande a compreensão do uso de THC EVP entre adultos nos EUA, o que é particularmente importante em meio ao cenário em evolução das políticas estaduais de maconha e após o surto nacional de lesões pulmonares graves associadas ao uso de EVPs contendo THC. Vigilância e pesquisa aprofundadas adicionais sobre comportamentos de uso de EVP, conteúdos (incluindo aditivos), fontes de produtos, associações com a conscientização de EVALI e motivações para uso, incluindo as informações fornecidas neste relatório, podem informar ainda mais os esforços de prevenção e educação e orientar futuros esforços de resposta a surtos. O CDC e o FDA recomendam que as pessoas não usem produtos eletrônicos ou vaporizadores que contenham THC, principalmente de fontes informais, como amigos, familiares ou revendedores pessoais ou online. Como o acetato de vitamina E está fortemente ligado ao EVALI, ele não deve ser adicionado a nenhum produto de cigarro eletrônico ou vaping. Além disso, as pessoas não devem adicionar nenhuma outra substância não pretendida pelo fabricante aos produtos, incluindo produtos adquiridos em estabelecimentos varejistas. As evidências não são suficientes para descartar a contribuição de outros produtos químicos em produtos THC ou não THC, em alguns dos pacientes EVALI relatados. Produtos de cigarro eletrônico ou vaping (contendo nicotina ou THC) nunca devem ser usados por jovens, adultos jovens ou mulheres grávidas. O uso de THC tem sido associado a uma ampla gama de efeitos à saúde, particularmente com uso frequente prolongado. A melhor maneira de evitar efeitos potencialmente nocivos é evitar o uso de produtos de cigarro eletrônico ou vaping contendo THC<sup>102</sup>.

Embora o agrupamento de líquidos vaping apresentados neste trabalho seja um tanto subjetivo, este trabalho fornece fortes evidências de que diferentes padrões de isômeros de THC observados nos produtos representam diferentes processos para produzir materiais de origem com alto teor de THC. Os líquidos vaping relatados neste trabalho foram obtidos de vários locais nos EUA, mostrando que a ocorrência de isômeros de THC não naturais nesses produtos era generalizada. Dado que esses isômeros provavelmente já estão presentes em materiais de origem com alto teor de THC, é de se esperar que isômeros não naturais de THC sejam encontrados em outros produtos contendo THC.

Recentemente, encontramos alguns doces de THC nos quais d9THC e d6a, 10aTHC eram canabinóides predominantes, e quantidades significativas de d8THC e ambos os estereoisômeros d10THC foram encontrados (dados não publicados). A presença de isômeros de THC não naturais em produtos de Cannabis levanta questões com relação à sua legalidade e possíveis preocupações de segurança. Todos os isômeros posicionais do THC e suas variantes estereoquímicas estão listados como Anexo 1 na Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas e pela DEA dos EUA. Muitas das leis estaduais nos EUA abordam apenas o isômero d9THC, deixando muita ambiguidade. No que diz respeito aos efeitos farmacológicos e à segurança dos outros isômeros do THC, apenas o isômero d8THC foi estudado até certo ponto e não temos conhecimento de nenhum relatório publicado para os outros isômeros do THC. Os produtos contendo tetrahidrocannabinol (THC) desempenharam um papel importante no surto nacional de doença pulmonar de 2019 nos EUA associada a cigarros eletrônicos ou líquidos vaping (EVALI). Devido à gravidade da doença, que resultou em 68 mortes, foi necessária uma identificação abrangente dos componentes dos líquidos vaporizados. Nosso laboratório recebeu mais de 1000 produtos líquidos vaping para análise, incluindo centenas de produtos vaping de pacientes EVALI. Neste trabalho, apresentamos os resultados para a identificação GC-MS dos canabinóides de um grande subconjunto de ca. 300 à base de maconha e vaping líquidos, com ênfase na identificação de uma série de isômeros não naturais do THC. A análise GC-MS foi conduzida usando um método validado e publicado no qual os canabinóides foram identificados como derivados de trimetilsilila após separação em uma fase comercial de 35% de sifenileno.  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol é o isômero de THC que ocorre naturalmente encontrado na planta Cannabis e foi encontrado na maioria dos líquidos vaping. No entanto, também identificamos a presença de um ou mais isômeros de THC adicionais em muitos dos líquidos vaping, incluindo  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol,  $\Delta^{6a}$ ,  $\Delta^{10a}$ - tetrahidrocannabinol,  $\Delta^{10}$ - tetrahidrocannabinol e exo-tetrahidrocannabinol. Quantidades significativas ou maiores de isômeros de THC não naturais foram encontradas em mais de 10% dos líquidos de vaporização de THC, com quantidades menores encontradas em outros 60% dos líquidos de vaporização. A exposição dos materiais de origem da Cannabis (como concentrados de maconha ou materiais de cânhamo convertidos) a tratamentos químicos e

térmicos durante a fabricação é proposta como a principal causa das isomerizações de THC<sup>104</sup>.

Este estudo fornece evidências descritivas de que o vaping de maconha dos adolescentes pode ter consequências negativas para a saúde. O uso atual de cigarros eletrônicos ou cigarros pelos adolescentes foi associado a vários sintomas respiratórios no ano anterior em modelos bivariados; no entanto, ao controlar a cannabis vaping, os sintomas não foram estatisticamente significativos. O uso de cannabis ao longo da vida com ENDS foi associado a maiores chances de todos os cinco sintomas respiratórios do ano anterior. Notavelmente, as taxas de uso de cannabis, em contraste com o uso de cigarro eletrônico ou cigarro, revelaram que muitos adolescentes haviam vaporizado cannabis. Adkins e outros. descobriram que, em comparação com os adultos, os adolescentes com EVALI tinham maiores chances de ter histórico de asma [15]. Também encontramos um relacionamento; as associações de um diagnóstico de asma e sintomas respiratórios tiveram magnitudes maiores do que cigarro, cigarro eletrônico, uso de cannabis e vaporização de cannabis com ENDS. Onda 4 de uma amostra probabilística nacional ( $N = 14.798$ ) de adolescentes (12–17 anos) usando dados de avaliação populacional de tabaco e estudo de saúde. A taxa de retenção foi de 88,4%. As chances de indicar “chiado ou assobio” no peito foram aproximadamente duas vezes maiores entre aqueles que usaram cannabis em ENDS (razão de chances ajustada [AOR] 1,81, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,47–2,22); nem os cigarros eletrônicos nem os cigarros tiveram uma associação significativa com todos os cinco sintomas respiratórios nos modelos totalmente ajustados<sup>105</sup>.

Ao contrário da percepção de que os casos de EVALI decorrem do vaping per se, nem as taxas mais altas de vaping nem o maior uso de cannabis previram uma prevalência elevada de EVALI. O mapeamento dos casos EVALI per capita do estado sugere um agrupamento geograficamente concentrado de estados de alta prevalência, bem como várias áreas de baixa prevalência. Essa variação é menos consistente com o uso de um produto comum, disponível nacionalmente, que está causando o surto do que o consumo do mercado negro ou de líquidos eletrônicos modificados localmente. Estudo observacional dos dados EVALI dos

departamentos de saúde dos estados dos EUA Ambiente Estados Unidos. Participantes Todos os estados dos EUA (n = 50). Medições O resultado de interesse foi o total de casos de EVALI de cada estado por residente de 12 a 64 anos - uma faixa etária que abrange a maioria dos pacientes de EVALI - conforme relatado na segunda semana de janeiro de 2020. Os preditores são as taxas de cigarro eletrônico adulto de 2017 a 18 uso e uso de cannabis no último mês por estado. Achados A prevalência média do estado de EVALI foi de 1,4 casos por 100.000 pessoas de 12 a 64 anos. Os mapas sugerem um cluster de alta prevalência compreendendo sete estados contíguos no norte do Centro-Oeste. Os casos EVALI per capita foram negativamente associados às taxas de vaping e uso de cannabis no mês anterior, com os coeficientes da especificação preferida em 0,239 [intervalo de confiança (IC) de 95% = 0,441, 0,037; P = 0,02] e 0,086 (95% CI = 0,141, 0,031; P = 0,003), respectivamente<sup>106</sup>.

Nossas descobertas demonstram o valor potencial da colaboração com a aplicação da lei para apoiar as oportunidades de vigilância em resposta a um surto associado a uma substância ilegal. É importante que as agências de saúde pública estabeleçam e mantenham relacionamentos com as autoridades policiais para apoiar as oportunidades de vigilância colaborativa. O desenvolvimento e o compartilhamento de fontes de dados não tradicionais no estado de Utah informaram as tendências temporais do acetato de vitamina E, a principal causa de EVALI, em produtos de cigarro eletrônico ou vaping de fontes informais. Os resultados estão sujeitos a várias limitações. Primeiro, o método de triagem do State Crime Lab para VEA não é uma técnica confirmatória. Portanto, o VEA só pode ser indicado, não identificado definitivamente nos produtos examinados no Laboratório Criminal do Estado. Como esses resultados foram agrupados com os resultados do Laboratório de Saúde Pública de Utah para esta análise, o termo indicado é usado em todo o documento, embora o VEA tenha sido identificado pelo Laboratório de Saúde Pública de Utah. Em segundo lugar, houve poucos produtos enviados por alguns meses, incluindo novembro de 2018 (2) e fevereiro de 2019 (2); basear as tendências em tamanhos de amostra pequenos pode levar a vieses. Em terceiro lugar, os produtos dos casos EVALI não foram incluídos nesta análise. Como esta é uma comparação indireta da contagem de casos EVALI ao longo do tempo (em Utah

e nos Estados Unidos); nenhuma associação direta entre casos de EVALI e exposição ao acetato de vitamina E pode ser determinada. Em quarto lugar, os produtos nesta análise foram armazenados sem controle de luz ou temperatura por até 15 meses antes de serem rastreados. Embora não haja estudos específicos sobre a degradação de VEA em produtos de cigarro eletrônico ou vaping, um estudo de VEA em produtos cosméticos relatou que as concentrações permaneceram estáveis por pelo menos 36 meses. Por fim, no momento da análise, não tínhamos dados de vigilância além de janeiro de 2020. Esses achados demonstram uma correlação temporal forte e significativa entre a presença de VEA em uma amostra de conveniência de cigarro eletrônico ilícito apreendido ou produtos vaping e o número de EVALI casos em Utah e nos Estados Unidos de outubro de 2018 a janeiro de 2020, antes, durante e após o surto de EVALI. A ausência de VEA em convulsões antes do surto pode sugerir a prática de adicionar a substância como um diluente ou enchimento iniciado na época em que os casos de EVALI aumentaram e atingiram o pico um mês antes do aumento na contagem de casos. A diminuição nos casos de EVALI é provavelmente multifatorial, mas se alinha com a diminuição das porcentagens de convulsões indicando VEA. Os achados publicados do líquido de lavagem broncoalveolar (com base em uma amostra de conveniência de casos de EVALI) identificaram uma associação entre casos de EVALI e VEA. Além disso, havia descoberto anteriormente uma conexão temporal entre VEA e EVALI em Minnesota, mostrando que VEA foi detectado em todas as amostras de cigarro eletrônico ilícito ou produtos vaping apreendidos em setembro de 2019, mas não em produtos apreendidos na primavera de 2018. Também serviu como um exemplo de colaboração de saúde pública com a aplicação da lei para rastrear produtos durante o surto de EVALI. Nossas descobertas de VEA em uma amostra de conveniência de cigarro eletrônico ilícito apreendido, ou cartuchos de vaping, antes, durante e após o surto de EVALI em Utah, suportam ainda mais uma relação temporal entre VEA e EVALI. Os resultados ressaltam as recomendações atuais do CDC e da FDA de não usar produtos de cigarro eletrônico ou vaping contendo THC, principalmente de fontes informais, e o acetato de vitamina E não deve ser adicionado a nenhum produto de cigarro eletrônico ou vaping<sup>107</sup>.

Informações publicamente disponíveis foram usadas para estimar a incidência cumulativa de EVALI. As probabilidades de incidente EVALI foram calculadas de acordo com o status da política (política recreativa ativa e legal para uso adulto vs. sem acesso legal). A incidência cumulativa estimada de EVALI foi de 5,19 por 100.000 usuários de cannabis em todos os estados com políticas de cannabis recreativas (95% CI 4,70–5,72) e 15,89 por 100.000 usuários de cannabis em todos os estados sem acesso legal à cannabis (95% CI 14,88–16,96). As chances de EVALI foram 3,06 vezes maiores (95% CI 2,71–3,45) entre usuários que vivem em estados sem acesso legal à cannabis em comparação com usuários em estados com políticas recreativas ativas, com diferenças significativas detectadas de acordo com a exposição à política ( $\chi^2 = 385,57$ ,  $p < 0,0001$ ). Nossas estimativas sugerem que pode ter havido um efeito protetor das políticas estaduais de uso recreativo de maconha para adultos no incidente EVALI. O papel dos elementos da política estadual de cannabis, incluindo testes laboratoriais, padrões de qualidade do produto e sistemas de rastreamento de produtos, deve ser considerado, juntamente com outros índices geográficos. Esses achados podem ser úteis para fornecer contexto adicional a possíveis contribuintes para as causas de EVALI<sup>108</sup>.

Os dados da Onda 4 do estudo Population Assessment of Tobacco and Health sobre 33.606 participantes adultos que indicaram que já usaram cigarros eletrônicos foram incluídos no estudo. Ao controlar as variáveis de confusão (como idade e histórico de tabagismo), modelos de regressão logística ponderada multivariada foram usados para examinar a associação transversal entre o uso de cigarro eletrônico na vida com ou sem maconha e sintomas respiratórios autorrelatados nos últimos 12 meses, como doenças respiratórias ao longo da vida. Em comparação com adultos que nunca vaporizaram, os adultos que já fumaram maconha tiveram uma associação significativamente maior com sintomas respiratórios autorrelatados nos últimos 12 meses, mas não com doenças respiratórias ao longo da vida. Em comparação com adultos que já fumaram sem maconha, os adultos que já fumaram pelo menos algumas vezes com maconha tiveram um risco significativamente maior de apresentar chiado/assobio no peito (razão de chances ajustada [OR] = 1,21, intervalo de confiança de 95% [IC] : 1,01, 1,44), chiado no peito durante ou após o exercício

(OR = 1,59, IC 95%: 1,31, 1,93) e tosse seca à noite (OR = 1,35, IC 95%: 1,16, 1,57), enquanto adultos quem já fumou maconha raramente teve um risco significativamente maior de sibilância/assobio no peito (OR = 1,31, IC 95%: 1,06, 1,61), chiado no peito durante ou após o exercício (OR = 1,24, IC 95%: 1,01, 1,52) e tosse seca à noite (OR = 1,24, IC 95%: 1,04, 1,47). O uso de cigarro eletrônico ao longo da vida com maconha está associado a sintomas respiratórios autorrelatados nos últimos 12 meses em adultos. O uso de cigarros eletrônicos com maconha tornou-se predominante nos últimos anos. Nossa pesquisa transversal sugere que pode haver sintomas de saúde respiratória associados ao uso de maconha independentemente do uso de nicotina, o que deve aumentar a conscientização pública sobre os riscos potenciais à saúde associados ao uso de cigarros eletrônicos com maconha. Mais estudos longitudinais sobre os efeitos na saúde respiratória do uso de cigarros eletrônicos com maconha são necessários<sup>109</sup>.

Investigar associações de vaping de nicotina e cannabis com sintomas brônquicos, chiado e falta de ar. Dados de pesquisa transversal sobre vaping ao longo da vida, 6 meses e 30 dias autorreferidos de 2.553 jovens adultos recrutados em escolas de ensino médio no sul da Califórnia foram coletados de junho de 2018 a outubro de 2019. Desses participantes, 94% forneceram dados para falta de respiração e chiado, e 86% forneceram dados para bronquite crônica. O autorrelato de nicotina e vaping de cannabis foi medido em uma escala do tipo Likert usando as seguintes respostas: (1) nunca usou, (2) na vida, mas sem uso nos últimos 6 meses, (3) uso nos últimos 6 meses, mas sem uso em nos últimos 30 dias, (4) uso em 1 ou 2 dos últimos 30 dias e (5) usar em 3 ou mais dos últimos 30 dias. Três desfechos de saúde respiratória foram avaliados separadamente com base nos sintomas autorrelatados: sintomas bronquites nos últimos 12 meses (ou seja, tosse diária por 3 meses seguidos, congestão ou catarro que não seja resfriado e/ou bronquite), pieira nos últimos 12 meses e falta de ar ao correr em terreno plano ou subir uma pequena colina. De 2.553 participantes na amostra analítica (idade média [DP], 19,3 [0,79] anos; 1.477 [57,9%] indivíduos do sexo feminino), 1.095 de 2.553 adultos jovens (42,9%) relataram vaporizar nicotina e 939 de 2.553 (38,4%) relataram vaping maconha. Em comparação com aqueles que nunca vaporizaram cannabis,

indivíduos que vaporizaram cannabis durante a vida, mas não nos últimos 60 meses (204 de 2553 [8,4%]; razão de chances ajustada [OR], 1,83 [95% CI, 1,08-3,10]), nos últimos 6 meses, mas não nos últimos 30 dias (490 de 2443 [20,1%]; OR, 1,58 [95% CI, 1,02-2,46]), 1-2 dias nos últimos 30 dias (90 de 2443 [3,7 %]; OR, 2,83 [95% CI, 1,46-5,50]) e 3 ou mais dias nos últimos 30 dias (155 de 2443 [6,3%]; OR, 2,14 [95% CI, 1,16-3,92]) tiveram chances significativamente maiores de sintomas brônquicos crônicos após o ajuste para vaping de nicotina, tabagismo, tabagismo de cannabis e características sociodemográficas. O vaporizador de maconha 3 ou mais vezes nos últimos 30 dias também foi associado ao aumento da chance de chiado (OR, 2,27 [95% CI, 1,17-4,37]). As associações de vaping de cannabis com falta de ar e vaping de nicotina com qualquer resultado de saúde respiratória não foram estatisticamente significativas em modelos totalmente ajustados. Os resultados deste estudo transversal sugerem que o vaping de cannabis está associado a um risco aumentado de sintomas brônquicos e chiado em adultos jovens. Mais pesquisas são necessárias para entender a temporalidade da associação e os mecanismos subjacentes à diferença entre nicotina e cannabis vaping no risco de sintomas brônquicos e sibilância<sup>110</sup>.

## Questão 6

---

### **Quais são os riscos e impactos à saúde causados pelos aditivos de aroma e sabor presentes nos líquidos utilizados nos DEF?**

Em 9 de setembro de 2020, este relatório foi publicado como um comunicado antecipado do CDC [Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)] no endereço eletrônico: <https://www.cdc.gov/mmwr><sup>(29)</sup>.

O uso de qualquer produto do tabaco por jovens é inseguro, incluindo cigarros eletrônicos (E-cigarros). A maioria dos E-cigarros contém nicotina, que é altamente viciante, pode prejudicar o desenvolvimento do cérebro do adolescente e pode aumentar o risco de dependência futura de outras drogas. O uso de cigarros eletrônicos aumentou consideravelmente entre os jovens dos EUA desde 2011. Vários fatores contribuíram para esse aumento, incluindo

sabores atraentes para os jovens e inovações de produtos. Em meio ao uso generalizado de cigarros eletrônicos e à popularidade de certos produtos entre os jovens, em 6 de fevereiro de 2020, a Food and Drug Administration (FDA) implementou uma política que prioriza a fiscalização contra a fabricação, distribuição e venda de certos produtos pré-preenchidos com sabor não autorizado ou cigarros eletrônicos com cartucho (exceto tabaco ou mentol). O CDC e a FDA analisaram dados nacionalmente representativos da Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2020 (NYTS), uma pesquisa transversal, baseada nas escolas, e auto administrada no ensino médio (6<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> séries) e no superior (9<sup>a</sup> série), de 16 de janeiro a 16 de março de 2020. O uso atual de cigarros eletrônicos (últimos 30 dias) foi avaliado de maneira geral e por tipo de dispositivo e sabor. Estimativas de prevalência ponderada e totais populacionais foram calculados. Em 2020, 19,6% dos alunos do ensino médio (3,02 milhões) e 4,7% dos alunos do ensino superior (550.000) relataram uso atual de cigarro eletrônico. Entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos, 38,9% dos alunos do ensino médio e 20,0% dos alunos do ensino superior relatou uso de cigarros eletrônicos em 20 ou mais dos últimos 30 dias; 22,5% dos usuários do ensino médio e 9,4% dos usuários do ensino superior relatou uso diário. Entre todos os usuários atuais de cigarros eletrônicos, 82,9% usaram cigarros eletrônicos com sabor, incluindo 84,7% dos usuários do ensino médio (2,53 milhões) e 73,9% dos usuários do ensino médio (400.000). Entre os atuais usuários de cigarros eletrônicos do ensino médio, o mais comum tipo de dispositivo usado foi de cápsulas ou cartuchos pré-cheios (48,5%; 1,45 milhões), seguido por descartáveis (26,5%; 790.000), e tanques (14,8%; 440.000). Entre as correntes do ensino médio usuários de cigarros eletrônicos, o tipo de dispositivo mais comumente usado foi pods ou cartuchos pré-preenchidos (41,3%; 220.000), seguidos por tanques (21,5%; 110.000) e descartáveis (15,2%; 80.000). Entre os alunos do ensino médio que atualmente usavam qualquer tipo de cigarros eletrônicos com sabor, os tipos de sabor mais comumente usados eram frutas (73,1%; 1,83 milhão); hortelã (55,8%; 1,39 milhões); mentol (37,0%; 920.000); e doces, sobremesas ou outros doces (36,4%; 910.000). Entre os alunos do ensino superior que atualmente usa qualquer tipo de cigarro eletrônico com sabor, o mais comum tipo de sabor usados foram frutas (75,6%; 290.000); doce, sobremesas ou outros doces (47,2%; 180.000); hortelã (46,5%; 180.000); e

mentol (23,5%; 90.000). Entre os usuários atuais de cápsulas ou cartuchos pré-preenchidos com sabor, os sabores mais utilizados foram frutas (66,0%; 920.000); hortelã (57,5%; 800.000); mentol (44,5%; 620.000); e balas, sobremesas ou outros doces (35,6%; 490 mil). Entre os atuais usuários de cigarros eletrônicos descartáveis com sabor, o os tipos de sabor mais comumente usados foram frutas (82,7%; 650.000), hortelã (51,9%; 410.000); doces, sobremesas ou outros doces (41,7%; 330.000); e mentol (23,3%; 180.000). Em 2020, aproximadamente um em cada cinco alunos do ensino médio e um em cada 20 alunos do ensino superior atualmente usa cigarros eletrônicos. Em comparação, em 2019, 27,5% do ensino médio alunos (4,11 milhões) e 10,5% dos alunos do ensino superior (1,24 milhões) relataram o uso atual de cigarros eletrônicos. Apesar desses dados refletirem um declínio no uso atual de cigarros eletrônicos desde 2019, 3,6 milhões de jovens norte-americanos ainda usavam cigarros eletrônicos em 2020, e entre os usuários atuais, mais de oito em cada 10 relataram usar cigarros eletrônicos com sabor. Consistente com 2019, pods ou cartuchos pré-preenchidos eram os tipos de dispositivo mais comumente usado em 2020; no entanto, durante 2019-2020, o uso de cigarros eletrônicos descartáveis aumentou aproximadamente 1.000% (de 2,4% a 26,5%) entre o ensino médio usuários atuais de cigarros eletrônicos e aproximadamente 400% (de 3,0% a 15,2%) entre os cigarros eletrônicos atuais do ensino superior. Embora o uso de e-cigarros com sabor de frutas fosse comum entre os usuários em 2020, as descobertas também sugerem mentol como sabor proeminente no uso de cigarro eletrônico, incluindo quase metade dos aromatizados usuários de cápsulas ou cartuchos pré-preenchidos e um quarto de sabores usuários de produtos descartáveis. Implementação abrangente de estratégias baseadas em evidências nos níveis nacional, estadual e local, em coordenação com a regulamentação da FDA, pode prevenir e reduzir o uso do produto de tabaco juvenil. Estratégias para abordar os fatores que impulsionam os jovens no uso de cigarros eletrônicos são particularmente críticas. Além da FDA política de aplicação que proíbe a venda de cápsulas pré-preenchidas ou cigarros eletrônicos à base de cartuchos em qualquer sabor diferente de tabaco ou mentol, vários estados e comunidades restringiram todas as vendas de cigarros eletrônicos com sabor, incluindo mentol (29).

Os dados mostraram que as embalagens de produtos de tabaco com descritores de sabor tendem a ser classificadas como mais atraentes e menos prejudiciais por usuários e não usuários de tabaco. Muitos usuários de produtos do tabaco, principalmente adolescentes, relataram experimentar, iniciar e continuar a usar produtos aromatizados devido ao sabor e variedade dos sabores. Os usuários de muitos produtos de tabaco com sabor também mostraram uma probabilidade menor de intenções de parar em comparação com os usuários de produtos de tabaco sem sabor<sup>(30)</sup>.

Da mesma forma, entre adultos os sabores aumentam o apelo e o prazer do produto, e a disponibilidade dos sabores é a principal razão para o uso por muitos adultos. Como o papel dos cigarros eletrônicos na cessação do tabagismo - e, particularmente, como os sabores afetam essa relação - permanece obscuro, estudos longitudinais de fumantes adultos são necessários para avaliar o efeito que os cigarros eletrônicos podem ter na promoção ou interrupção dos esforços para reduzir ou parar de fumar usar. Independentemente disso, as descobertas são claras de que banir sabores em cigarros eletrônicos desencorajaria o uso desses produtos pelos jovens<sup>(31)</sup>.

Milhares de sabores exclusivos estão disponíveis em DEFs no mercado. Esses produtos de cigarro eletrônico com sabor são populares entre usuários adultos, e sabores doces podem tornar esses produtos atraentes para crianças e adolescentes. Muitos dos produtos químicos aromatizantes usados nos E-líquidos são "geralmente reconhecidos como seguros" para ingestão. No entanto, essas substâncias não podem ser consideradas seguras quando aquecidas a várias temperaturas e utilizadas na forma de aerossol. Os ingredientes nos sabores são avaliados para exposição apenas por ingestão; portanto, quaisquer resultados não podem ser extrapolados para uso por inalação. Além disso, compostos aromatizantes muitas vezes permanecem não declarados no cigarro eletrônico e embalagens de E-líquido<sup>(17)</sup>.

Entre os produtos químicos identificados nos aerossóis estão os aldeídos, que são categorizados como irritantes primários do trato respiratório. Além disso, dois produtos químicos derivados do óleo essencial da casca de canela foram

particularmente citotóxicos em doses encontradas nos líquidos de recarga, que são compostos altamente bioativos, tendo sido utilizados como um agente anticâncer, inseticida, bactericida, e comercialmente como aditivo em muitos alimentos e fragrâncias<sup>(17)</sup>.

A análise de E-líquidos identificou a presença de dois aromatizantes: diacetil (DA) e acetil propionil (AP). O DA fornece um sabor amanteigado característico, é encontrado naturalmente em vários alimentos e é usado como um produto sintético aromatizante em produtos alimentícios, como manteiga, caramelo, cacau, café, laticínios e bebidas alcoólicas, e embora seja geralmente reconhecido como seguro quando ingerido, tem sido associado a um declínio na função respiratória em pessoas expostas por inalação, podendo estar associado a doença pulmonar obstrutiva em trabalhadores expostos e ao desenvolvimento de bronquiolite obliterante<sup>(17)</sup>.

Os agentes aromatizantes em e-líquidos representam outra ameaça à saúde. A adição de agentes aromatizantes aumenta o apelo e reduz a percepção de risco dos cigarros eletrônicos em fumantes jovens e nascentes, o que é em parte uma contribuição para a tendência epidemiológica discutida do uso de cigarros eletrônicos por jovens. Semelhante ao PG / VG, esses agentes são designados como seguros pelo FDA, mas têm dados de segurança de exposição inalatória limitados. Por exemplo, o diacetil (butanediona ou butano-2,3-diona), um produto químico com um intenso sabor amanteigado, tem toxicidade pulmonar conhecida, causando bronquiolite obliterante ou “pulmão pipoca” em trabalhadores de pipoca de microondas por exposição por inalação. Vários estudos detectaram diacetil e seu análogo de dicetona, 2,3-pentanediona, em “vape e-liquids”. Embora a exposição a dicetonas em cigarros eletrônicos com sabor seja evitável e desnecessária, a exposição quantitativa estimada permanece menor do que a de cigarros combustíveis. Por uma estimativa, o diacetil gerado como um produto de degradação da combustão em cigarros tradicionais pode ser 100 vezes maior do que o presente em cigarros eletrônicos. Atualmente, nenhuma orientação estabelece um risco aceitável para a inalação de diacetil ou seus análogos em cigarros eletrônicos. A extração dos níveis de risco ocupacional de diacetil para estimativas de exposição à vaporização

está repleta de suposições potencialmente imprecisas, especialmente quando aplicada a adolescentes<sup>(32)</sup>.

O uso de aromatizantes em produtos alimentícios ganhou a atenção do público no início de 2000 por causa de relatos de doenças pulmonares graves em trabalhadores de pipoca de micro-ondas. Os produtos químicos aromatizantes envolvidos estavam classificados em “geralmente reconhecido como seguro” (GRAS), lista que se aplica apenas à ingestão, mas exposições estavam ocorrendo por inalação e muito pouco se sabia sobre o potencial de inalação perigos desses produtos químicos naquele momento. No ano de 2000 foi relatado que trabalhadores que já haviam trabalhado no processamento de pipoca de micro-ondas evoluíram com bronquiolite obliterante grave, perda irreversível de função pulmonar, cuja única opção de tratamento seria o transplante de pulmão. Pesquisadores conduziram uma investigação na instalação onde os trabalhadores afetados estavam empregados. A investigação determinou que os trabalhadores neste local tinham 2 vezes as taxas esperadas de tosse crônica, falta de ar, asma e bronquite crônica, e não fumantes tinham 10 vezes a prevalência esperada de obstrução das vias aéreas. Uma forte associação foi encontrada entre esse excesso de doença pulmonar, incluindo bronquiolite obliterante e exposições aéreas a produtos químicos com sabor de manteiga na instalação. Diacetil foi o mais proeminente produto químico nos aromatizantes da manteiga. Dois outros compostos aromatizantes de interesse, acetoína e 2,3-pentanodiona, estiveram presentes em significativas amostras<sup>(33)</sup>.

Uma investigação de acompanhamento às seis outras fabricas de pipoca de micro-ondas descobriram que, em cinco das seis fábricas, misturadores de aroma de manteiga e funcionários trabalhando em área de embalagem perto de tanques de óleo aquecido, com exposição ao diacetil tão baixo quanto 0,2 ppm, tinham obstrução fixa das vias aéreas consistente com bronquiolite obliterante. Com base nessa ocorrência a bronquiolite obliterante (e algumas doenças respiratórias relacionadas das pequenas vias aéreas) tornaram-se comumente conhecidas como “pulmão pipoca”. O CDC em 2007 então, identificou sete casos de bronquiolite obliterante em trabalhadores em uma empresa de fabricação de aromatizantes, descobrindo que o diacetil está contido em uma variedade de

sabores além do sabor da manteiga, e seu uso não se limita a instalações de pipoca de micro-ondas ou de condimentos alimentares, mas o Diacetil, 2,3-pentanodiona (uma substituição estruturalmente relacionada para diacetil), e acetoína são usados na fabricação de muitos outros alimentos para uma ampla gama de sabores além dos aromatizantes de manteiga (por exemplo, caramelo, pina colada, morango) <sup>(33)</sup>.

Muitos desses mesmos sabores são comuns em cartuchos (pods) com sabor de cigarro eletrônico, e são frequentemente vendidos com nomes que consideramos ser potencialmente atraentes para crianças, adolescentes e jovens adultos: “*Cupcake, Fruit Squirts, Waikiki Watermelon, Cotton Candy, Tutti Frutti, Double Apple Hookah, Blue Water Punch, Oatmeal Cookie, e Alien Blood*”. Além disso, os cigarros eletrônicos usam uma bateria alimentada de sistema de oferta de nicotina em que um atomizador produz um aerossol (e vapores de líquidos evaporados) através do aquecimento de líquidos de cigarro eletrônico contidos em pods substituíveis ou recarregáveis <sup>(33)</sup>.

O aquecimento, vaporização e subsequente inalação desses produtos químicos aromatizantes em DEFs (E-cigarros) constitui um caminho de exposição para esses aromas que têm semelhanças significativas àqueles trabalhadores nas instalações de micro-ondas de pipoca. Na fabricação de pipoca de micro-ondas, aromatizantes, sal e corantes são adicionados ao óleo de soja aquecido (57–60°C), e os aerossóis e vapores de ingredientes aromatizantes foram encontrados nessas salas de mistura. O aerossol encontrado tinha fração combustível que variou de 70% a 85% em peso (média 79%) e uma fração não combustível de 21%. O aerossol foi identificado como partículas de sal e partículas de sal revestidas de óleo, e muito do aerossol era de tamanho respirável. As salas de mistura eram onde a maior concentração de ar de aromas foi encontrada. Dado o uso difundido destes sabores de alimentos em muitas indústrias e o conhecimento de que produtos químicos específicos / sabores artificiais foram desenvolvidos para imitar certos sabores naturais comumente usados em DEFs, estes compostos são provavelmente usados na fabricação de cigarros eletrônicos com sabor <sup>(33)</sup>.

O diacetil - um composto aromatizante associado ao desenvolvimento do "pulmão pipoca" em trabalhadores após a exposição por inalação – foi detectado em 80% dos E-cigarros com sabor testados, incluindo sabores que têm um apelo especial para crianças, adolescentes, e jovens adultos, e também 80% dos sabores testados tinham pelo menos um dos três compostos aromatizantes detectados (diacetil, 2,3-pentandediona, acetoína). Esses compostos eram onipresentes entre os sabores: "tabaco" e "mentol". A FEMA<sup>(34)</sup> recomenda o seguinte aviso: qualquer composto de sabores (líquido, seco ou em pó) contendo quaisquer substâncias aromatizantes listadas (tabela de sabores que contêm diacetil), em quaisquer concentrações se o sabor composto ou qualquer uma de suas substâncias aromatizantes individuais será aquecido durante o processamento:

**AVISO** - Este sabor pode causar uma inalação perigosa se manuseado incorretamente. Por favor entre em contato com seu oficial de segurança do local de trabalho antes de abrir e manuseio e leia o manual de segurança (MSDS). Lidando com esse sabor, que resulta na inalação de vapores, especialmente se o sabor for aquecido, pode haver graves efeitos adversos à saúde.

#### **Tabela de sabores que contêm diacetil**

Aromas lácteos: manteiga, queijo, "cream cheese", "cheesecake", leite, iogurte, sorvete, ovo, molho "ranch", creme de leite, etc.

Aromas marrons: caramelo, café de baunilha, chá, "toffee", chocolate, cacau, manteiga de cacau, açúcar mascavo, "marshmallow", manteiga de amendoim, avelã, outros sabores de nozes, etc.

Aromas de frutas: morango, "cranberry", framboesa, "boysenberry", outros sabores de frutas vermelhas, sabores de frutas – quase qualquer tipo (por exemplo, banana, maçã, uva, pera), cidra, tomate, etc.

Aromas de álcool: "brandy", rum, uísque, tequila, pina colada, etc.

Aromas diversos: noz-moscada, mel, biscoito, vinagre, aromas de carne, etc.

A amostra incluiu 1.432 usuários atuais de ENDS, com idades entre 18 e 64 anos, de uma pesquisa on-line nacional realizada em 2016. O uso de ENDS incluiu tipos de dispositivos, conteúdo de nicotina, sabores e líquidos usados. Os

resultados incluíram qualquer sintoma semelhante a lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) de cigarro eletrônico ou vaping (por exemplo, tosse, falta de ar, náusea), bem como quaisquer sintomas clínicos. Da amostra, 50% eram mulheres, 23% não hispânicos (NH) brancos, 23% NH negros, 54% hispânicos, 18% com idades entre 18 e 24 anos, 17% LGBTQ, 41% com renda <\$ 50 K, 55% 1 + quaisquer sintomas e 33% 1 + quaisquer sintomas semelhantes a EVALI. Tosse e náusea foram os mais prevalentes entre os sintomas do tipo EVALI (27% e 7,3%, respectivamente). A proporção com quaisquer sintomas do tipo EVALI foi maior nos seguintes grupos: jovens, hispânicos, fumantes atuais e usuários atuais de outros produtos. Com vários ajustes, os participantes que usaram dispositivos recarregáveis, conteúdo variado de nicotina, usaram produtos com sabor ou fizeram seus próprios e-líquidos tiveram maior probabilidade de apresentar sintomas clínicos do que seus colegas. Por exemplo, as chances (IC de 95%) de ter 1 + sintomas do tipo EVALI em participantes que usaram dispositivos recarregáveis com e-liquid pour ou substituição de cartucho de e-líquido foram de 1,70 (1,13, 2,56) e 1,95 (1,27, 2,99), respectivamente, em comparação com o grupo não recarregáveis. Nossas descobertas indicam que os participantes que alteram os produtos ENDS (ou seja, dispositivos e/ou e-líquidos) ou usam produtos com sabor tiveram maiores chances de relatar sintomas clínicos, incluindo sintomas do tipo EVALI. Assim, tal uso pode colocar os indivíduos em maior risco de resultados de saúde negativos. Estudos demonstraram que as modificações de produtos são comuns em jovens e adultos jovens; assim, eles podem ser especialmente vulneráveis a tais riscos. Mensagens de campanha de saúde, portanto, poderiam ser empregadas para comunicar esses riscos aos usuários de ENDS, especialmente jovens e adultos jovens. Além disso, o aumento da regulamentação e aplicação dos regulamentos atuais de aromatizantes, e-líquidos e dispositivos devem ser considerados<sup>111</sup>.

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

### 1. Quais são os riscos e impactos à saúde dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF (cigarros eletrônicos com refis líquidos, sistemas pods,

**vaporizadores de ervas, produtos de tabaco aquecido e produtos híbridos) conhecidos até o momento?**

Os casos de eventos adversos associados aos DEFs podem ser classificados em injúrias clínicas, envenenamentos e lesões traumáticas. Os casos médicos podem ser categorizados em respiratórios, cardiovasculares, alérgicos, autoimunes e de efeito no metabolismo de medicamentos, entre outros; as intoxicações podem ser classificadas em acidentais e suicidas, e as lesões traumáticas em explosões e queimaduras. Qualidade da evidência: moderada.

**INALTERADA**

**2. Quais as diferenças entre os possíveis riscos e impactos à saúde que o uso dos DEF pode representar para fumantes, não fumantes e ex-fumantes, bem como para crianças, adolescentes, adultos, idosos e para gestantes?**

Os eventos adversos podem variar nestes diversos grupos de pacientes: crianças, adolescentes, jovens, adultos e gestantes, podendo estar relacionados a intoxicação, efeitos pulmonares, cardiovasculares, neurológicos, na saúde bucal, carcinogênicos, no sistema urogenital e reprodutivo, como também na dependência à nicotina. Qualidade da evidência: moderada. **INALTERADA**

**3. Quais seriam os riscos e os impactos agudos, crônicos e subcrônicos conhecidos destes produtos?**

O surto de lesão pulmonar aguda relacionada à vaporização é o principal evento grave agudo, chamada EVALI (cigarro eletrônico ou uso de produto para vaporização associada à lesão pulmonar aguda), reacendeu as preocupações sobre os efeitos da vaporização na saúde. Do ponto de vista crônico a dependência e todos os efeitos secundários à nicotina continuam sendo um efeito negativo inclusive dos DEFs. Qualidade da evidência: moderada.

**INALTERADA**

**4. Quais são os riscos e impactos à saúde dos sais de nicotina utilizados em alguns tipos de DEF?**

Específico para os jovens, o vício e a dependência da nicotina que levam ao uso de tabaco por toda a vida são uma grande preocupação quando se considera o uso de DEFs. Qualidade da evidência: moderada. **INALTERADA**

**5. Quais são os riscos e impactos à saúde da utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes por meio dos DEF?**

Além de usar dispositivos de vaporização, como cigarros eletrônicos, para vaporizar E-líquidos e material vegetal de Cannabis, os dispositivos também são empregados para consumir concentrados de Cannabis de alta potência que contêm conteúdo de Δ-9-THC significativamente maior. Entretanto, atualmente outras drogas têm sido utilizadas nos DEFs como os canabinóides sintéticos (SCs), as catinonas sintéticas, a benzoilmetilecgonina (cocaína), o ácido gama-hidroxibutírico (GHB), a heroína, o fentanil, a 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e a metanfetamina. Qualidade da evidência: baixa. **INALTERADA**

**6. Quais são os riscos e impactos à saúde causados pelos aditivos de aroma e sabor presentes nos líquidos utilizados nos DEF?**

Os agentes aromatizantes em e-líquidos representam outra ameaça à saúde. A adição de agentes aromatizantes aumenta o apelo e reduz a percepção de risco dos cigarros eletrônicos em fumantes jovens e nascentes, o que é em parte uma contribuição para a tendência epidemiológica discutida do uso de cigarros eletrônicos por jovens. Além disso a toxicidade está presente por exemplo no diacetil - um composto aromatizante associado ao desenvolvimento do "pulmão pipoca" em trabalhadores após a exposição por inalação – detectado em 80% dos DEFs. Qualidade da evidência: moderada. **INALTERADA**

**REFERÊNCIAS**

1. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Beghrakis P. A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respirologist. *Int J Environ Res Public Health* 2020 Mar 27;17(7):2248. doi: 10.3390/ijerph17072248. PMID: 32230711.
2. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: <https://www.fda.gov>.

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: <https://www.cdc.gov>.
4. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: <https://www.who.int>.
5. European Medicine Agency (EMEA). Disponível em URL: <https://www.ema.europa.eu/en>.
6. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: <https://www.canada.ca/en/public-health.html>.
7. Australian Government Department of Health. Disponível em URL: <https://www.health.gov.au>.
8. Public Health England. Disponível em URL: <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>.
9. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: <https://www.nhs.uk>.
10. AMSTAR tool. Disponível em URL: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>.
11. Risk of bias tools. Disponível em URL: <https://www.riskofbias.info>.
12. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>.
13. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
14. Hendricks KJ, Temples HS, Wright ME. JUULing Epidemic Among Youth: A Guide to Devices, Terminology, and Interventions. J Pediatr Health Care 2020; 34: 395-403. Disponível em URL: <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.12.008>.

15. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. 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. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. 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.
16. Szumilas K, Szumilas P, Grzywacz A, Wilk A. The Effects of E-Cigarette Vapor Components on the Morphology and Function of the Male and Female Reproductive Systems: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 24;17(17):6152. doi: 10.3390/ijerph17176152. PMID: 32847119.
17. Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018. *Public Health Consequences of E-Cigarettes.* Washington, DC: The National Academies Press. Disponível em URL: <https://doi.org/10.17226/24952>.
18. Seiler-Ramadas R, Sandner I, Haider S, Grabovac I, Dorner TE. Health effects of electronic cigarette (e-cigarette) use on organ systems and its implications for public health. *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Jul 20. doi: 10.1007/s00508-020-01711-z. Epub ahead of print. PMID: 32691214.
19. Jonas AM, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. *Chest.* 2020 Oct;158(4):1555-1565. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.085. Epub 2020 May 19. PMID: 32442559.
20. Kiernan E, Click ES, Melstrom P, Evans ME, Layer MR, Weissman DN, et al. A Brief Overview of the National Outbreak of E-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury and the Primary Causes. *Chest.* 2020 Aug 3: S0012-3692(20)32095-X. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.068. Epub ahead of print. PMID: 32758560.

21. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2020 Jul 29:2047487320941993. doi: 10.1177/2047487320941993. Epub ahead of print. PMID: 32726563.
22. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2020 Mar 7: S2588-9311(20)30029-8. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.004. Epub ahead of print. PMID: 32192941.
23. O'Connell G, Pritchard JD, Prue C, Thompson J, Verron T, Graff D, et al. A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic profiles of cigarettes and e-cigarettes with nicotine salt formulations in US adult smokers. *Intern Emerg Med*. 2019 Sep;14(6):853-861. doi: 10.1007/s11739-019-02025-3. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30712148.
24. Talih S, Salman R, El-Hage R, Karaoghlanian N, El-Hellani A, Saliba N, et al. Effect of free-base and protonated nicotine on nicotine yield from electronic cigarettes with varying power and liquid vehicle. *Sci Rep*. 2020 Oct 1;10(1):16263. doi: 10.1038/s41598-020-73385-6. PMID: 33004992.
25. Fadus MC, Smith TT, Squeglia LM. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Aug 1; 201: 85-93. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011. Epub 2019 May 23. PMID: 31200279.
26. Walley SC, Wilson KM, Winickoff JP, Groner J. A Public Health Crisis: Electronic Cigarettes, Vape, and JUUL. *Pediatrics*. 2019 Jun;143(6): e20182741. doi: 10.1542/peds.2018-2741. PMID: 31122947.

27. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. *Clin Otolaryngol.* 2019 Sep;44(5):749-756. doi: 10.1111/coa.13384. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31148389.
28. Breitbarth AK, Morgan J, Jones AL. E-cigarettes-An unintended illicit drug delivery system. *Drug Alcohol Depend.* 2018 Nov 1; 192:98-111. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.031. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30245461.
29. Wang TW, Neff LJ, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, King BA. E-cigarette Use Among Middle and High School Students — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1310–1312. Disponível em URL: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e1>.
30. Huang LL, Baker HM, Meernik C, Ranney LM, Richardson A, Goldstein AO. Impact of non-menthol flavours in tobacco products on perceptions and use among youth, young adults and adults: a systematic review. *Tob Control.* 2017 Nov;26(6):709-719. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053196. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27872344.
31. Meernik C, Baker HM, Kowitz SD, Ranney LM, Goldstein AO. Impact of non-menthol flavours in e-cigarettes on perceptions and use: an updated systematic review. *BMJ Open.* 2019 Oct 16;9(10):e031598. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031598. PMID: 31619431.
32. Cao DJ, Aldy K, Hsu S, McGetrick M, Verbeck G, De Silva I, Feng SY. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol.* 2020 Jul;16(3):295-310. doi: 10.1007/s13181-020-00772-w. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32301069.
33. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-

Flavored E-Cigarettes. Environ Health Perspect. 2016 Jun;124(6):733-9. doi: 10.1289/ehp.1510185. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26642857.

34. FEMA 2015. Safety Assessment and Regulatory Authority to Use Flavors: Focus on e-Cigarettes. Washington, DC:Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States. Disponível em URL: <https://www.femaflavor.org/safety-assessmentand-regulatory-authority-use-flavors-focus-ecigarettes>.

35. Zhang Z, Jiao Z, Blaha MJ, Osei A, Sidhaye V, Ramanathan M Jr, et al. The Association Between E-Cigarette Use and Prediabetes: Results From the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016-2018. Am J Prev Med. 2022 Jun;62(6):872-877. doi: 10.1016/j.amepre.2021.12.009. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35597566.

36. Blagev DP, Callahan SJ, Harris D, Collingridge DS, Hopkins RO, Eve JR, et al. Prospectively Assessed Long-Term Outcomes of Patients with E-Cigarette- or Vaping-associated Lung Injury. Ann Am Thorac Soc. 2022 Nov;19(11):1892-1899. doi: 10.1513/AnnalsATS.202201-049OC. PMID: 35533314; PMCID: PMC9667811.

37. Gernun S, Franzen KF, Mallock N, Benthien J, Luch A, Mortensen K, et al. Cardiovascular functions and arterial stiffness after JUUL use. Tob Induc Dis. 2022 Apr 1; 20:34. doi: 10.18332/tid/144317. PMID: 35431721; PMCID: PMC8973023.

38. Mahoney MC, Rivard C, Kimmel HL, Hammad HT, Sharma E, Halenar MJ, et al. Cardiovascular Outcomes among Combustible-Tobacco and Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) Users in Waves 1 through 5 of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, 2013-2019. Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 31;19(7):4137. doi: 10.3390/ijerph19074137. PMID: 35409819; PMCID: PMC8998731.

39. Helfgott D, Capozzoli G, Madray J, Baig A, Uppaluri L, Gaur S, et al. E-cigarette or vaping product use associated lung injury (EVALI) in the time of COVID-19: A clinical dilemma. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Mar;57(3):623-630. doi: 10.1002/ppul.25804. Epub 2022 Jan 17. PMID: 34964550.
40. Golla A, Chen A, Tseng VL, Lee SY, Pan D, Yu F, Coleman AL. Association Between E-Cigarette Use and Visual Impairment in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2022 Mar;235:229-240. doi: 10.1016/j.ajo.2021.09.014. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34587497.
41. Chidharla A, Agarwal K, Abdelwahed S, Bhandari R, Singh A, Rabbani R, et al. Cancer Prevalence in E-Cigarette Users: A Retrospective Cross-Sectional NHANES Study. *World J Oncol.* 2022 Feb;13(1):20-26. doi: 10.14740/wjon1438. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35317331; PMCID: PMC8913014.
42. Rha MS, Cho HJ, Yoon JH, Kim CH. Association between the use of electronic cigarettes and the prevalence of chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis: a nationwide cross-sectional study. *Rhinology.* 2022 Feb 1;60(1):20-28. doi: 10.4193/Rhin21.287. PMID: 34941973.
43. Gupta VS, Hayes D Jr, Hsu SC, Tonna JE, Rycus PT, Bridges BC, et al. Extracorporeal Life Support for Respiratory Failure in Patients With Electronic Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury. *Crit Care Med.* 2022 Feb 1;50(2):e173-e182. doi: 10.1097/CCM.0000000000005299. PMID: 34524154.
44. Baker MM, Procter TD, Belzak L, Ogunnaike-Cooke S. Vaping-associated lung illness (VALI) in Canada: a descriptive analysis of VALI cases reported from September 2019 to December 2020. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2022 Jan;42(1):37-44. doi: 10.24095/hpcdp.42.1.06. Erratum in: *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2022 Aug;42(8):353. PMID: 35044143; PMCID: PMC9067012.

45. Kang HS, Kim JY, Park HJ, Jung JW, Choi HS, Park JS, et al. E-cigarette associated Severe Pneumonia in Korea Using Data Linkage between the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES, 2013-2019) and the National Health Insurance Service (NHIS) Claims Database. *J Korean Med Sci.* 2021 Dec 13;36(48):e331. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e331. PMID: 34904409; PMCID: PMC8668496.
46. Yang JS, Sou A, Faruqui A, Mackey TK. A qualitative examination of e-cigarette use among California young adults during the EVALI outbreak. *Prev Med Rep.* 2021 Jul 29;24:101506. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101506. PMID: 34401219; PMCID: PMC8351914.
47. Tanz LJ, Christensen A, Knuth KB, Hoffman MN, Dandeneau D, Koehler K, et al. Characteristics of an Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury-North Carolina, 2019. *N C Med J.* 2021 Nov-Dec;82(6):384-392. doi: 10.18043/ncm.82.6.384. PMID: 34750211; PMCID: PMC8670725.
48. Lu SJ, Li L, Duffy BC, Dittmar MA, Durocher LA, Panawennage D, et al. Investigation of Vaping Fluids Recovered From New York State E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Patients. *Front Chem.* 2021 Oct 27;9:748935. doi: 10.3389/fchem.2021.748935. PMID: 34778204; PMCID: PMC8579054.
49. Wiens T, Taylor J, Cole C, Saravia S, Peterson J, Lunda M, et al. Lessons Learned From the E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) Outbreak Response, Minnesota, 2019-2020. *Public Health Rep.* 2022 Nov-Dec;137(6):1053-1060. doi: 10.1177/00333549211051394. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34694926; PMCID: PMC9574319.
50. Shah M, Bryant MK, Mody GN, Maine RG, Williams JB, Upham TC. The Impact of Vaping on Primary Spontaneous Pneumothorax Outcomes. *Am Surg.* 2021 Oct 7:31348211048849. doi: 10.1177/00031348211048849. Epub ahead of print. PMID: 34617455.

51. Miller CR, Shi H, Li D, Goniewicz ML. Cross-Sectional Associations of Smoking and E-cigarette Use with Self-Reported Diagnosed Hypertension: Findings from Wave 3 of the Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Toxics.* 2021 Mar 9;9(3):52. doi: 10.3390/toxics9030052. PMID: 33803457; PMCID: PMC7999635.
52. Azagba S, Shan L, Manzione L. Cigarette, E-cigarette, Alcohol, and Marijuana Use by Cancer Diagnosis Status: A Longitudinal Analysis. *Subst Abuse.* 2020 Dec 21;14:1178221820980470. doi: 10.1177/1178221820980470. PMID: 33424226; PMCID: PMC7756047.
53. Cassidy RN, Tidey JW, Colby SM. Exclusive E-Cigarette Users Report Lower Levels of Respiratory Symptoms Relative to Dual E-Cigarette and Cigarette Users. *Nicotine Tob Res.* 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S54-S60. doi: 10.1093/ntr/ntaa150. PMID: 32808033; PMCID: PMC7737479.
54. Xie W, Kathuria H, Galiatsatos P, Blaha MJ, Hamburg NM, Robertson RM, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Incident Respiratory Conditions Among US Adults From 2013 to 2018. *JAMA Netw Open.* 2020 Nov 2;3(11):e2020816. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20816. PMID: 33180127; PMCID: PMC7662143.
55. Aberegg SK, Cirulis MM, Maddock SD, Freeman A, Keenan LM, Pirozzi CS, et al. Clinical, Bronchoscopic, and Imaging Findings of e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury Among Patients Treated at an Academic Medical Center. *JAMA Netw Open.* 2020 Nov 2;3(11):e2019176. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19176. PMID: 33156346; PMCID: PMC7648253.
56. Kaous M, Xian J, Rongo D, McDonald M, Ocasionez D, Mathew R, et al. Clinical, radiology, pathologic patterns and outcomes of vaping related pulmonary injury in a single institution; A case series. *Respir Med.* 2020 Nov;173:106153. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106153. Epub 2020 Sep 20. PMID: 33017782.

57. Barrameda R, Nguyen T, Wong V, Castro G, Rodriguez de la Vega P, Lozano J, et al. Use of E-Cigarettes and Self-Reported Lung Disease Among US Adults. *Public Health Rep.* 2020 Nov/Dec;135(6):785-795. doi: 10.1177/0033354920951140. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32972319; PMCID: PMC7649986.
58. Chidambaram AG, Dennis RA, Biko DM, Hook M, Allen J, Rapp JB. Clinical and radiological characteristics of e-cigarette or vaping product use associated lung injury. *Emerg Radiol.* 2020 Oct;27(5):495-501. doi: 10.1007/s10140-020-01796-z. Epub 2020 May 28. PMID: 32462343; PMCID: PMC7906289.
59. Vindhyal MR, Okut H, Ablah E, Ndunda PM, Kallail KJ, Choi WS. Cardiovascular Outcomes Associated With Adult Electronic Cigarette Use. *Cureus.* 2020 Aug 8;12(8):e9618. doi: 10.7759/cureus.9618. PMID: 32923219; PMCID: PMC7478662.
60. Xie W, Tackett AP, Berlowitz JB, Harlow AF, Kathuria H, Galiatsatos P, et al. Association of Electronic Cigarette Use with Respiratory Symptom Development among U.S. Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Jun 1;205(11):1320-1329. doi: 10.1164/rccm.202107-1718OC. PMID: 35089853.
61. Sompa SI, Zettergren A, Ekström S, Upadhyay S, Ganguly K, Georgelis A, et al. Predictors of electronic cigarette use and its association with respiratory health and obesity in young adulthood in Sweden; findings from the population-based birth cohort BAMSE. *Environ Res.* 2022 May 15;208:112760. doi: 10.1016/j.envres.2022.112760. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065933.
62. Nguyen HV, Mital S. Effects of e-cigarette use on mental health among youths: quasi-experimental evidence from Canada. *Addiction.* 2022 Oct;117(10):2673-2682. doi: 10.1111/add.15943. Epub 2022 May 20. PMID: 35545859.

63. Rai S, Hormozdyaran S, Burns J, Amodio JB, Quizon AI. Diagnosis of EVALI in Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Case Series. *Hosp Pediatr.* 2022 May 1;12(5):538-543. doi: 10.1542/hpeds.2021-006110. PMID: 35388412.
64. Shittu AAT, Kumar BP, Okafor U, Berkelhamer SK, Goniewicz ML, Wen X. Changes in e-cigarette and cigarette use during pregnancy and their association with small-for-gestational-age birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 May;226(5):730.e1-730.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1354. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34864040.
65. Cohn A, Elmasry H, Wild RC, Johnson AL, Abudayyeh H, Kurti A, et al. Birth Outcomes Associated with E-Cigarette and Non-E-Cigarette Tobacco Product Use During Pregnancy: An Examination of PATH Data Waves 1 - 5. *Nicotine Tob Res.* 2022 Apr 26:ntac111. doi: 10.1093/ntr/ntac111. Epub ahead of print. PMID: 35474136.
66. Zutrauen S, Do MT, Ghandour L, Moore-Hepburn C, Beno S, Richmond SA, et al. Acute injury or illness related to the inhalation of vaping aerosols among children and adolescents across Canada: A cross-sectional survey of Canadian paediatricians. *Paediatr Child Health.* 2021 Aug 23;27(1):43-49. doi: 10.1093/pch/pxab062. PMID: 35273670; PMCID: PMC8900689.
67. Islam T, Braymiller J, Eckel SP, Liu F, Tackett AP, Reboli ME, et al. Barrington-Trimis J, McConnell R. Secondhand nicotine vaping at home and respiratory symptoms in young adults. *Thorax.* 2022 Jul;77(7):663-668. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217041. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35013000; PMCID: PMC9203939.
68. Gorfinkel L, Hasin D, Miech R, Keyes KM. The Link Between Depressive Symptoms and Vaping Nicotine in U.S. Adolescents, 2017-2019. *J Adolesc Health.* 2022 Jan;70(1):133-139. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.07.003. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384705.

69. El-Shahawy O, Labib K, Stevens E, Kahn LG, Anwar W, Oncken C, et al. Exclusive and Dual Cigarette and Hookah Smoking Is Associated with Adverse Perinatal Outcomes among Pregnant Women in Cairo, Egypt. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 9;18(24):12974. doi: 10.3390/ijerph182412974. PMID: 34948585; PMCID: PMC8701206.
70. McBride M, Haile ZT. Association Between Electronic Nicotine Delivery Systems Use and Breastfeeding Duration. *Breastfeed Med.* 2021 Nov;16(11):886-893. doi: 10.1089/bfm.2021.0132. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34297610.
71. Ashraf O, Nasrullah A, Karna R, Alhajhusain A. Vaping associated spontaneous pneumothorax - A case series of an enigmatic entity! *Respir Med Case Rep.* 2021 Oct 23;34:101535. doi: 10.1016/j.rmmcr.2021.101535. PMID: 34745871; PMCID: PMC8551642.
72. DeVito EE, Fagle T, Allen AM, Pang RD, Petersen N, Smith PH, et al. Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) Use and Pregnancy II: Perinatal Outcomes Following ENDS Use During Pregnancy. *Curr Addict Rep.* 2021 Sep;8(3):366-379. doi: 10.1007/s40429-021-00381-9. Epub 2021 Jul 21. PMID: 35368552; PMCID: PMC8974704.
73. Cherian C, Buta E, Simon P, Gueorguieva R, Krishnan-Sarin S. Association of Vaping and Respiratory Health among Youth in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study Wave 3. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Aug 3;18(15):8208. doi: 10.3390/ijerph18158208. PMID: 34360499; PMCID: PMC8346152.
74. Regan AK, Bombard JM, O'Hegarty MM, Smith RA, Tong VT. Adverse Birth Outcomes Associated With Prepregnancy and Prenatal Electronic Cigarette Use. *Obstet Gynecol.* 2021 Jul 1;138(1):85-94. doi: 10.1097/AOG.0000000000004432. PMID: 34259468.

75. Regan AK, Pereira G. Patterns of combustible and electronic cigarette use during pregnancy and associated pregnancy outcomes. *Sci Rep.* 2021 Jun 29;11(1):13508. doi: 10.1038/s41598-021-92930-5. PMID: 34188127; PMCID: PMC8241992.
76. Benyo SE, Bruinsma TJ, Drda E, Brady-Olympia J, Hicks SD, Boehmer S, et al. Risk Factors and Medical Symptoms Associated With Electronic Vapor Product Use Among Adolescents and Young Adults. *Clin Pediatr (Phila).* 2021 Jun;60(6-7):279-289. doi: 10.1177/00099228211009681. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33896217.
77. Hawkins SS, Wylie BJ, Hacker MR. Associations between electronic nicotine delivery systems and birth outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):6868-6875. doi: 10.1080/14767058.2021.1929156. Epub 2021 May 24. PMID: 34030564.
78. Simpson KA, Kechter A, Schiff SJ, Braymiller JL, Yamaguchi N, Ceasar RC, et al. Characterizing symptoms of e-cigarette dependence: a qualitative study of young adults. *BMC Public Health.* 2021 May 20;21(1):959. doi: 10.1186/s12889-021-10945-z. PMID: 34016066; PMCID: PMC8138971.
79. Xu G, Snetselaar LG, Strathearn L, Ryckman K, Nothwehr F, Torner J. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With E-Cigarette Use. *Am J Prev Med.* 2021 Apr;60(4):488-496. doi: 10.1016/j.amepre.2020.11.010. PMID: 33745521.
80. Khan A, Parlette K, Kuntz HM. E-cigarettes and Vaping, Product-use Associated Lung Injury: A Case Series of Adolescents. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2021 Feb;5(1):11-16. doi: 10.5811/cpcem.2020.10.48707. PMID: 33560943; PMCID: PMC7872611.
81. Harlow AF, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Wise LA. Electronic Cigarettes and Fecundability: Results From a Prospective Preconception Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2021 Feb 1;190(3):353-361. doi: 10.1093/aje/kwaa067.

PMID: 32378702; PMCID: PMC8086241.

82. Reddy A, Jenssen BP, Chidambaram A, Yehya N, Lindell RB. Characterizing e-cigarette vaping-associated lung injury in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Jan;56(1):162-170. doi: 10.1002/ppul.25086. Epub 2020 Oct 7. PMID: 32970368; PMCID: PMC8008480.
83. Froggatt S, Reissland N, Covey J. The effects of prenatal cigarette and e-cigarette exposure on infant neurobehaviour: A comparison to a control group. *EClinicalMedicine*. 2020 Oct 15;28:100602. doi: 10.1016/j.eclim.2020.100602. PMID: 33294816; PMCID: PMC7700948.
84. Mozun R, Ardura-Garcia C, de Jong CCM, Goutaki M, Usemann J, Singer F, et al. Cigarette, shisha, and electronic smoking and respiratory symptoms in Swiss children: The LUIS study. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct;55(10):2806-2815. doi: 10.1002/ppul.24985. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32716136.
85. Kim S, Oancea SC. Electronic cigarettes may not be a "safer alternative" of conventional cigarettes during pregnancy: evidence from the nationally representative PRAMS data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Sep 23;20(1):557. doi: 10.1186/s12884-020-03247-6. PMID: 32967660; PMCID: PMC7510270.
86. Alqahtani MM, Pavela G, Lein DH Jr, Vilcassim R, Hendricks PS. The Influence of Mental Health and Respiratory Symptoms on the Association Between Chronic Lung Disease and E-Cigarette Use in Adults in the United States. *Respir Care*. 2022 Jul;67(7):814-822. doi: 10.4187/respcare.09579. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35440495.
87. Antwi GO, Rhodes DL. Association between E-cigarette use and chronic obstructive pulmonary disease in non-asthmatic adults in the USA. *J Public Health (Oxf)*. 2022 Mar 7;44(1):158-164. doi: 10.1093/pubmed/fdaa229. PMID: 33348361.

88. El-Shahawy O, Shah T, Obisesan OH, Durr M, Stokes AC, Uddin I, et al. Association of E-Cigarettes With Erectile Dysfunction: The Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Am J Prev Med.* 2022 Jan;62(1):26-38. doi: 10.1016/j.amepre.2021.08.004. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34922653.
89. Entwistle MR, Valle K, Schweizer D, Cisneros R. Electronic cigarette (e-cigarette) use and frequency of asthma symptoms in adult asthmatics in California. *J Asthma.* 2021 Nov;58(11):1460-1466. doi: 10.1080/02770903.2020.1805751. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32746661.
90. Joshi D, Duong M, Kirkland S, Raina P. Impact of electronic cigarette ever use on lung function in adults aged 45-85: a cross-sectional analysis from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *BMJ Open.* 2021 Oct 27;11(10):e051519. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051519. PMID: 34706955; PMCID: PMC8552144.
91. Bircan E, Bezirhan U, Porter A, Fagan P, Orloff MS. Electronic cigarette use and its association with asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma-COPD overlap syndrome among never cigarette smokers. *Tob Induc Dis.* 2021 Oct 21;19:75. doi: 10.18332/tid/142579. Erratum in: *Tob Induc Dis.* 2021 Oct 21;19:74. PMID: 34720794; PMCID: PMC8530195.
92. Bricknell RAT, Ducaud C, Figueroa A, Schwarzman LS, Rodriguez P, Castro G, et al. An association between electronic nicotine delivery systems use and a history of stroke using the 2016 behavioral risk factor surveillance system. *Medicine (Baltimore).* 2021 Sep 10;100(36):e27180. doi: 10.1097/MD.0000000000027180. PMID: 34516517; PMCID: PMC8428735.
93. Kim T, Kang J. Association between dual use of e-cigarette and cigarette and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of a nationwide representative sample from 2013 to 2018. *BMC Pulm Med.* 2021 Jul 13;21(1):231. doi: 10.1186/s12890-021-01590-8. PMID: 34256746; PMCID: PMC8278700.
94. Bircan E, Bezirhan U, Porter A, Fagan P, Orloff MS. Electronic cigarette use

and its association with asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma-COPD overlap syndrome among never cigarette smokers. *Tob Induc Dis.* 2021 Apr 7;19:23. doi: 10.18332/tid/132833. PMID: 33841062; PMCID: PMC8025916.

95. Hernandez ML, Burbank AJ, Alexis NE, Rebuli ME, Hickman ED, Jaspers I, et al. Electronic Cigarettes and Their Impact on Allergic Respiratory Diseases: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposures and Respiratory Health Committee. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Mar;9(3):1142-1151. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.065. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33547027; PMCID: PMC8232370.

96. Rosenkilde Laursen K, Bønløkke JH, Bendstrup E, Bilde M, Glasius M, Heitmann Gutzke V, et al. An RCT of acute health effects in COPD-patients after passive vape exposure fro e-cigarettes. *Eur Clin Respir J.* 2020 Dec 24;8(1):1861580. doi: 10.1080/20018525.2020.1861580. PMID: 33456728; PMCID: PMC7781946.

97. Li D, Xie Z. Cross-Sectional Association of Lifetime Electronic Cigarette Use with Wheezing and Related Respiratory Symptoms in U.S. Adults. *Nicotine Tob Res.* 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S85-S92. doi: 10.1093/ntr/ntaa195. PMID: 33320248; PMCID: PMC7737481.

98. Kechter A, Cho J, Miech RA, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM. Nicotine dependence symptoms in U.S. youth who use JUUL E-cigarettes. *Drug Alcohol Depend.* 2021 Oct 1;227:108941. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108941. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34416679; PMCID: PMC8464491.

99. Peterson ML, Clark CT, Lynch CJ, Cooper JT, Gelfman N, Blumenstein J, et al. Preliminary assessment of the subjective effects of electronic-cigarettes in young-adult low-dose electronic-cigarette users: Effects of nicotine dose and e-liquid flavor. *J Am Coll Health.* 2021 Jul 20:1-10. doi: 10.1080/07448481.2021.1950162. Epub ahead of print. PMID: 34283707.

100. Duan Z, Wang Y, Spears CA, Self-Brown SR, Weaver SR, Zheng P, et al. Role of Mental Health in the Association Between E-Cigarettes and Cannabis Use. *Am J Prev Med.* 2022 Mar;62(3):307-316. doi: 10.1016/j.amepre.2021.09.012. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34949509; PMCID: PMC8863617.
101. Chaffee BW, Halpern-Felsher B, Cheng J. E-cigarette, cannabis and combustible tobacco use: associations with xerostomia among California adolescents. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2021 Dec 20:10.1111/cdoe.12721. doi: 10.1111/cdoe.12721. Epub ahead of print. PMID: 34927762; PMCID: PMC9207149.
102. Trivers KF, Watson CV, Neff LJ, Jones CM, Hacker K. Tetrahydrocannabinol (THC)-containing e-cigarette, or vaping, product use behaviors among adults after the onset of the 2019 outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI). *Addict Behav.* 2021 Oct;121:106990. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.106990. Epub 2021 May 14. PMID: 34087764; PMCID: PMC8764700.
103. Ciolino LA, Ranieri TL, Brueggemeyer JL, Taylor AM, Mohrhaus AS. EVALI Vaping Liquids Part 1: GC-MS Cannabinoids Profiles and Identification of Unnatural THC Isomers. *Front Chem.* 2021 Sep 14;9:746479. doi: 10.3389/fchem.2021.746479. PMID: 34631667; PMCID: PMC8499677.
104. Molino AR, Jerry-Fluker J, Atkinson MA, Furth SL, Warady BA, Ng DK. The association of alcohol, cigarette, e-cigarette, and marijuana use with disease severity in adolescents and young adults with pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2021 Aug;36(8):2493-2497. doi: 10.1007/s00467-021-05044-5. Epub 2021 Apr 29. Erratum in: *Pediatr Nephrol.* 2021 May 31;; PMID: 33914145; PMCID: PMC8938986.
105. Boyd CJ, McCabe SE, Evans-Polce RJ, Veliz PT. Cannabis, Vaping, and Respiratory Symptoms in a Probability Sample of U.S. Youth. *J Adolesc Health.*

2021 Jul;69(1):149-152. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.01.019. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33676824; PMCID: PMC8238794.

106. Friedman AS. Association of vaping-related lung injuries with rates of e-cigarette and cannabis use across US states. *Addiction*. 2021 Mar;116(3):651-657. doi: 10.1111/add.15235. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32840932; PMCID: PMC7878297.

107. Arons MM, Barnes SR, Cheng R, Whittle K, Elsholz C, Bui D, et al. Examining the temporality of vitamin E acetate in illicit THC-containing e-cigarette, or vaping, products from a public health and law enforcement response to EVALI - Utah, 2018-2020. *Int J Drug Policy*. 2021 Feb;88:103026. doi: 10.1016/j.drugpo.2020.103026. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33246266.

108. Smith DM, Goniewicz ML. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury and state-level cannabis policies. *J Cannabis Res*. 2020 Dec 31;2(1):45. doi: 10.1186/s42238-020-00053-x. PMID: 33526122; PMCID: PMC7819308.

109. Xie Z, Li D. Cross-Sectional Association Between Lifetime Use of Electronic Cigarettes With or Without Marijuana and Self-Reported Past 12-Month Respiratory Symptoms as well as Lifetime Respiratory Diseases in U.S. Adults. *Nicotine Tob Res*. 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S70-S75. doi: 10.1093/ntr/ntaa194. PMID: 33320251; PMCID: PMC7737477.

110. Braymiller JL, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM, Islam T, Kechter A, Krueger EA, et al. Assessment of Nicotine and Cannabis Vaping and Respiratory Symptoms in Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030189. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30189. PMID: 33351085; PMCID: PMC7756238.

111. Hart JL, Payne TJ, Groom A, Tran H, Walker KL, Kesh A, et al. Association between electronic nicotine delivery systems (ENDS) device and E-liquid alterations and flavor use with clinical and EVALI-like symptoms. *Prev Med Rep*.

2021 Oct 26;24:101619. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101619. PMID: 34976675;  
PMCID: PMC8683991.

## Diagrama de fluxo – Dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs)

Estudos recuperados, selecionados, incluídos e excluídos

