

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Lucas Fernando Camargo

**Lesões pulmonares associadas ao uso de cigarro eletrônico ou vaping: revisão
narrativa de relatos de caso**

Florianópolis

2022

Lucas Fernando Camargo

**Lesões pulmonares associadas ao uso de cigarro eletrônico ou vaping: revisão
narrativa de relatos de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso II do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof^a Dr^a Fabiana Botelho de Miranda Onofre

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Camargo, Lucas Fernando

Lesões pulmonares associadas ao uso de cigarro eletrônico ou vaping: revisão narrativa de relatos de caso / Lucas Fernando Camargo ; orientador, Fabiana Botelho de Miranda Onofre, 2022.
61 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Cigarro eletrônico. 3. Lesão pulmonar. 4. E-líquidos. 5. EVALI. I. Onofre, Fabiana Botelho de Miranda . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Lucas Fernando Camargo

**Lesões pulmonares associadas ao uso de cigarro eletrônico ou vaping: revisão
narrativa de relatos de caso**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 21 de fevereiro de 2022.

Profa. Liliete Canes Souza Cordeiro, Dra.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Profa. Fabiana Botelho de Miranda Onofre, Dra.
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Ana Carolina Rabello de Moraes, Dra.
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Roberto Ferreira de Melo, Dr.
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

A minha família, em especial a minha mãe, Joice, e aos meus irmãos Vander e Fernanda por serem a base de tudo na minha vida. Agradeço por todo amor, carinho, paciência, por sempre me apoiarem e acreditarem nos meus sonhos e pelos incansáveis esforços para eu chegar até aqui, amo vocês.

A todos os amigos que o curso de Farmácia me proporcionou, em especial Ana Carolini e o Guilherme Mardini, que compartilharam todos os estresses, vitórias, notas, estágios, apresentações de trabalhos e pelas vivências extra acadêmicas, muito obrigado.

Aos meus amigos de infância por sempre estarem presentes e me acompanharem nas minhas conquistas, muito obrigado.

À Professora Fabiana Onofre, obrigado por ter aceitado ser minha orientadora, por toda paciência, todos os ensinamentos compartilhados e por ter acreditado nas minhas ideias.

Aos membros da banca, por terem aceitado esse convite e pela contribuição feita a este trabalho.

À Universidade Federal de Santa Catarina, por esses 5 anos incríveis, e a todos os seus professores que sempre proporcionaram um ensino de qualidade, mesmo nesses dois anos atípicos, não mediram esforços para conduzirem as atividades remotas da melhor forma possível, muito obrigado.

A Deus, por iluminar meu caminho todos os dias e permitir que tudo se encaminhasse da melhor forma possível.

RESUMO

Com a prevalência do tabagismo diminuindo no Brasil e no mundo, a indústria do tabaco se reinventou e criou os cigarros eletrônicos. Esses dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), foram criados com o intuito de contribuir no processo de cessação ao tabagismo, entretanto, estes vêm sendo usados para vaporizar substâncias líquidas contendo nicotina e outros componentes. O líquido (e-líquido) utilizado nesses aparelhos são compostos por propilenoglicol, flavorizantes e doses variadas de nicotina, porém quando aquecidos transformam-se em compostos carcinogênicos da carbonila. Essa exposição torna os pulmões vulneráveis, pois as partículas de vapor eletrônico se depositam nos mesmos produzindo diversos tipos de lesões. Este trabalho, uma revisão narrativa da literatura, revisou e discutiu os tipos e a fisiopatologia das lesões pulmonares causadas por cigarros eletrônicos, assim como, os principais sintomas e achados clínicos, laboratoriais e radiológicos, e os constituintes nocivos de produtos de cigarro eletrônico. Foram realizadas buscas de artigos científicos nas bases de dados PubMed e SciELO e foram incluídos 29 artigos nesta revisão, sendo todos relato de caso com o diagnóstico confirmado de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping, segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), no qual especificava o tipo de lesão. A partir da análise dos 29 artigos incluídos, foram encontrados 10 tipos de lesões pulmonares descritas na literatura, sendo as mais prevalentes a pneumonia eosinofílica aguda (PEA) e a pneumonia aguda em organização fibrosa. Foi constatado que dos 29 pacientes analisados, 24,1% (7 pacientes) possuíam menos de 18 anos e 75,9% (22 pacientes) possuíam mais de 18 anos, com idade média de 15,5 e 30,2 anos respectivamente. Dentre as substâncias que compõem os e-líquidos, o tetrahydrocannabinol (THC) foi o mais utilizado pelos pacientes, seguido da nicotina, sendo que alguns pacientes também relataram o uso associado desses componentes. A sintomatologia e os achados clínicos laboratoriais se mostraram bastante inespecíficos para o diagnóstico de EVALI (Lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping), já que consistem em sintomas respiratórios e gastrointestinais. No exame físico, sinais de taquicardia, taquipneia e hipóxia ocorreram na maioria dos casos e a prevalência de achados radiológicos de pulmão se deu pela presença de opacidades em vidro fosco. O entendimento da relação entre o uso dos cigarros eletrônicos e o desenvolvimento de lesões pulmonares é fundamental para auxiliar tanto na busca por diagnósticos com mais presteza, quanto por medidas legais e políticas públicas que minimizem ao máximo o seu uso.

Palavras-chave: Cigarro eletrônico. Lesão pulmonar. E-líquidos. EVALI.

Lung injuries associated with e-cigarette use or vaping: narrative review of case reports

With the prevalence of smoking decreasing in Brazil and in the world, the tobacco industry reinvented itself and created electronic cigarettes. These electronic smoking devices (DEF) were created with the aim of contributing to the smoking cessation process, however, they have been used to vaporize liquid substances containing nicotine and other components. The liquid (e-liquid) used in these devices is composed of propylene glycol, flavoring agents and varied doses of nicotine, however, when heated, they become carcinogenic carbonyl compounds. This exposure makes the lungs vulnerable, as electronic vapor particles are deposited in them, producing various types of injuries. This paper, a narrative review of the literature, reviewed and discussed the types and pathophysiology of lung injuries caused by electronic cigarettes, as well as the main symptoms and clinical, laboratory and radiological findings, and the harmful constituents of electronic cigarette products. Searches for scientific articles were carried out in the PubMed and SciELO databases, and 29 articles were included in this review, all of which were case reports with a confirmed diagnosis of lung injury associated with the use of electronic cigarettes or vaping products, according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), which specified the type of injury. From the analysis of the 29 articles included, 10 types of lung lesions described in the literature were found, the most prevalent being acute eosinophilic pneumonia (AEP) and acute fibrous organizing pneumonia. It was found that of the 29 patients analyzed, 24.1% (7 patients) were younger than 18 years and 75.9% (22 patients) were older than 18 years, with a mean age of 15.5 and 30.2 years, respectively. Among the substances that make up e-liquids, tetrahydrocannabinol (THC) was the most used by patients, followed by nicotine, and some patients also reported the associated use of these components. The symptomatology and clinical laboratory findings proved to be quite nonspecific for the diagnosis of EVALI (Lung Injury Associated with the Use of Electronic Cigarettes or Vaping Products), as they consist of respiratory and gastrointestinal symptoms. On physical examination, signs of tachycardia, tachypnea, and hypoxia occurred in most cases, and the prevalence of radiological findings in the lung was due to the presence of ground-glass opacities. Understanding the relationship between the use of electronic cigarettes and the development of lung injuries is essential to help both in the search for more prompt diagnoses, as well as legal measures and public policies that minimize their use as much as possible.

Keywords: Electronic cigarette. Lung injury. E-liquids. EVALI.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Composição do cigarro eletrônico, modelos de primeira e segunda geração	15
Figura 2. Cigarro eletrônico de terceira geração	15
Figura 3. Composição do e-líquido e sua variedade de sabores	16
Figura 4. Metodologia de seleção dos artigos do estudo	23
Figura 5. Idade dos pacientes diagnosticados com EVALI	25
Figura 6. Porcentagem dos tipos de e-líquidos utilizados	27
Figura 7. Tomografia computadorizada de tórax demonstrando opacidades pulmonares em vidro fosco	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais componentes dos cigarros eletrônicos e danos potenciais	28
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sintomas recorrentes em pacientes com lesões pulmonares por uso de cigarro eletrônico	31
Tabela 2. Principais achados clínicos, laboratoriais e radiológicos encontrados nos pacientes com lesão pulmonar por uso de cigarro eletrônico	32
Tabela 3. Lesões pulmonares encontradas em pacientes decorrentes do uso de cigarro eletrônico	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMB	Associação Médica Brasileira
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHO	<i>Butano hash oil</i>
CID-10	10ª Classificação Internacional de Doenças
CO	Monóxido de carbono
CO-Hb	Carboxihemoglobina
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CFM	Conselho Federal de Medicina
DEF	Dispositivos Eletrônicos para Fumar
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E-cigarros	Cigarros Eletrônicos
EVALI	Lesão Pulmonar Associada ao Uso de Cigarro Eletrônico ou Produto Vaping
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HPA	Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
MS	Ministério da Saúde
nAChRs	Receptores Nicotínicos de Acetilcolina
OMS	Organização Mundial de Saúde
O ₂	Oxigênio
PAP	Proteinose Alveolar Pulmonar
PEA	Pneumonia Eosinofílica Aguda
PCR	proteína C-reativa
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
RB-ILD	Doença Pulmonar Intersticial Associada à Bronquiolite Respiratória
RNA	Ácido Ribonucleico
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SDRA	Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda
SNC	Sistema Nervoso Central
THC	Tetrahydrocannabinol

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVO	21
2.1 GERAL	21
2.2 ESPECÍFICOS	21
3 METODOLOGIA	22
3.1 MÉTODO DE BUSCA	22
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	22
3.2.1 Dados extraídos	22
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1 ANÁLISE E SELEÇÃO DOS ARTIGOS	23
4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS	23
4.3 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	24
4.4 E-LÍQUIDO E SEUS CONSTITUINTES NOCIVOS	27
4.5 APRESENTAÇÕES CLÍNICAS	30
4.6 LESÕES PULMONARES	35
4.7 CIGARRO ELETRÔNICO NO BRASIL	37
4.8 USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS É EFICAZ CONTRA TABAGISMO?	38
5 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42
APÊNDICE	49

1 INTRODUÇÃO

O tabagismo é caracterizado pelo ato de se consumir cigarros ou outros produtos que contenham tabaco, cuja droga ou princípio ativo é a nicotina. Trata-se de um agravo reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) pela 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (INCA, 2021).

A epidemia de tabagismo é uma das maiores ameaças à saúde pública, sendo responsável por mais de 8 milhões de mortes por ano em todo o mundo. Dessas, mais de 7 milhões são resultantes do uso direto do tabaco, enquanto cerca de 1,2 milhão são provocadas pela exposição ao fumo de forma passiva (WHO, 2020).

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2019, a prevalência de usuários adultos que fazem uso de produtos derivados do tabaco de forma diária ou ocasional, foi de 12,8% (20,4 milhões de pessoas). Em relação a distribuição geográfica, a prevalência variou de 10,7%, na Região Norte, a 14,7%, na Região Sul. Além disso, das 27 capitais brasileiras, a frequência de adultos fumantes foi de 9,8%, sendo maior no sexo masculino (12,3%) do que no feminino (7,7%) (BRASIL, 2021).

A exposição ativa e passiva à fumaça de tabaco é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo. Para Cézár *et al.* (2014) fumante ativo é aquele que faz uso regular e contínuo de cigarros e outros produtos contendo nicotina, sendo que, para cada fumante ativo, existem dois fumantes passivos.

O fumante passivo é o indivíduo que na maioria das vezes convive com o tabagista e que inala a fumaça de derivados do tabaco em ambiente fechado. Este ato aumenta o risco de desenvolver doenças, tornando-se a terceira maior causa de morte evitável no mundo, só perdendo para o tabagismo ativo e para o consumo excessivo de álcool (MUAKAD, 2014).

Ao acender o cigarro, ocorre a combustão do tabaco que gera duas correntes de fumaça. A corrente primária, que é popularmente conhecida como “tragada”, é aspirada pelo fumante e, após percorrer o trajeto interno do cigarro, penetra na cavidade bucal e nas vias aéreas. A corrente secundária provém da ponta acesa do cigarro e se espalha pelo ar, contendo componentes tóxicos em maior concentração, como, por exemplo, nicotina, alcatrão, monóxido de carbono e óxido nítrico que são encontrados em quantidades, no mínimo, duas vezes maiores que na corrente primária. Contudo, substâncias cancerígenas, como benzopireno e dimetilnitrosamina, são predominantemente concentradas na corrente primária (SILVA, 2012).

A fumaça do cigarro contém mais de quatro mil substâncias químicas, sendo composta por duas fases: a particulada (condensada) e a fase gasosa (CUNHA *et al.*, 2007). Entre os componentes da fase gasosa, encontra-se presente o monóxido de carbono, dióxido de carbono, amônia, cetonas, formaldeído e nitrosamidas, que podem produzir efeitos indesejáveis como, por exemplo, a paralisia do movimento ciliar dos brônquios. A fase particulada é composta de mais de 40 substâncias comprovadamente cancerígenas, formada a partir da combustão dos derivados do tabaco, entre elas estão a nicotina e o alcatrão (INCA, 2021).

A dependência do tabaco está ligada principalmente aos efeitos farmacológicos da nicotina no organismo. A nicotina (3- (1-metil-pirrolidinil) -piridina) é um produto químico volátil, sendo o alcaloide mais abundante no tabaco e o principal componente aditivo dos cigarros e cigarros eletrônicos (BENOWITZ *et al.*, 2009).

A nicotina, ao ser inalada nas vias aéreas, é absorvida nos pulmões e entra rapidamente na circulação venosa pulmonar, atravessa passando o ventrículo esquerdo do coração e se dissipando pela circulação arterial sistêmica, no qual atravessa a barreira hematoencefálica. O intervalo de tempo entre a tragada de um cigarro e a chegada da nicotina ao cérebro é de 10 a 20 segundos. No cérebro, a nicotina liga-se aos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) abrindo os canais de cátions, ativando uma via de transdução de sinal. No sistema nervoso central (SNC), essa ativação leva à liberação de vários neurotransmissores, como a dopamina, norepinefrina, serotonina, GABA, glutamato e endorfinas. A dopamina, por sua vez, é o neurotransmissor predominante e está associada à sensação de prazer e bem-estar, fazendo com que o usuário de tabaco volte a procurar esses efeitos (VOOS *et al.*, 2019).

O alcatrão é uma das maiores ameaças à saúde contidas no cigarro, podendo originar vários tipos de câncer, pois em sua composição é possível encontrar chumbo, cádmio, níquel e arsênio. Íons metálicos que no organismo concentram-se principalmente nos pulmões, fazendo com que suas pequenas partículas estimulam um processo inflamatório nos alvéolos que podem evoluir para o enfisema pulmonar, por exemplo. Além disso, no charuto é possível encontrar altas concentrações de alcatrão, isto faz com que os fumantes dessa modalidade apresentem o risco de desenvolverem câncer de pulmão até nove vezes maior do que não-fumantes (PLANETA; CRUZ, 2005).

No cigarro, o monóxido de carbono (CO) encontra-se na fase gasosa (aproximadamente 5,9 a 17,4 mg CO) e, por possuir facilidade em se ligar aos centros de ferro heme da hemoglobina (com uma afinidade aproximadamente 250 vezes maior que a do

oxigênio) e gerar carboxihemoglobina (CO-Hb), a ocupação parcial dos locais de hemoglobina pelo CO prejudica a liberação de oxigênio (O₂) dos grupos heme restantes, causando diminuição do transporte de O₂ aos tecidos (RYTER *et al.*, 2018).

Outro composto com alto potencial carcinogênico e mutagênico são os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA), derivados da fumaça do cigarro. No organismo, eles não interagem diretamente com o material genético, por meio do citocromo P450, os HPA sofrem ativações enzimáticas, formando metabólitos com elevada natureza eletrofílica denominados carcinógenos efetivos. Com a formação desses novos compostos, ocorre a interação com o ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA) possibilitando o surgimento de tumores (BERNARDO *et al.*, 2016).

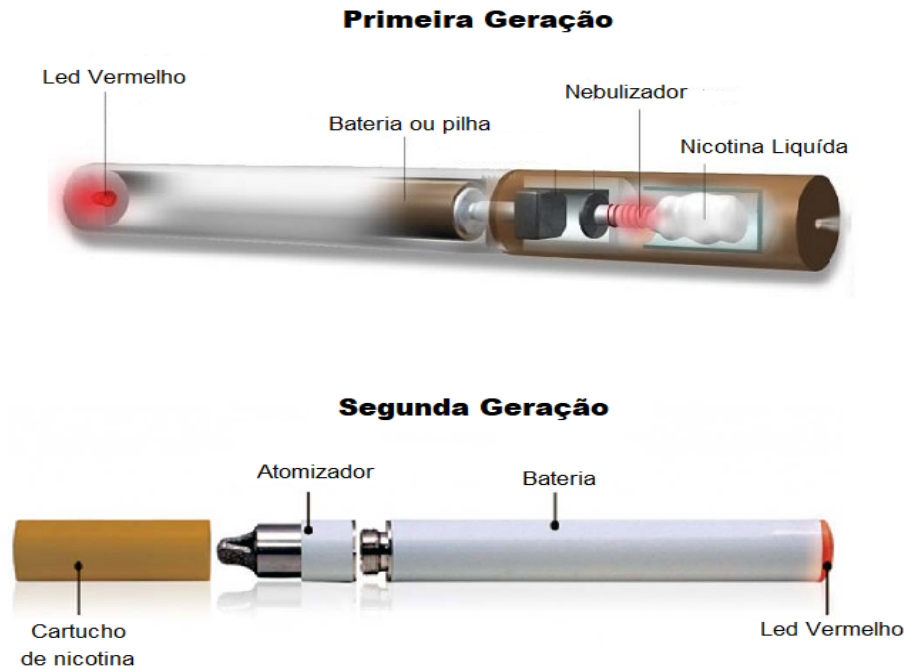
Atualmente, os cigarros eletrônicos (e-cigarros) ou dispositivos de vaporização, popularmente conhecidos como “*vaping*”, vem ganhando popularidade entre adultos e jovens por causa de seus sabores agradáveis e pela falta de informação sobre seus efeitos negativos à saúde (WALLEY *et al.*, 2019).

Introduzidos na indústria do tabaco em 2004, os e-cigarros foram criados com o intuito de ajudar no processo de cessação do tabagismo e para os ex-fumantes, como uma alternativa para substituir as gomas de nicotina e os adesivos transdérmicos. Entretanto, o pressuposto de ser uma opção mais segura e menos viciante, quando comparada com o tabagismo tradicional, está conquistando mais adeptos. Contudo, não é isento de seus efeitos nocivos à saúde (CIRULIS *et al.*, 2020).

Os dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) são aparelhos eletrônicos alimentados por uma bateria de lítio, sendo usados com o intuito de vaporizar a nicotina líquida através do atomizador. As concentrações desta substância podem variar entre zero e 36 mg/mL, ou mais em alguns casos (FARSALINOS; POLOSA, 2014). Eles incluem uma variedade de produtos, como cigarros eletrônicos, vapes, canetas de narguilé ou cigarros descartáveis (SUJITH *et al.*, 2020).

Com o passar dos anos e o desenvolvimento da tecnologia, os e-cigarros acabaram ganhando novas formas e modelos. A primeira geração era composta por produtos descartáveis com forma e aparência semelhante aos cigarros convencionais, onde uma luz de led simulava a brasa do cigarro durante a tragada. Na segunda geração, os dispositivos passaram a possuir uma bateria recarregável, nos quais os cartuchos poderiam ser substituídos por outros pré-cheios de nicotina líquida (Figura 1) (KOSMIDER *et al.*, 2014).

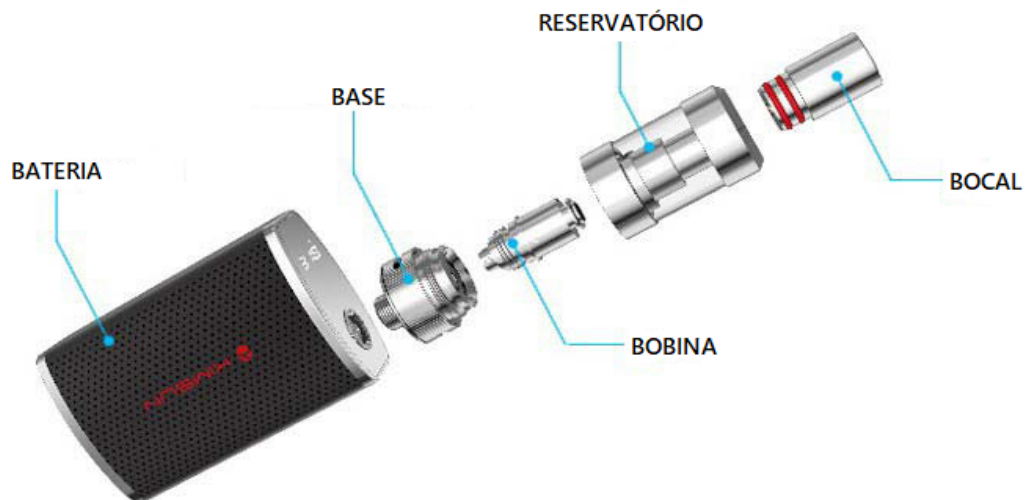
Figura 1. Composição do cigarro eletrônico, modelos de primeira e segunda geração.



Fonte: Adaptado de CAPONNETTO *et al.*, 2012.

A terceira geração é a mais recente (Figura 2), os e-cigarros passaram a possuir uma bateria de lítio como fonte de energia, além disso, contam com uma base que se conecta a bateria e tem como função transferir os impulsos elétricos da bateria para a bobina. A bobina por sua vez irá transformar os impulsos elétricos em calor, convertendo o líquido (e-líquido) presente no reservatório em aerossol para serem tragadas (FARSALINOS; POLOSA, 2014).

Figura 2. Cigarro eletrônico de terceira geração.



Fonte: Adaptado de Juices, 2020.

O e-líquido é produzido a partir de um solvente, como o propilenoglicol ou glicerina vegetal; flavorizantes, para dar o sabor e cheiro atrativo; e doses variadas de nicotina (Figura 3) (DINARDO; ROME, 2019). O aquecimento de e-líquidos a temperaturas elevadas libera formaldeído, acetaldeído e acroleína, compostos carcinogênicos da carbonila. Essa exposição torna os pulmões vulneráveis, pois as partículas de vapor eletrônico se depositam nos pulmões produzindo citocinas inflamatórias, resposta ao estresse oxidativo, resposta inflamatória de neutrófilos, dano ao DNA e alterações na expressão gênica (YU *et al.*, 2015).

Figura 3. Composição do e-líquido e sua variedade de sabores.



Fonte: Adaptado de *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*.

Além das substâncias contidas no e-líquido, estudos realizados por Mishra *et al.* (2017) e Olmedo *et al.* (2018) relataram a presença de nanopartículas de metais, como o chumbo, níquel e cromo, oriundas da bobina metálica responsável pelo aquecimento do líquido e pela produção dos aerossóis (KALININSKIY *et al.*, 2019).

As primeiras gerações de e-cigarros continham um tipo de nicotina conhecida como base livre, extraída diretamente do tabaco, deixando a nicotina em sua forma pura. A terceira geração, na qual se destaca o cigarro eletrônico recarregável, entrega nicotina na forma de “sal de nicotina”, que é produzido por meio da infusão estratégica de ácido benzóico na nicotina de base livre. Isso faz com que o pH seja reduzido, proporcionando uma menor irritação, o que facilita a sua inalação por períodos maiores, sem ocasionar desconforto nas vias respiratórias do usuário (KNORST *et al.*, 2014).

O uso dos sais de nicotina acelera o percurso da substância até o cérebro, potencializando a sua ação farmacológica junto aos receptores de nicotina, liberando dopamina, que causa em imediato uma forte sensação de prazer e bem-estar. Junto aos sais,

encontram-se os flavorizantes, disponíveis em mais de sete mil aromas e sabores. Essa associação eleva o risco de iniciação, com chance de desenvolver uma maior dependência à nicotina (BENOWITZ, 2010).

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC), classifica o formaldeído como uma substância cancerígena associada ao câncer de pulmão. O usuário de cigarro eletrônico que inala diariamente o equivalente a 3 mL do e-líquido vaporizado e aquecido ao máximo absorve cerca de 14 mg de formaldeído, enquanto o usuário de cigarro comum absorve 3 mg por maço. Além disso, a inalação dessa substância pode desencadear irritação pulmonar manifestada por tosse e/ou dispneia e posterior edema agudo de pulmão (GRANA; GLANTZ, 2014).

Outra substância que vem sendo utilizada nos e-cigarros é o acetato de vitamina E, um produto químico oleoso que costuma estar associado a produtos contendo tetrahydrocannabinol (THC). Ademais, a decomposição do acetato de vitamina E decorrente do aquecimento pode resultar em outros compostos tóxicos, como o gás ceteno (MATSUMOTO *et al.*, 2020).

Em produtos à base de THC, o acetato de vitamina E é utilizado na formulação como agente espessante. Tem como principal função melhorar a qualidade e aparência, aumentando a viscosidade do líquido, além de fornecer aroma e sabor desejáveis, reduzindo o custo do produto. O mecanismo fisiopatológico ligado à lesão pulmonar resulta de sua incapacidade de ser absorvido pelo tecido pulmonar, causando aderência e acúmulo no pulmão (ALDY *et al.*, 2020).

O pulmão é um órgão vital da respiração, cuja principal função é realizar a hematose (MOORE *et al.*, 2019). A via aérea compreende desde a cavidade nasal até os alvéolos, incluindo a traqueia, brônquios e bronquíolos. A maioria das lesões pulmonares começam nas células que revestem os brônquios e outras partes como os bronquíolos e alvéolos (WADA *et al.*, 2019).

Entre os padrões de lesão pulmonar associadas ao e-cigarro, as mais frequentes apresentações clínicas são: pneumonia lipóide; pneumonia eosinofílica aguda (PEA); pneumonia de hipersensibilidade; hemorragia alveolar difusa; síndrome da dificuldade respiratória aguda (SDRA); doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória (RB-ILD); pneumonia aguda em organização fibrosa; e pneumonia granulomatosa (SUJITH *et al.*, 2020). Outros tipos de lesões descritas na literatura são: lesão pulmonar aguda (LPA); proteinose alveolar pulmonar (PAP); e pneumonia necrosante (ANDERSON; ZECHAR, 2019; BORIE *et al.*, 2011; CHEBIB *et al.*, 2020).

A pneumonia lipoide resulta de uma resposta inflamatória aos lipídios presentes nos alvéolos, sendo descrita em indivíduos que costumam inalar hidrocarbonetos líquidos, como a glicerina vegetal presente nos e-liquidos. O desenvolvimento de anormalidades parenquimatosas desta pneumonia vai depender do tipo, quantidade, frequência e duração dos óleos ou gorduras inalados. Os ácidos graxos derivados dos hidrocarbonetos tendem a aderir e permanecer nas paredes alveolares, tornando-se um tecido fibroso que posteriormente poderá progredir para uma doença pulmonar em estágio terminal. Esses ácidos graxos também podem ser fagocitados por macrófagos que irão migrar para os septos interlobulares. Com isso, a resposta inflamatória pode destruir as paredes alveolares e o interstício (BETANCOURT *et al.*, 2010).

A PEA é uma condição que geralmente acomete pacientes jovens, previamente saudáveis, sendo descrita em indivíduos que retomaram o hábito de fumar ou o iniciaram recentemente. Caracterizada pela infiltração de eosinófilos nos alvéolos e nas vias aéreas, a PEA pode progredir para insuficiência respiratória aguda em poucas horas ou dias se não for tratada (RUBIN *et al.*, 2012).

A pneumonia de hipersensibilidade é causada pela sensibilização e subsequente hipersensibilidade a antígenos, em geral, ocupacionais, como, por exemplo, as nanopartículas de metais presentes na fumaça oriunda do aquecimento do e-liquido. A doença tende a representar uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, ou seja, uma reação tardia onde as células T são sensibilizadas após a exposição contínua ou reexposição a um antígeno específico. Como consequência, o tecido pulmonar é danificado por meio de efeitos tóxicos diretos ou pela liberação de citocinas, que ativam eosinófilos, monócitos e macrófagos, neutrófilos ou células *natural killer*, podendo causar alveolite neutrofilica e mononuclear, seguida de infiltração linfocítica intersticial e reação granulomatosa. Além disso, a exposição contínua pode levar à fibrose pulmonar e obliteração bronquiolar (CAMPOS *et al.*, 2021).

A hemorragia alveolar difusa é caracterizada por sangramentos decorrentes de lesão envolvendo a membrana alveolar, provocando acúmulo de sangue no interior dos alvéolos, resultando num desarranjo estrutural difuso, com lesão da membrana alvéolo capilar e consequente extravasamento de hemácias (BORGES *et al.*, 2005).

A SDRA é um agravo consequente de lesões na parede capilar, tendo como causa direta a inalação de toxinas presentes na fumaça dos e-cigarros. Isto resulta no acúmulo de líquidos podendo causar um colapso nos alvéolos, deixando os pulmões incapazes de funcionar adequadamente (TAMASHIRO *et al.*, 2009).

A RB-ILD é uma resposta do parênquima pulmonar à fumaça do cigarro inalada. Essa doença é provocada pelo acúmulo de macrófagos dentro dos bronquíolos distais, ductos alveolares e espaços alveolares adjacentes. Essas células contêm pigmentos citoplasmáticos finos granulares amarelo-marrom, conhecidos como “macrófagos de fumantes” (SIEMINSKA; KUZIEMSKI, 2014).

A pneumonia aguda em organização fibrosa, é um agravo pulmonar intersticial desenvolvido por uma ampla proliferação fibroblástica na forma de “bolas” de fibrina dentro dos espaços alveolares. É possível observar um edema septal alveolar intenso e difuso, com infiltração celular inflamatória e espessamento das paredes alveolares (SANTOS *et al.*, 2010).

A pneumonia granulomatosa caracteriza-se pela presença de nódulos (granulomas) no parênquima pulmonar. Em exames histopatológicos, é possível observar macrófagos epitelióides, ou seja, macrófagos modificados por ação de linfocinas secretadas pelos linfócitos T. Além disso, apresenta células gigantes multinucleadas, podendo estar associados a infiltrado linfocitário e fibrose, sendo de caráter crônico (RODRIGUES *et al.*, 2004).

A PAP é uma lesão caracterizada pelo acúmulo alveolar de surfactante composto por proteínas e lipídios, que ocorre devido à depuração deficiente do surfactante pelos macrófagos alveolares. Etiologicamente esta doença é classificada em primária (autoimunes), secundária (inalação de toxinas) e genética (BORIE *et al.*, 2011).

A pneumonia necrosante é caracterizada pelo aparecimento de focos de necrose em áreas de consolidação parenquimatosa. É considerada uma complicação rara da pneumonia adquirida na comunidade (PAC), tendo o tabagismo como fator de risco (EL CHEBIB *et al.*, 2020).

Os sintomas referentes às lesões pulmonares costumam surgir nos primeiros 90 dias de uso contínuo, sendo os mais frequentes a tosse, dor torácica e dispneia. Em alguns casos podem ocorrer manifestações gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, ou ainda sintomas inespecíficos como febre, calafrios e perda de peso. Em relação aos exames de imagem, é possível observar o predomínio de consolidações e/ou aspecto de vidro fosco em ambos os pulmões (JATLAOUI *et al.*, 2019).

Um estudo *in vitro* realizado por Behar *et al.* (2016) demonstrou que 57% dos e-líquidos eram citotóxicos para fibroblastos pulmonares humanos, células epiteliais do pulmão, células estaminais embrionárias humanas. Os e-líquidos com sabor de frutas, em particular, causaram um aumento significativo na fragmentação do DNA (DINARDO; ROME, 2019).

Em 2019, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA constatou 39 mortes decorrentes do uso de e-líquidos nos e-cigarros. Além disso, haviam 2.051 casos de lesão pulmonar associada a vaporizadores em 49 estados. Os casos relatados incluíam lesão respiratória, como pneumonia eosinofílica aguda, pneumonia em organização, síndrome da dificuldade respiratória aguda e pneumonite por hipersensibilidade (BALMES, 2019).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) publicou a Resolução N° 46, de 28 de agosto de 2009, a qual proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar. Entretanto, esses produtos são vendidos ilegalmente pela internet, podendo ser adquiridos no exterior para uso pessoal (BARUFALDI *et al.*, 2020).

Estima-se que em 2030, 70% das mortes relacionadas ao tabaco ocorrerão nos países em desenvolvimento e de baixa renda (WARNER, 2005). Essa estatística pode ser explicada pela crescente taxa de tabagismo em muitos países asiáticos e em desenvolvimento. Prevê-se, ainda, que a incidência de mortes por essa doença aumente nas próximas décadas (LIAM *et al.*, 2015).

Em conjunto, esses estudos sugerem que o uso de cigarros eletrônicos, bem como, o aerossol decorrente do aquecimento dos e-líquidos, parecem estar diretamente associadas ao desenvolvimento das lesões pulmonares. No presente trabalho, busca-se abordar a fisiopatologia dessas lesões de tal forma que, além de aprofundar os conhecimentos nesta temática, possa haver uma melhor compreensão dos dados clínicos e os possíveis impactos à saúde.

2 OBJETIVO

2.1 GERAL

Este trabalho teve como objetivo analisar e discutir os casos de lesões pulmonares associadas ao uso de produtos de cigarro eletrônico ou vaping.

2.2 ESPECÍFICOS

- a) Descrever os usuários de cigarro eletrônico e qual sua faixa etária.
- b) Descrever os constituintes nocivos de produtos de cigarro eletrônico relatados pelos pacientes e discutir os fatores que influenciam na resposta da lesão pulmonar.
- c) Descrever os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos encontrados nesses pacientes diagnosticados com lesão pulmonar por uso de cigarro eletrônico.
- d) Descrever quais lesões pulmonares foram encontradas.
- e) Relatar uso de cigarro eletrônico no Brasil e se houve relatos de lesões pulmonares graves.
- f) Discorrer sobre a eficácia do uso de cigarro eletrônico no processo de cessação do tabagismo.

3 METODOLOGIA

3.1 MÉTODO DE BUSCA

Este estudo é uma revisão narrativa de relatos de caso, e consistiu na busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed e SciELO, entre os meses de agosto e setembro de 2021, utilizando os seguintes termos MeSH ou palavra chave para seleção: “Electronic cigarette”; “Electronic Nicotine Delivery Systems”; “Lung injury”; “THC Vaping”. Os termos foram utilizados em inglês e português. Com base na leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram selecionados os 29 relatos utilizados para a realização deste trabalho.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram adotados critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos utilizados neste trabalho. Para a inclusão de artigos científicos foram considerados os seguintes critérios: relato de casos completos publicados nos últimos cinco anos, no Brasil e no mundo, pacientes de qualquer idade, na língua portuguesa ou inglesa, no qual apresentasse os dados clínicos e o tipo de lesão envolvida ou o diagnóstico final EVALI (Lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping).

Para exclusão de artigos científicos, foram utilizados os seguintes critérios: artigos duplicados, estudos com foco na terapia medicamentosa.

3.2.1 Dados extraídos

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram:

1) Dados gerais: primeiro autor, ano de publicação, país de origem do estudo e tipo do estudo.

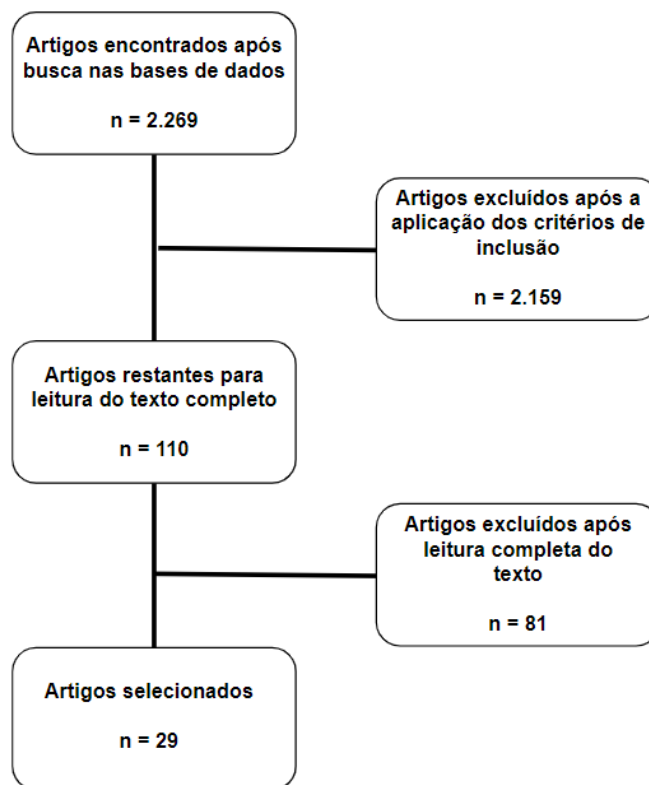
2) Dados dos pacientes: idade e sexo dos pacientes com lesão pulmonar decorrente do uso de dispositivos eletrônicos para fumar, tipo de e-liquido utilizado, tempo de uso, sintomas, principais resultados clínicos, tipo de lesão e o tempo de hospitalização (dias).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A busca pelos termos MeSH nas bases de dados foi realizada no dia 20 de agosto de 2021 e resultou em um total de 2.269 artigos. Destes, 2.159 não se enquadravam nos critérios de inclusão descritos no item 3.2 da metodologia e após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos, restando 110 artigos para análise na íntegra. Após a análise, foram selecionados 29 relatos de caso para esta revisão (Figura 4).

Figura 4. Metodologia de seleção dos artigos do estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS

A partir dos 29 relatos de caso selecionados, os dados gerais extraídos foram compilados e encontram-se na íntegra no Apêndice A. Na análise dos artigos acerca do tema, observa-se que estes, foram publicados no período de 2017 a 2021, com um maior número de publicações nos anos de 2019 e 2020. Houve uma prevalência de estudos realizados na

América do Norte (28 artigos; 96,5%), desses 27 relatos foram descritos nos Estados Unidos (EUA) e apenas um relato foi descrito no Canadá. Na Europa Ocidental (3,4%) foi relatado apenas um caso, que foi descrito na Alemanha. Nos demais continentes não ocorreram publicações de artigos que se enquadrassem nos critérios de inclusão.

Nos EUA os DEF encontram-se regulamentados pela *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2014 (SULTAN *et al.*, 2018). Uma pesquisa realizada por Park-Lee *et al.* (2021) entre 18 de janeiro a 21 de maio de 2021, através de um inquérito escolar, transversal e auto-administrado dos EUA, constataram que cerca de 2,8% dos alunos do ensino fundamental (320.000) relataram fazer uso de cigarro eletrônico. Em relação ao ensino médio, cerca de 11,3% (1,72 milhão) desses estudantes relataram fazer uso do produto.

Em relação à hospitalização, todos os pacientes necessitaram de internação para acompanhamento. Dos 29 relatos selecionados, apenas 14 artigos informaram o tempo de internação hospitalar, considerando desde a entrada no pronto atendimento, até a alta hospitalar. O tempo médio de internação dos pacientes foi de 12,7 dias. Todos os autores dos relatos de casos declararam não haver conflitos de interesses.

4.3 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

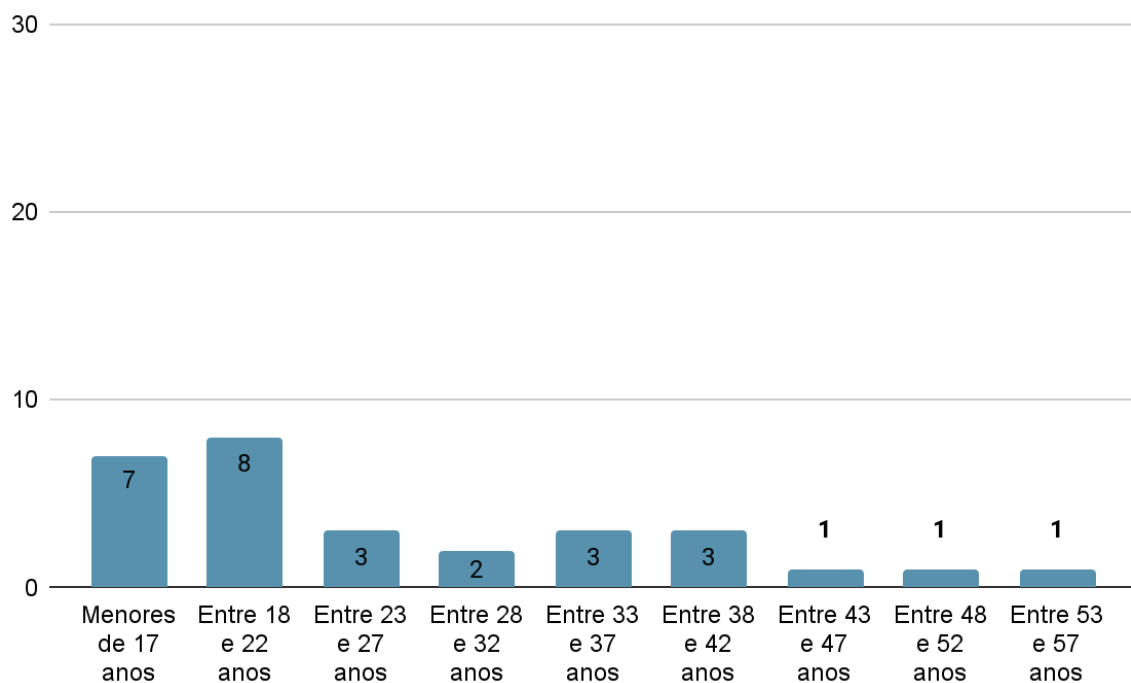
Apesar do uso e da venda de produtos derivados do tabaco, ou que contenham nicotina, ser proibida para menores de 18 anos, conforme está amparado na Lei nº 8.069 (13 de julho de 1990), do Estatuto da Criança e do Adolescente, o uso de cigarro eletrônico está sendo usado de forma generalizada como uma alternativa aos cigarros convencionais entre os adolescentes (SOMMERFELD *et al.*, 2018).

O resultado desta revisão mostrou que dos 29 pacientes internados, 22 (75,9%) possuíam mais de 18 anos, enquanto os outros sete (24,1%) pacientes possuíam menos de 18 anos (Figura 5). A idade mediana desses pacientes variou de 16 anos para pacientes menores de 18 anos, a 30 anos em pacientes acima de 18 anos. A média geral foi de 28 anos, sendo o paciente mais jovem com 13 anos e o paciente mais velho com 54 anos.

Em relação ao sexo, houve uma predominância de casos do sexo masculino, cerca de 58%, enquanto os outros 42% é representado pelo sexo feminino. A literatura aponta que a maioria dos casos de EVALI são diagnosticados em homens devido a fatores externos, como trabalho e prevalência de tabagismo, ou fatores orgânicos, como a dependência a nicotina (LEE *et al.*, 2021; HARADA *et al.*, 2021; ZHAOHUI *et al.*, 2019).

O tempo de uso dos cigarros eletrônicos mostrou-se heterogêneo. Dos relatos selecionados, 3,4% (1 paciente) fez uso de cigarro eletrônico num intervalo entre 1 a 3 semanas; 24,1% (7 pacientes) utilizaram o produto entre 1 a 5 meses; 17,2% (5 pacientes) relataram fazer uso de 6 meses a 1 ano; 24,1% (7 pacientes) faziam uso a mais de um ano; e 31% (9 pacientes) não informaram o tempo de uso. Além disso, dos 29 pacientes, 6 possuíam histórico anterior de tabagismo (uso de cigarro convencional), entre eles, um alegou fazer uso de *Butano Hash Oil* (BHO).

Figura 5. Idade dos pacientes diagnosticados com lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

O uso de cigarro eletrônico tornou-se uma preocupação significativa de saúde pública nas populações de adolescentes e adultos jovens no mundo todo, especialmente desde a identificação e aumento de casos de EVALI em 2019 (HARADA *et al.*, 2021).

Com sua inserção na indústria do tabaco em 2004, começaram a surgir as primeiras propagandas via internet, sendo essa a sua principal forma de disseminação. Segundo o CDC, em 2019 as empresas de cigarros gastaram cerca de US \$8,2 bilhões em publicidade e despesas promocionais apenas nos Estados Unidos. Os principais argumentos utilizados pela indústria são os benefícios à saúde quando comparado com o cigarro tradicional, a redução do

consumo de cigarros, a cessação do tabagismo, a minimização da exposição passiva e a possibilidade de uso dos cigarros eletrônicos em ambientes onde o fumo é proibido (CDC, 2021; FOULDS *et al.*, 2011).

Embora seja proibido o uso de cigarros e produtos semelhantes, derivados do tabaco, em locais coletivos fechados, sejam privados ou públicos, conforme prevê a Lei Federal 9.294/96, muitos estabelecimentos não respeitam essa normativa. A utilização desses dispositivos eletrônicos para fumar acaba sendo socialmente aceita quando comparado com o cigarro tradicional, por ser uma alternativa moderna, sem o cheiro desagradável da queima do tabaco tradicional e pela desinformação sobre os malefícios contra a saúde (BRASIL, 1996; CALLAHAN-LYON, 2014).

Atualmente, o *marketing* dos cigarros eletrônicos segue a mesma linha da década de 50, onde as propagandas mostravam pessoas bem sucedidas com um cigarro em mãos. Com a constante expansão dos meios de comunicação através da internet, famosos e influenciadores digitais divulgam os cigarros eletrônicos através de suas páginas e redes sociais, sugerindo ser um produto charmoso e moderno para o consumo. Como resultado, ocorre o incentivo a usuários em potencial, especialmente adolescentes, a experimentar o tabaco e se tornarem consumidores de longo prazo (INCA, 2020).

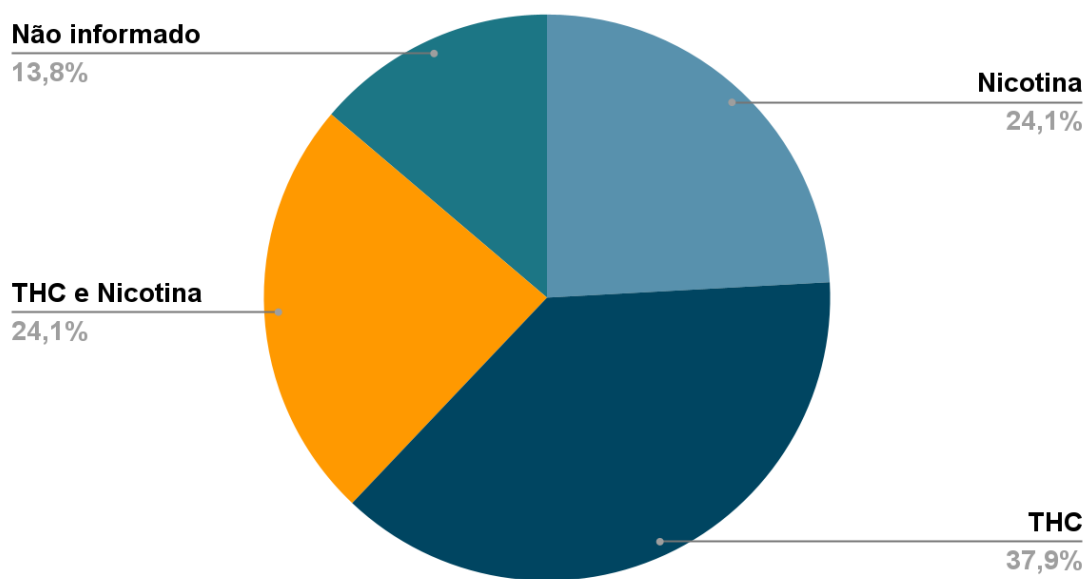
Os usuários de cigarros eletrônicos não se consideram fumantes e se auto intitulam como vaporizadores ou vapers. Para Romero *et al.* (2019), as características desse público são semelhantes às dos usuários de cigarros convencionais, que possuem uma prevalência de consumidores do sexo masculino, mantêm um consumo mais pesado de tabaco, dispõem de um meio social (familiares e amigos) onde o uso de tabaco é frequente e apresentam tendência à procurar outros tipos de drogas, como por exemplo, álcool de forma concomitante.

Além disso, a literatura traz que os usuários que optam por trocar o cigarro tradicional pelos cigarros eletrônicos tendem a mudar o padrão de tragadas para tragadas mais longas e lentas (LEE *et al.*, 2015). Macedonia *et al.* (2020) relataram sobre a chamada “topografia de vaporização”, nome dado a essa mudança no padrão de tragadas, o termo ainda abrange o número de tragadas, os intervalos entre elas e a taxa média de fluxo das tragadas. Esses parâmetros podem ser afetados dependendo da concentração de nicotina dos e-liquidos e da potência do cigarro eletrônico. Os autores ainda trazem que os usuários tendem a preferir configurações com vapor elevado e concentrações mais baixas de nicotina, isso faz com que o usuário consiga fazer uma inalação mais intensa e com intervalos menores entre uma tragada e outra. Essa prática torna-se perigosa tendo em vista que a queima de e-liquidos aumenta e com isso a geração de formaldeído e outros compostos tóxicos também.

4.4 E-LÍQUIDO E SEUS CONSTITUINTES NOCIVOS

Na presente revisão, observa-se que dos 29 relatos selecionados, 11 (37,9%) pacientes utilizavam somente e-líquidos contendo THC, sete (24,1%) pacientes relataram usar os e-líquidos contendo apenas nicotina, sete (24,1%) pacientes faziam uso combinado de THC e nicotina, e quatro (13,8%) relatos não informavam o tipo de e-líquido utilizado pelo usuário (Figura 6).

Figura 6. Porcentagem dos tipos de e-líquidos utilizados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

No cigarro eletrônico o processo de combustão do cigarro comum é substituído por uma bateria recarregável que aquece uma substância líquida que, geralmente, contém nicotina e flavorizantes, produzindo vapor (aerossol) para ser inalado. Com uma infinidade de gostos que remetem à infância, como baunilha, chiclete, morango, manga e chocolate, os dispositivos eletrônicos se popularizaram nos últimos anos e se tornaram uma epidemia entre jovens em diversos países. Entretanto, muitos desses agentes aromatizantes exercem efeitos citotóxicos no organismo, assim como outros componentes do cigarro eletrônico (Quadro 1) (ALMEIDA *et al.*, 2017; HARADA *et al.*, 2021).

Quadro 1. Principais componentes dos cigarros eletrônicos e danos potenciais.

Componentes		Danos Potenciais
Material metálico	Bateria, bobina (metais pesados)	Tóxico cancerígeno; doenças respiratórias
E-líquidos	Nicotina e/ou Tetrahydrocannabinol (THC)	Dependência e toxicidade
	Propilenoglicol ou glicerina vegetal	Inflamação; citotoxicidade; e aumento da permeabilidade das células endoteliais
	Aromatizantes	Enfraquecimento da função respiratória; alteração da estrutura citoesquelética e ciliar das células epiteliais brônquicas
Aerossol	Acroleína	Aumentar o risco de câncer de pulmão
	Formaldeído	Resposta epitelial e aumento da secreção de mucina

Fonte: Adaptado de ROMERO *et al.*, 2019.

Ao ser inalada, a nicotina líquida produz alterações no SNC, modificando assim o estado emocional e comportamental dos usuários. Essa inalação contínua faz com que ocorra o efeito de tolerância à droga, onde o cérebro se adapte e passe a precisar de doses maiores a fim de manter o mesmo nível de prazer e bem-estar que sentia no início (INCA, 2021). Outro fator relevante é a variação de nicotina encontrada, dependendo do fabricante pode variar de 5 até 22 mg/mL, fator preocupante devido à toxicidade desta substância (BROSE *et al.*, 2015).

Como mencionado anteriormente, os e-líquidos aquecidos a temperaturas elevadas liberam formaldeído, acetaldeído e acroleína, substâncias classificadas como carcinogênicas pela IARC. Dentre os vários componentes da fumaça, a acroleína e o formaldeído, podem causar lesão direta nas vias aéreas. Essa ação é decorrente de um processo inflamatório agudo, mediado por leucócitos polimorfonucleares, principalmente neutrófilos. Esse processo pode

gerar sintomas, 24 horas após a exposição, provocando alterações de permeabilidade capilar, de fluxo linfático e dificultar a retirada de secreções (clareamento mucociliar), podendo ainda ocorrer o aparecimento da síndrome de desconforto respiratório agudo e de infecções secundárias (SOUZA *et al.*, 2004).

Segundo Anderson *et al.* (2019) uma forma nova que vem sendo utilizada é o BHO, esse processo consiste na extração de cannabis seca contendo altos níveis de butano e terpenos. O processo de extração produz uma substância cerosa que é aquecida, vaporizada e inalada. Esse aquecimento em altas temperaturas, libera até 75% de THC, em comparação com 5-20% de THC quando fumada a cannabis tradicional. As temperaturas elevadas provocam degradação dos terpenos em metacroleína e benzeno. A metacroleína é estruturalmente semelhante à acroleína, um composto irritante, que causa lesão pulmonar aguda e edema pulmonar.

Embora o propilenoglicol e a glicerina sejam reconhecidos como seguros para consumo oral, como, por exemplo, na manipulação de xaropes, pouco se sabe sobre os efeitos da inalação. Macedonia *et al.* (2020) relataram um estudo no qual foi comparado marcadores inflamatórios na expectoração induzida de usuários de cigarros eletrônicos, fumantes de cigarro e nunca fumantes. Como conclusão do estudo, os usuários de cigarro eletrônico apresentaram um padrão único de ativação aumentada de neutrófilos, bem como alterações na secreção de mucina, razões MUC5AC / MUC5B (formadoras da matriz do muco nas vias aéreas) e marcadores de proteína elevados de exposição à fumaça inalatória e inflamação pulmonar semelhantes às dos fumantes tradicionais. Com isso, os autores concluíram que o pressuposto de que os cigarros eletrônicos são uma alternativa mais saudável do que fumar é falsa.

Dentre os agentes aromatizantes, o mais citado na literatura é o diacetil (2,3-butanediona). Pertencente a classe de compostos orgânicos conhecidos como dicetonas, possuem seu sabor característico de manteiga, sendo encontrado naturalmente em alguns alimentos além de ser bastante aproveitado pela indústria de alimentos como agente aromatizante sintético na manteiga, cacau, café, laticínios e bebidas alcoólicas. Entretanto, sua inalação ocupacional está diretamente ligada ao enfraquecimento da função respiratória, alterando a estrutura citoesquelética e ciliar das células epiteliais brônquicas, induzindo lesão nas vias aéreas e promovendo uma resposta fibroproliferativa que pode levar à uma doença pulmonar obstrutiva e posteriormente à um tipo de EVALI, conhecida como bronquiolite obliterante (HARADA *et al.*, 2021; LANDMAN *et al.*, 2019).

Diversas marcas populares de e-líquidos nos EUA foram testadas a fim de analisar a concentração de agentes aromatizantes, como resultado foi evidenciado a presença de níquel e cromo nas amostras, metais pesados que se alojam nos pulmões. Além disso, foram encontrados níveis elevados de diacetil (HESS *et al.*, 2016; MADISON *et al.*, 2019).

Quanto ao uso de acetato de vitamina E em e-líquidos contendo THC, para Harada *et al.* (2021) esse tocoferol estimula a transição das fosfatidilcolinas da fase gel para a fase líquida. Quando alterada, tende a desestabilizar a tensão superficial pulmonar necessária para que ocorra a respiração. Além disso, o aquecimento do acetato de vitamina E pode causar uma toxicidade grave nos pulmões quando inalado em altas concentrações, devido a produção do gás ceteno. Os autores ainda relatam a relação da nicotina com o aumento da trombogênese, por ser um dos principais ingredientes com propriedades viciantes encontrado nos e-líquidos. Estudos demonstraram que a nicotina modifica a hemodinâmica, resultando em um aumento da força de cisalhamento nas células endoteliais arteriais, gerando um efeito sobre fatores trombo-hemostáticos. Entre os 29 casos selecionados, um (3,4%) paciente teve trombose arteriovenosa.

A toxicologia exata dos cigarros eletrônicos ainda não está totalmente esclarecida, para Harada *et al.* (2021) e-líquidos que contenham THC são os mais associados nos casos de EVALI. Na presente revisão pode-se constatar que e-líquidos contendo somente THC (37,9%) foram os mais relatados pelos usuários durante a internação, além disso, outros 24,1% dos pacientes utilizavam THC e nicotina. Sendo assim, pode-se concluir que mais da metade dos pacientes internados com EVALI fizeram uso de e-líquidos contendo THC, isoladamente ou associado a nicotina.

Ainda, não se tem um completo conhecimento a respeito dos reais efeitos desses componentes químicos sobre a saúde humana. Atualmente, não há regulação e especificação das substâncias para garantir a precisão dos componentes presentes nos e-líquidos conforme anunciados ou rotulados (RUTH *et al.*, 2015).

4.5 APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da maioria dos pacientes consiste em sinais e sintomas respiratórios (dispneia, tosse seca e dor torácica); gastrointestinais (náusea, êmese e diarreia) e sintomas constitucionais (inespecíficos), como febre e cefaleia (Tabela 1).

Tabela 1. Sintomas recorrentes relatados pelos 29 pacientes com lesões pulmonares por uso de cigarro eletrônico.

SINTOMAS RECORRENTES	
Tipo	Nº = 29 (%)
Dispneia	(24) 82,7%
Tosse seca	(16) 55,1%
Febre	(11) 37,9%
Êmese	(09) 31%
Dor torácica	(08) 27,5%
Náusea	(08) 27,5%
Diarreia	(05) 17,2%
Hemoptise	(04) 13,7%
Dor abdominal	(03) 10,3%
Cefaleia	(02) 6,8%
Sibilos	(02) 6,8%
Perda de peso	(02) 6,8%
Não informado	(01) 3,4%

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Segundo a literatura, os casos de EVALI envolvem uma combinação de sintomas gastrointestinais, constitucionais e pulmonares, podendo progredir para hipoxemia grave e insuficiência respiratória (HARADA *et al.*, 2021). O diagnóstico é feito com base nos sintomas, histórico de uso recente de cigarro eletrônico, sinais vitais e estudo de imagem. Diante da epidemia que vem surgindo nos últimos anos, o CDC definiu que para ser diagnosticado com EVALI, o paciente deve se enquadrar nos três critérios de vigilância: (1) uso de cigarro eletrônico nos últimos 90 dias do início dos sintomas; (2) presença de consolidações na radiografia ou aspecto de vidro fosco na tomografia de tórax; e (3) avaliação negativa para infecções pulmonares ou outros processos de doenças (doenças cardiológicas, reumatológicas, neoplásicas, etc) (CDC, 2019).

Na presente revisão, observa-se que 86,2% dos pacientes (25 pacientes) apresentavam um ou mais sintomas respiratórios como, dispneia, tosse seca, dor torácica, hemoptise e

sibilos; 41,3% (12 pacientes) relataram sintomas gastrointestinais como, êmese, náusea, diarreia e dor abdominal; 41,3% (12 pacientes) apresentavam sintomas constitucionais como, febre, cefaleia e perda de peso; 3,4% (1 paciente) não houve relatos de sintomas.

Salzman *et al.* (2019) relataram que os sintomas tendem a progredir em gravidade ao longo de uma a duas semanas, entretanto, muitos pacientes reduzem, mas não eliminam, a vaporização após o início dos sintomas respiratórios. Os autores ainda trazem que a grande maioria dos pacientes que chega ao pronto atendimento apresentam sintomas respiratórios de tosse, dor no peito e dispneia, sendo esses os três sintomas mais encontrados na presente revisão. Os sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náusea, êmese e diarreia são os mais relatados pela literatura e segundo os autores tendem a ser os sintomas iniciais que precedem os sintomas respiratórios.

No exame físico, sinais de taquicardia, taquipneia e hipóxia, com saturação de oxigênio abaixo de 95% na maioria dos casos. Os exames laboratoriais revelam que a maioria dos pacientes apresentou leucocitose. Os achados radiológicos de pulmão se caracterizaram pela presença de opacidades em vidro fosco, além de infiltrados pulmonares e em alguns casos nódulos pulmonares, conforme exposto na Tabela 2.

Tabela 2. Principais achados clínicos, laboratoriais e radiológicos encontrados nos 29 pacientes com lesão pulmonar por uso de cigarro eletrônico.

ACHADOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E RADIOLÓGICOS	
Tipo	Nº = 29 (%)
Opacidades em vidro fosco	(21) 72,4%
Hipoxemia	(18) 62%
Leucocitose	(15) 51,7%
Taquipneia	(11) 37,9%
Taquicardia	(07) 24,1%
Proteína C reativa alta (PCR)	(06) 20,6%
Eosinofilia	(04) 13,7%
Nódulos pulmonares	(02) 6,8%
Infiltrados no pulmão	(01) 3,4%
Bolas de fibrina	(01) 3,4%

Rubor facial	(01) 3,4%
Plaquetopenia	(01) 3,4%

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

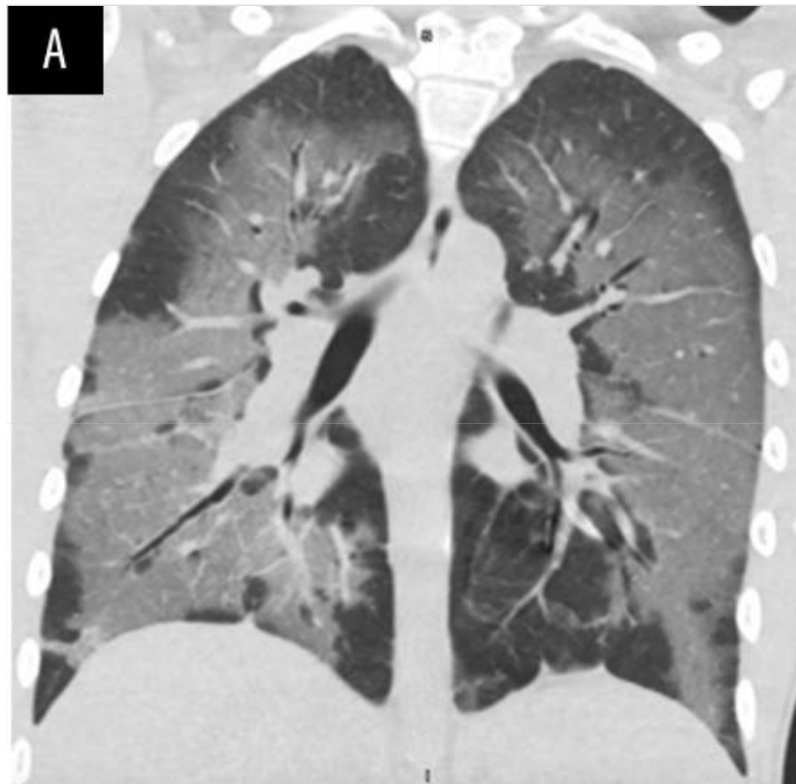
Os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos são de extrema importância para o diagnóstico de EVALI. Para Landman *et al.* (2019) reações adversas graves à vaporização relatadas na literatura científica até o momento, descrevem uma variedade de apresentações fisiopatológicas e gravidade da doença. Essa heterogeneidade pode ser decorrente da exposição a diferentes agentes causadores dos e-cigarros. No total, foram encontrados quatro achados clínicos nos relatos analisados, dentre eles, hipoxemia, taquipneia e a taquicardia se mostraram bastante frequentes. A hipoxemia foi relatada em 62% (18 pacientes) dos casos, os pacientes apresentavam uma saturação abaixo de 95%, variando de 56% a 92% em ar ambiente. Os demais pacientes permaneceram com o nível de oxigenação normal (acima de 95%). Para SALZMAN *et al.* (2019), a apresentação clínica de taquicardia e taquipneia associadas à saturação menores que 95% são comuns em de EVALI.

Dentre os exames laboratoriais, a literatura traz que a leucocitose e o aumento da proteína C-reativa (PCR) são achados frequentes em casos de EVALI, e ambos estão ligados à inflamação causada pelos cigarros eletrônicos (LAYDEN *et al.*, 2019). Dos relatos analisados, 51,7% (15 pacientes) apresentavam leucocitose com predominância de neutrófilos, variando de 12.200 a 35.900 células/mm³, com média de 23.230 células/mm³. Os casos não possuíam um padrão específico para um determinado tipo de lesão, mostrando-se bastante heterogêneo. A leucocitose com neutrofilia pode ser explicada pelo processo inflamatório gerado pela lesão nos pulmões (MANK; BROWN, 2021). A eosinofilia foi encontrada em 13,7% (4 pacientes) dos casos, todos diagnosticados com PEA, o que explicaria a presença de uma eosinofilia. A literatura traz que para confirmação do diagnóstico de PEA, é necessário realizar uma broncoscopia, na qual a porcentagem de eosinofilia deve ser maior que 25% (MULL *et al.*, 2020).

A proteína C reativa elevada, que caracteriza sinal de inflamação, foi descrita em apenas seis casos, dentre eles, um diagnóstico de pneumonia por hipersensibilidade, caracterizada por uma inflamação do parênquima pulmonar, e outro com pneumonia lipóide, sendo essa uma resposta inflamatória aos lipídeos. Os outros quatro casos, não informaram o tipo de lesão encontrada, tendo como diagnóstico final, EVALI (MADDOCK *et al.*, 2019; SOMMERFELD *et al.*, 2018).

Nos achados radiológicos, a literatura sugere que o padrão de imagem mais comum é a consolidação predominante basilar e opacidade em vidro fosco. Mull *et al.* (2020) aponta que as imagens radiológicas são úteis para fins de diagnósticos, sendo um dos critérios estabelecidos pelo CDC. Na presente revisão, 72,4% (21 pacientes) dos casos apresentaram opacidades em vidro fosco nos pulmões, sendo esse aspecto caracterizado pelo aumento do coeficiente de atenuação do parênquima pulmonar (Figura 7) (SANTOS *et al.*, 2003). Outro aspecto encontrado foi a presença de bolas de fibrina, descrito em um caso de pneumonia aguda em organização fibrosa, sendo esse um achado característico segundo a literatura (LU *et al.*, 2020).

Figura 7. Tomografia computadorizada de tórax demonstrando opacidades pulmonares em vidro fosco.



Fonte: HARADA *et al.*, 2021.

A apresentação clínica dos 29 pacientes analisados mostrou-se de acordo com a literatura, entretanto, considerando a importância desses resultados, mais pesquisas no tema são necessárias para melhorar a compreensão sobre doenças e seu impacto na saúde.

4.6 LESÕES PULMONARES

No estudo de revisão desenvolvido, os tipos de lesões pulmonares encontradas se mostraram amplas, no total foram diagnosticados 10 tipos de lesões pulmonares decorrentes do uso de cigarros eletrônicos. Dos 29 artigos, seis não informaram o tipo de lesão, tendo como diagnóstico final EVALI, conforme exposto na Tabela 3.

Tabela 3. Lesões pulmonares encontradas nos pacientes decorrentes do uso de cigarro eletrônico.

TIPOS DE LESÕES PULMONARES	Nº = 29 (%)
Pneumonia eosinofílica aguda (PEA)	(05) 17,2%
Pneumonia aguda em organização fibrosa	(05) 17,2%
Hemorragia alveolar difusa	(04) 13,7%
Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória (RB-ILD)	(03) 10,3%
Pneumonia de hipersensibilidade	(02) 6,8%
Pneumonia lipóide	(02) 6,8%
Síndrome da dificuldade respiratória aguda (SDRA)	(02) 6,8%
Lesão pulmonar aguda (LPA)	(01) 3,4%
Proteinose alveolar pulmonar (PAP)	(01) 3,4%
Pneumonia necrosante	(01) 3,4%
Não informado (EVALI)	(06) 20,6%

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

As variações de lesões pulmonares associadas à vaporização estão provavelmente relacionadas às diferenças na exposição, incluindo os constituintes químicos, a dose, a solubilidade e a temperatura do agente inalado (MACEDONIA *et al.*, 2020). Zhaohui *et al.* (2019) trazem que o tabagismo tende a induzir a PEA devido a um forte estímulo inflamatório, com recrutamento de macrófagos e neutrófilos para o tecido pulmonar. Como consequência, ocorre a produção de citocinas pró inflamatórias, entre elas as interleucina (IL) - 5 e IL-6, que irão desencadear um exsudato rico em eosinófilos dentro dos alvéolos. A IL-5 é produzida principalmente por linfócitos e tende a ser um fator importante para o

crescimento e diferenciação dos eosinófilos. A IL-6 tem grande influência nas reações inflamatórias, sendo um dos mediadores da inflamação na fase aguda, além de promover a atração de eosinófilos para o local da inflamação (CLUTTERBUCK *et al.*, 1987; HEINRICH *et al.*, 1990).

Agustin *et al.* (2018) relataram que a etiologia da hemorragia alveolar difusa é multifatorial, sendo dividida em três categorias (capilarite pulmonar, hemorragia alveolar branda e dano alveolar difuso). Esse tipo de lesão tende a causar uma inflamação nas arteríolas, vênulas ou capilares, tendo como consequência um quadro grave de insuficiência respiratória.

Para Nair *et al.* (2020) a pneumonia por hipersensibilidade divide-se em aguda, inflamatória e crônica, e fibrótica. Essa patogênese ocorre devido a uma combinação de reações de hipersensibilidade do tipo III, mediada pelo acúmulo de imunocomplexos (complexos antígeno-anticorpo) e reações do tipo IV, mediada por células tardias, sendo causadas por células T sensibilizadas após contato com um antígeno específico, neste caso devido a exposição a produtos químicos (SOMMERFELD *et al.*, 2018). Os dois relatos presentes nesta revisão se tratavam de um caso agudo de pneumonia por hipersensibilidade.

Salzman *et al.* (2019) relataram que os casos de PEA e pneumonite por hipersensibilidade, tendem a estar mais associados a casos no qual o usuário faz uso apenas de cigarros eletrônicos contendo nicotina. Entretanto, a presente revisão mostrou que dos 5 casos de PEA, somente um fazia uso exclusivamente de nicotina, os outros quatro pacientes relataram usar somente THC ou nicotina associado ao THC. Já os casos de pneumonite por hipersensibilidade, mostrou-se coerente com a literatura, contudo, vale ressaltar que dos dois casos encontrados na literatura, em apenas um, o paciente fazia uso somente de nicotina líquida, no outro, não foi informado o tipo de e-líquido usado. Desta forma, mais pesquisas nesta temática são ainda necessárias.

Em relação à pneumonia necrosante, até o momento da presente revisão, foi encontrado apenas um caso envolvendo o uso de cigarro eletrônico descrito na literatura. O paciente apresentou hemocultura positiva para o crescimento de *Fusobacterium necrophorum*, um patógeno característico da síndrome de Lemierre. Os autores apontam que devido a constante vaporização, o patógeno que se encontrava na orofaringe do paciente foi inalado diretamente nos pulmões durante o uso de cigarro eletrônico (CHEBIB *et al.*, 2020).

Segundo Smith *et al.* (2020), atualmente quatro padrões de lesões são vistos em casos de EVALI, descritos em adultos previamente saudáveis com histórias recentes de vaporização: a PEA, pneumonia em organização, pneumonia lipóide e hemorragia alveolar difusa. A

presente revisão mostra-se de acordo com a literatura quando se trata dos dois primeiros tipos de lesão, sendo a PEA (5 casos) e a pneumonia em organização (5 casos). Entretanto, foi encontrado um número maior de casos de RB-ILD (3 casos) quando comparado com a pneumonia lipóide (2 casos).

Sobre a SDRA, os dois casos citados na revisão foram secundários a outros tipos de lesão (pneumonia por hipersensibilidade e LPA) não havendo na literatura nenhuma relação direta entre a pneumonia por hipersensibilidade e a SDRA. Já em relação a LPA, a literatura traz que a LPA apresenta definição idêntica a da SDRA, a diferença entre elas é o grau de hipoxemia, sendo menos acentuado na LPA. Pode-se concluir então que todo o paciente diagnosticado com SDRA, apresenta LPA (ANDERSON; ZECHAR, 2019).

4.7 CIGARRO ELETRÔNICO NO BRASIL

No Brasil e em diversos países, o maior obstáculo para um mundo livre do tabaco é o grande poder econômico das indústrias lícitas. Segundo a RDC 46/2009, é proibido a comercialização e a propaganda de qualquer DEF em todo o território nacional até que estudos científicos e avaliações toxicológicas e clínicas sejam realizados, visando sua segurança e efetividade para o tratamento do tabagismo (FIGUEIREDO *et al.*, 2017).

Em 2019 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou um alerta ao Conselho Federal de Medicina (CFM) sobre as doenças pulmonares causadas por cigarros eletrônicos, após estudos divulgados nos Estados Unidos. Entretanto, até dezembro de 2019, a ANVISA não recebeu nenhuma notificação. Tendo em vista esse impasse, foi criado um formulário específico com o apoio da Associação Médica Brasileira (AMB) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). O formulário conta com 59 questões, sendo elas, 49 questões sobre o paciente (dados pessoais, tipo de DEF usado, e-líquido usado, marca, tempo de uso, etc), as outras 11 questões são os dados do profissional médico (BRASIL, 2020).

Com a falta de literatura e dados científicos sobre o uso de cigarros eletrônicos, a ANVISA incluiu na Agenda Regulatória 2017/2020 o item que diz respeito a novos tipos de produtos fumígenos e tem como objetivo discutir o assunto frente a estudos científicos atualizados, com discussões e experiências internacionais atuais. Contudo, a discussão regulatória foi migrada para a agenda 2021-2023 onde passou a dispor sobre a Regularização de produtos fumígenos e até o presente momento encontra-se “Em Análise de Impacto Regulatório (AIR)” (BRASIL, 2020). A ANVISA classifica produtos fumígenos, todo e

qualquer produto derivado do tabaco, ou produto manufaturado, que contenha tabaco em sua composição, podendo ser classificado em: (1) produto combustível derivado do tabaco; (2) produto não combustível derivado do tabaco; e (3) dispositivo eletrônico de entrega de nicotina (BRASIL, 2020).

Bertoni *et al.* (2021) analisaram a prevalência de uso de dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil, os dados foram obtidos da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019. Trata-se de um inquérito domiciliar, de abrangência nacional, onde foram entrevistadas pessoas de 15 anos ou mais de idade. Como resultado, estimou-se uma prevalência de 0,64% (~1 milhão de pessoas), dos quais 70% tinham entre 14-24 anos de idade. A pesquisa ainda apontou que a maior prevalência está na região Centro-Oeste e quase 90% dos entrevistados eram não fumantes, ou seja, não faziam uso de cigarro tradicional ou outros produtos derivados do tabaco.

A falta de pesquisas e relatos sobre os efeitos negativos à saúde decorrente do uso de cigarros eletrônicos é um grande problema de saúde. Até o presente momento, no Brasil não foram encontrados estudos sobre o efeito do uso de DEFs entre crianças, adolescentes ou adultos. Para 2022 está agendada a realização de consulta pública (CP) sobre a regularização de produtos fumígenos, prevista para o 1º trimestre de 2022 (BRASIL, 2020).

4.8 O USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS É EFICAZ CONTRA O TABAGISMO?

O tabagismo é considerado pela OMS um importante problema de saúde pública no mundo, sendo uma das principais causas de morte passíveis de prevenção. Uma pesquisa realizada por Jarvis *et al.* (2002) mostrou que dos 893 fumantes entrevistados, 83% afirmaram que se pudessem voltar atrás, não teriam iniciado a fumar e que 70% desses, possuem vontade de parar de fumar. Entretanto, sem a ajuda correta, a maioria das pessoas que tentam cessar o uso do cigarro recaem, sendo um dos fatores mais importantes que dificultam a cessação do tabagismo é a dependência gerada pela nicotina.

Neste contexto, o cigarro eletrônico surgiu como uma forma de reposição de nicotina, que apesar de ser proibido em alguns países, vem tendo sua comercialização disseminada através da internet, bem como diretamente ao consumidor em países onde a venda é legalizada. Contudo, a OMS afirma que não há comprovação científica para o uso de cigarros eletrônicos como auxiliar na cessação do tabagismo (KNORST *et al.*, 2014).

Estudos recentes sobre a eficácia dos DEF na cessação do tabagismo vêm sendo publicados. Apesar dos limites encontrados pelos autores, como a falta de estudos sobre os

reais efeitos à saúde e a não regulamentação desses produtos, os resultados parecem se mostrar favoráveis para a cessação do tabagismo (MALAS *et al.*, 2016). Entretanto, para Meirelles (2019), os fumantes de cigarros tradicionais, ao usar os cigarros eletrônicos com o objetivo de cessar o tabagismo, não conseguem parar de fumar devido às altas concentrações de nicotina presentes nos e-líquidos. Com isso, tendem a utilizar os dois (tradicional e eletrônico), o que aumenta os riscos de intoxicação e doença.

Atualmente, o método mais usado, eficaz e seguro para a cessação do tabagismo, é através do uso de medicamentos, como o cloridrato de bupropiona e a vareniclina, e a terapia de reposição de nicotina (adesivo de nicotina, goma de mascar de nicotina e *spray*) (HARTMANN-BOYCE *et al.*, 2020).

Um ensaio randomizado feito por Hajek *et al.* (2019), selecionaram 886 pacientes, dentre esses, 439 participantes fizeram o uso de cigarro eletrônico e 447 utilizaram produtos de reposição de nicotina (adesivo, chiclete, pastilha, spray nasal, inalador, spray bucal, tira bucal e microtabs). O grupo que utilizou o cigarro eletrônico, recebeu um e-líquido contendo nicotina na concentração de 18 mg/mL, já os produtos de reposição de nicotina não havia informação referente a quantidade de miligramas de nicotina utilizada. Como resultado, a taxa de abstinência por 1 ano foi de 18,0% em pacientes que utilizaram o cigarro eletrônico e 9,9% referente ao grupo que fez uso de outros produtos de repositor de nicotina. Os pacientes receberam acompanhamento de um ano com validação bioquímica (mensuração do monóxido de carbono) e suporte emocional. Os autores concluíram que os dispositivos eletrônicos em associação com o apoio comportamental obtêm resultados mais efetivos que a terapia padrão na cessação do tabagismo. Um fator negativo do estudo, foi a taxa de uso contínuo de cigarros eletrônicos bastante alta, isso pode ser visto como problemático se o uso de cigarros eletrônicos por um ano sinalizar o uso contínuo a longo prazo, o que pode representar riscos à saúde ainda desconhecidos (HAJEK *et al.*, 2019).

Bullen *et al.* (2013) selecionam 657 pessoas que apresentavam o desejo de parar de fumar. Desses, 289 pessoas usaram cigarro eletrônico com nicotina, 295 utilizaram adesivos de nicotina e 73 pacientes utilizaram placebo (cigarro eletrônico sem nicotina). Os pacientes foram acompanhados por um período de 6 meses e a abstinência foi validada pela mensuração de monóxido de carbono expirado do hálito dos mesmos. Dentre os resultados obtidos, a taxa de abstinência durante o período estudado foi de 7,3% (21 de 289) dos fumantes do grupo de cigarro eletrônico com nicotina, 5,8% (17 de 295) do grupo com adesivos e 4,1% (3 de 73) dos pacientes com placebo. Os autores concluíram que os cigarros eletrônicos, com ou sem nicotina, foram modestamente eficazes em ajudar os fumantes a parar de fumar, com tudo,

existe incerteza sobre os reais efeitos dos cigarros eletrônicos no controle do tabaco, sendo assim, mais pesquisas necessárias sobre o tema (BULLEN *et al.*, 2013).

Apesar das pesquisas expostas acima obterem resultados positivos em relação ao uso do cigarro eletrônico, ainda não foi estabelecido um padrão metodológico de pesquisa para que se possa avaliar os seus reais efeitos na cessação do tabagismo. Entretanto, vale ressaltar que a concentração de e-liquidos usada nos estudos foi consideravelmente menor quando comparado a concentrações de e-liquidos vendidas de forma ilegal na internet.

Para Meirelles (2019), os medicamentos usados no protocolo para cessação do tabagismo ainda são a melhor escolha, tendo em vista que esses medicamentos não levam à dependência e possuem a finalidade de ajudar a reduzir os sintomas da síndrome de abstinência. Já o uso de cigarros eletrônicos vem se mostrando não ser uma alternativa segura, uma vez que o usuário continua inalando substâncias tóxicas e cancerígenas, além de manter a dependência à nicotina.

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, a partir desta revisão podemos constatar que o uso de cigarros eletrônicos vem sendo potencialmente prejudicial à saúde. A maior porcentagem de casos encontrados foi de pacientes acima de 18 anos, embora a literatura científica aponte um aumento na exposição a crianças e adolescentes.

Em relação às alterações clínicas, laboratoriais e radiológicas avaliadas, a presença de hipoxemia, leucocitose e opacidade em vidro fosco foram prevalentes em pacientes diagnosticados com EVALI. Essas alterações podem ser explicadas por mecanismos que envolvem as lesões pulmonares, entretanto são achados inespecíficos, assim como a sintomatologia desses pacientes, podendo compor a fisiopatologia de diversas doenças, necessitando assim, mais estudos.

A internação hospitalar foi necessária em todos os casos. Tendo em vista a dificuldade no diagnóstico, é necessário que o paciente faça exames laboratoriais que descartem outras doenças devido à inespecificidade da sintomatologia e dos achados clínicos e radiológicos. Nenhum paciente veio a óbito, todos passaram por tratamento à base de corticoides e receberam alta após melhora do quadro clínico.

Considerando a importância do tema, mais pesquisas são necessárias para melhorar a compreensão do desenvolvimento de lesões pulmonares decorrentes da vaporização e o impacto na saúde. O entendimento da relação entre o uso dos cigarros eletrônicos e o desenvolvimento de lesões pulmonares é fundamental para auxiliar tanto na busca por diagnósticos mais ágeis, quanto por medidas legais que minimizem ao máximo o seu uso e possíveis desfechos desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

- AGUSTIN, M. *et al.* Diffuse alveolar hemorrhage induced by vaping. **Case Rep Pulmonol**, 2018. Artigo ID 9724530.
- ALDY, K *et al.* E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) features and recognition in the emergency department. **Journal of the American College of Emergency Physicians**, v. 1, n. 5, p. 1090-1096, 2020.
- ALLEN, J. *et al.* Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3- Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and CocktailFlavored E-Cigarettes. **Environ Health Perspect**, v. 124, n. 6, p. 733–739, 2016.
- ALMEIDA, L. M. Mists, vapors and other illusory volatilities of electronic cigarettes. Névoas, vapores e outras volatilidades ilusórias dos cigarros eletrônicos. **Cad saúde Publica**. 2017; 33 Suppl 3(Suppl 3):e00139615.
- ANDERSON, R.P; ZECHAR, K. Lung injury from inhaling butane hash oil mimics pneumonia. **Respir Med Case Rep**, v. 26, p. 171-173, 2019.
- BARUFALDI, L. A. *et al.* Risk of smoking initiation with the use of electronic cigarettes: systematic review and meta-analysis. **Cien Saude Colet**, 2020.
- BALMES, J. R. Vaping-induced Acute Lung Injury: An Epidemic That Could Have Been Prevented. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 200, n. 11, p. 1342-1344, 2019.
- BERTONI, N. *et al.* Prevalência de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina e uso de narguilé no Brasil: para onde vamos?. **Revista Brasileira de Epidemiologia** [online]. 2021, v. 24, suppl 2.
- BETANCOURT, S. *et al.* Pneumonia Lipóide: Espectro de Manifestações Clínicas e Radiológicas. **American Journal of Roentgenology**, v. 194, n. 1, p. 103-109, 2010.
- BENOWITZ, N. L. *et al.* Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. **Handbook Of Experimental Pharmacology**, [S.L.], p. 29-60, 2009. Springer Berlin Heidelberg.
- BENOWITZ, N. L. Nicotine addiction. **N Engl J Med**. v. 362, n. 24, p. 2295–303, 2010.
- BERNARDO, D. L. *et al.* Carcinogenicidade de Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos. **Quim. Nova**, v. 39, n. 7, p. 789-794, 2016.
- BORGES, E. R. *et al.* Pulmonary hemorrhage syndrome. **J. bras. pneumol**, v. 31 (suppl 1), 2005.
- BORIE, R. *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis. **European Respiratory Review** 2011 20: 98-107.

- BULLEN, C. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 382, n. 9905, p. 1629–1637, nov. 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Dia Mundial sem Tabaco: Brasil tem redução no número de fumantes**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/dia-mundial-sem-tabaco-brasil-tem-reducao-no-numero-de-fumantes>. Acesso em: 03 jan. 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Cigarro eletrônico**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/cigarro-eletronico>. Acesso em: 05 jan. 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Produtos Fumígenos Registrados no Brasil**. 2020. Disponível em: <https://dados.gov.br/dataset/produtos-fumigenos-registrados-no-brasil>. Acesso em: 05 jan. 2022.
- BRASIL. **Lei Nº 9.294, DE 15 DE JULHO DE 1996**. Dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumíferos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19294.htm. Acesso em: 22 jan. 2022.
- BROSE, L. S. *et al.* Perceived relative harm of electronic cigarettes over time and impact on subsequent use. A survey with 1-year and 2-year follow-ups. **Drug Alcohol Depend.** 2015; S0376-8716(15):01696-8.
- CALLAHAN-LYON, P. Electronic cigarettes: human health effects. **Tobacco Control**, v. 23, n. suppl 2, p. 36–40, 2014.
- CAMPOS, S. A. *et al.* Doença Respiratória Ocupacional: Pneumonite de Hipersensibilidade. **Saúde em Foco doenças emergentes e reemergentes**, v. 2, 2021.
- CAPONNETTO, P. *et al.* The emerging phenomenon of electronic cigarettes. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 6, n. 1, p. 63–74, 2012.
- CEDANO, J *et al.* Confirmed E-cigarette or vaping product use associated lung injury (EVALI) with lung biopsy; A case report and literature review. **Respiratory medicine case reports** vol. 30, 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Office on Smoking and Health** .National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2021.
- CÉZAR, A. *et al.* Os Problemas Causados Pelos Fumantes Ativos aos Passivos na Unit e a Criação de Fumódromo. **Cadernos de Graduação - Ciências Exatas e Tecnológicas Unit | Aracaju**, v. 2, n.1, p. 11-20, 2014.
- CIRULIS, M. *et al.* Marijuana Legislation and Electronic Cigarette– or Vaping–Associated Lung Injury: A Historical Perspective. **JAMA Network Open**. v. 3, n. 4, 2020.

CUNHA, G. H. *et al.* Nicotine and smoking. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**, v. 1, n. 4, p. 1-10, 2007.

CHEBIB, H. *et al.* Anaerobic Necrotizing Pneumonia: Another Potential Life-threatening Complication of Vaping?. **Pediatrics**. v. 145(4):e20193204, 2020.

CLUTTERBUCK, E. *et al.* Recombinant human interleukin 5 its an eosinophil differentiation fac-tor but has on activity in standart human B cell growth factor assays. **Eur J Immunol**. 1987;17: 1743-1750.

DELIWALA, S. *et al.* “E-cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Acute Lung Illness within Hours of Switching from Traditional to E-cigarettes.” **Cureus** vol. 12,4 e 7513, 2020.

DINARDO, P; ROME, E. S. Vaping: the new wave of nicotine addiction. **Cleveland Clinic Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 86, n. 12, p. 789-798, 2019.

DICPINIGAITIS, P. V. *et al.* Vaping-associated acute respiratory failure due to acute lipoid pneumonia. **Lung**, v. 198, p. 31–33, 2020.

ESTRUTURA DO VAPE. **Juicesbr**, 2020. Disponível em: <https://blog.juicesbr.com/estrutura-do-vape/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

FARSALINOS, K. E; POLOSA, R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 5, n. 2, p. 67-86, 2014.

Figueiredo, V. *et al.* Controle do tabaco no Brasil: avanços e desafios de uma política bem sucedida. **Cadernos de Saúde Pública** [online]. 2017, v. 33, n. Suppl 3.

FOULDS, J. *et al.* Electronic cigarettes (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives. **Int J Clin Pract**, v. 65, n. 10, p. 1037-1042, 2011.

FLOWER, M. *et al.* Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system conformed with open lung biopsy. **Respirol Case Rep**, v. 5, n. 3, 2017.

GALO, J. *et al.* A presentation of E-Cigarette vaping associated lung injury (EVALI) caused by THC-Containing electronic smoking device. **Respiratory medicine case reports** vol. 31 101154. 10 Jul. 2020.

GRANA, R, B. N, GLANTZ, S. E-Cigarettes: A Scientific Review. **Circulation**, v.129, n.19, p.1972-86, 2014.

HAJEK, P. *et al.* A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 7, p. 629–637, 2019.

- HARADA, H. A. *et al.* A 20-Year-Old Man with e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) and Thrombotic Coagulopathy. **The American journal of case reports**, v. 22, e929915, 2021.
- HARTMANN-BOYCE, J. *et al.* Electronic cigarettes for smoking cessation (Review). **Cochrane Library**, n. 10, p. 1–190, 2020.
- HE, T. *et al.* Tree-in-Bloom: Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. **Ann Am Thorac Soc**. v. 14, n. 3, p. 468-470, 2017.
- HEINRICH, P.C. *et al.* Interleukin-6 and the acute phase response. **Biochem J**. 1990; 265(3):621-636.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer, 2021. **Tabagismo: Causas e Prevenção**.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer, 2021. **Tabagismo Passivo**.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer, 2021. **Tabagismo: Causas e Dependência**.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer, 2020. **Tabagismo: Publicidade e Propaganda**.
- ISMAIL, A. *et al.* Electronic Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury in a Previously Healthy Young Male. **Cureus**, vol. 13,9 e18269, 2021.
- ISRAEL, A. K. A Unique Case of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis after E-Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 15;202(6):890-893, 2020.
- JATLAOUI, T. C. *et al.* Update: interim guidance for health care providers for managing patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury united states, november 2019. **Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report**, [S.L.], v. 68, n. 46, p. 1081-1086, 22 nov. 2019.
- JARVIS, M. *et al.* Effectiveness of smoking cessation initiatives. **BMJ**. 324:608, 2002.
- KALININSKIY, A. *et al.* E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. **Lancet Respir Med**. v. 7, n. 12, p. 1017-1026, 2019.
- KOSMIDER, L. *et al.* Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 16, n. 10, 2014.
- KHAN, M. S. *et al.* Organizing pneumonia related to electronic cigarette use: a case report and review of literature. **Clin Respir J**, v. 12, p. 1295-1299, 2018.
- KNORST, M. M. *et al.* The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century?. **J. bras. pneumol**. v. 40, n.5, 2014.
- LANDMAN, S.T. *et al.* Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth.” **CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, vol. 191,48, 2019.

- Layden, J. *et al.* Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin – Preliminary report. **New Engl J Med**, 382(10): p. 903-916, 2020.
- LEE, M. H. *et al.* Histopathological Correlation of Acute on Chronic Eosinophilic Pneumonitis Caused by Vaporized Cannabis Oil Inhalation. **Chest**. v. 159(3):e137-e139, 2021.
- LEE, Y. H. *et al.* Changes in puffing behavior among smokers who switched from tobacco to electronic cigarettes. **Addict Behav**, 48, p. 1–4, 2015.
- LIAM, C. K. *et al.* Lung cancer staging now and in the future. **Respirology**, v. 20, n. 4, p. 526–534, 2015.
- LU, M. A. *et al.* Vaping-related Lung Injury in an Adolescent.” **American journal of respiratory and critical care medicine**, vol. 201,4. p. 481-482, 2020.
- MACEDONIA, T. V. *et al.* Persistent Severe Fixed Airways Obstruction in a High-Dosing E-cigarette User.” **Journal of general internal medicine**, vol. 35,1: 345-349, 2020.
- MADISON, M. *et al.* Electronic Cigarettes Disrupt Lung Lipid Homeostasis and Innate Immunity Independent of Nicotine. **J Clin Invest**. 129(10), p. 4290–4304, 2019.
- MADDOCK, S. D. *et al.* Pulmonary Lipid-Laden Macrophages and Vaping. **N Engl J Med**. 10;381(15):1488-1489, 2019.
- MANK, V; BROWN, K. Leucocitose. [Atualizado em 19 de setembro de 2021]. **State Pearls** [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação State Pearls.
- MALAS, M. *et al.* Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 18, n. 10, p. 1926–1936, 2016.
- MATTA, J. *et al.* E-cigarette or Vaping Product Use–Associated Lung Injury (EVALI) Without Respiratory Symptoms. **Pediatrics**, v. 145, n. 5, 2020.
- MATSUMOTO, S. *et al.* Dose-Dependent Pulmonary Toxicity of Aerosolized Vitamin E Acetate. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 63, n. 6, 2020.
- MEIRELLES, R. O uso do cigarro eletrônico no manejo do abandono do tabagismo. São Paulo. **Instituto COI**, 2019.
- MISKOFF, J; CHAUDHRI, M. E-cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury: A Case of an Adult Female Leading to Hospitalization. **Cureus**. 2020;12(1):e6765.
- MOORE, K. L. *et al.* Clinically oriented anatomy. **LWW**, 8th ed. edição, 2019.
- MUAKAD, I. B. Smoking: major avoidable cause worldwide. **Revista da Faculdade de Direito, Universidade de São Paulo**, v. 109, n. 0, p. 527–558, 2014.
- MULL E. S. *et al.* Eosinophilic Pneumonia and Lymphadenopathy Associated With Vaping and Tetrahydrocannabinol Use. **Pediatrics**. v.145(4):e20193007, 2020.

- NAIR, N. *et al.* Life-threatening hypersensitivity pneumonitis secondary to e-cigarettes. **Arch Dis Child**. v. 105(11):1114-1116, 2020.
- PARK-LEE, E. *et al.* *Notes from the Field: E-Cigarette Use Among Middle and High School Students — National Youth Tobacco Survey, United States, 2021.* **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, vol. 70, p. 1387–1389, 2021.
- PLANETA, C. S; CRUZ, F. C. Neurophysiological basis of tobacco dependence. **Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, n. 5, 2005.
- RODRIGUES, S. *et al.* Doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória. **J. bras. pneumol**, n. 30, n. 6, 2004.
- ROMERO, I. T. *et al.* Respiratory Impact of Electronic Cigarettes and “ Low-Risk ” Tobacco. **Revista de Investigación Clínica**, v. 71, n. 1, p. 17–27, 2019.
- ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 5–6, 2007.
- RUBIN, A. S. *et al.* Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**. v.38, Suplemento 2, p. S1-S133, 2012.
- RUTH, A. *et al.* Electronic Nicotine Delivery Systems. **American Academy of Pediatrics**, v. 136, n. 5, 2015.
- RYTER, S. W. *et al.* Carbon monoxide in lung cell physiology and disease. **Am J Physiol Cell Physiol**. v. 314, n. 2, p. 211–227, 2018.
- Sacci, P. *et al.* “E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) characterized by pulmonary ultrasound.” **Journal of the American College of Emergency Physicians**, vol. 1, n. 5, p. 1101-1103, 2020.
- SALZMAN, G. A. *et al.* Vaping Associated Lung Injury (EVALI): An Explosive United States Epidemic.” **Missouri medicine**, vol. 116,6: 492-496, 2019.
- SANTOS, M. L. *et al.* Opacidades em vidro fosco nas doenças pulmonares difusas: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. **Radiologia Brasileira**, v. 36, n. 6, 2003.
- SANTOS, C. *et al.* Acute fibrinous and organizing pneumonia. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. XVI, n. 4, 2010.
- SIEMINSKA, A; KUZIEWSKI, K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. **Orphanet J Rare Dis** 9, 106, 2014.
- SILVA, L. C. C. Tabagismo: Doença que tem Tratamento. **Artmed**; 1ª edição, 2012.
- SOUZA, R. *et al.* Smoke inhalation injury. **J. bras. pneumol**. 30 (6), 2004.

- SOMMERFELD C.G. *et al.* Hypersensitivity pneumonitis and acute respiratory distress syndrome from e-cigarette use. **American Academy of Pediatrics**, v. 141, n. 6, p. 2018.
- SUJITH, V. *et al.* E-Cigarette or Vaping Product-Associated Lung Injury: A Review. **The American Journal of Medicine**, v. 133, p. 657–663, 2020.
- SULTAN, A. *et al.* Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, p. 1–7, 2018.
- SCHIER, J. G. *et al.* “Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette-Product Use - Interim Guidance.” **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 68, n. 36, p. 787-790, 2019.
- SMITH, E. *et al.* A Case of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) in a Previously Healthy Patient: Case Report and Literature Review. **J Gen Intern Med**. v. 5(9):2767-2770, 2020.
- TAMASHIRO, E. *et al.* Effects of cigarette smoking on the respiratory epithelium and its role in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. **Braz. j. otorhinolaryngol**, v. 75, n. 6, 2009.
- VOOS, N. *et al.* What is the nicotine delivery profile of electronic cigarettes? Expert Opinion **On Drug Delivery**, [S.L.], v. 16, n. 11, p. 1193-1203, 2019.
- WADA D. T. *et al.* Anatomia normal da radiografia de tórax. **Medicina (Ribeirão Preto) [Internet]**, v. 52 n. supl 1. 2019.
- WALLEY, S. C. *et al.* “A Public Health Crisis: Electronic Cigarettes, Vape, and JUUL.” **Pediatrics**, v.143, n.6, 2019.
- WARNER, K. E. The role of research in international tobacco control. **American Journal of Public Health**, v. 95, n. 6, p. 976–984, 2011.
- WEKON-KEMENI, C. *et al.* *A Gut Feeling: Abdominal Symptoms as an Initial Presentation of EVALI.* **Pediatrics January**, v. 147, n. 1, 2021.
- WILHITE, R. *et al.* *Diffuse Alveolar Hemorrhage: An Uncommon Manifestation of Vaping-associated Lung Injury.* **Cureus vol. 11,12 e6519**, 2019
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Oral Health: Key Facts**. 2020.
- YU, V. *et al.* Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. **Oral oncology**, vol. 52, p. 58-65, 2015.
- ZHAOHUI, L *et al.* Acute eosinophilic pneumonia following electronic cigarette use.” **Respiratory medicine case reports**, vol. 27 100825, 2019.

APÊNDICES

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-líquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
AGUSTIN <i>et al.</i> , 2018	EUA	33 anos Masculino	Não informado	2 meses	Dispneia; hemoptise	Hipoxemia; opacidades em vidro fosco	Hemorragia alveolar difusa	Não informado
ANDERSON; ZECHAR, 2019.	EUA	18 anos Feminino	THC	3 anos ex-tabagismo convencional e abuso diário de BHO	Dispneia; tosse; náusea; cefaleia	Leucocitose; Hipoxemia; taquicardia; taquipneia; infiltrados bilaterais	LPA e SDRA	Não informado

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-líquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
CEDANO <i>et al.</i> , 2020	EUA	52 anos Feminino	THC	3 meses	Dispneia	Hipoxemia; taquipneia; taquicardia leucocitose opacidades em vidro fosco	Pneumonia aguda em organização fibrosa	Não informado
CHEBIB <i>et al.</i> , 2020	EUA	15 anos Feminino	Nicotina	9 meses	Dispneia; ênese; diarreia; febre; dor torácica	Hipoxemia; leucocitose; plaquetopenia	Pneumonia necrosante	10 dias

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-liquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
DELIWALA <i>et al.</i> , 2020	EUA	41 anos Masculino	Nicotina	Não informado ex-tabagismo convencional	Dispneia; tosse; dor torácica; náusea; êmese	Taquipneia; leucocitose; opacidades em vidro fosco	Não informado	Não informado
DICPINIGAITI S <i>et al.</i> , 2020	Alemanha	28 anos Masculino	Nicotina e THC	2 anos	Dispneia; tosse; dor torácica; náusea; diarreia	Leucocitose; opacidades em vidro fosco	Pneumonia lipóide	11 dias
FLOWER <i>et al.</i> , 2017	EUA	33 anos Masculino	Nicotina	3 meses ex-tabagismo convencional	Não informado	Nódulos pulmonares	RB-ILD	Não informado

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-líquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
GALO <i>et al.</i> , 2020	EUA	36 anos Masculino	THC	1 mês	Dispneia; febre	Hipoxemia; opacidades pulmonares em vidro fosco; proteína C reativa elevada;	Não informado	Não informado
HARADA <i>et al.</i> , 2021	EUA	20 anos Masculino	Nicotina e THC	Um ano e meio	Febre; hemoptise; náuseas; dispneia; êmese; perda de peso	Taquipneia; hipoxemia; leucocitose; eosinofilia; opacidades pulmonares em vidro fosco	PEA	10 dias

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-líquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
HE <i>et al.</i> , 2017	EUA	54 anos Masculino	THC	Não informado	Dispneia; hemoptise	Hipoxemia; taquipneia; opacidades em vidro fosco	Hemorragia alveolar difusa e pneumonia aguda em organização fibrosa	5 dias
ISMAIL <i>et al.</i> , 2021	EUA	20 anos Masculino	Não informado	Não informado	Dispneia; tosse; febre	Hipoxemia; taquipneia; taquicardia; leucocitose; proteína C reativa elevada; opacidades em vidro fosco	Não informado	Não informado

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-líquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
ISRAEL <i>et al.</i> , 2020	EUA	20 anos Feminino	THC	1 ano	Dispneia; tosse	Leucocitose; hipoxemia; taquipneia; opacidades em vidro fosco	PAP	Não informado
KHAN <i>et al.</i> , 2018	EUA	40 anos Feminino	Não informado	1 mês ex-tabagismo convencional	Dispneia; dor torácica	Taquicardia; taquipneia; opacidades em vidro fosco	Pneumonia aguda em organização fibrosa	Não informado
LANDMAN <i>et al.</i> , 2019	Canadá	17 anos Masculino	THC	Não informado	Tosse; dispneia	Taquicardia; hipoxemia	RB-ILD	47 dias

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-liquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
LEE <i>et al.</i> , 2021	EUA	28 anos Feminino	THC	2 anos	Sibilos; tosse; dispneia	Eosinofilia; opacidades em vidro fosco	PEA	5 dias
LU <i>et al.</i> , 2020	EUA	17 anos Masculino	Nicotina e THC	4 anos	Dor torácica; dispneia	Hipoxemia; opacidades em vidro fosco; bolas de fibrina intra alveolares	Pneumonia aguda em organização fibrosa	9 dias
MACEDONIA <i>et al.</i> , 2020	EUA	45 anos Masculino	Nicotina	Não informado ex-tabagismo convencional	Dispneia; tosse; ênese	Hipoxemia	RB-ILD	Não informado

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-líquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
MADDOCK <i>et al.</i> , 2019	EUA	21 anos Masculino	THC	Não informado	Dispneia; tosse; dor abdominal; náuseas; êmese	Opacidades em vidro fosco; proteína C reativa elevada	Pneumonia lipóide	15 dias
MATTA <i>et al.</i> , 2020	EUA	16 anos Masculino	Nicotina e THC	2 anos	Febre; diarreia; cefaleia; náuseas; êmese	Leucocitose; proteína C reativa elevada	Não informado	7 dias
MISKOFF; CHAUDHRI, 2020	EUA	41 anos Feminino	Nicotina e THC	1 mês ex-tabagismo convencional	Tosse; sibilos; dispneia; náuseas; êmese; febre	Opacidades em vidro fosco	Não informado	Não informado

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-liquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
MULL <i>et al.</i> , 2020	EUA	16 anos Feminino	Nicotina e THC	1 ano	Tosse; dispneia; dor abdominal; diarreia; febre; dor torácica	Hipoxemia; taquipneia; eosinofilia; nódulos subsegmentares em vidro fosco	PEA	Não informado
NAIR <i>et al.</i> , 2020	EUA	16 anos Masculino	Nicotina	Não informado	Dispneia; febre; tosse	Opacidades em vidro fosco	Pneumonite por hipersensibilidade	35 dias
SACCI <i>et al.</i> , 2020	EUA	26 anos Masculino	THC	1 ano	Dispneia; tosse	Hipoxemia; taquipneia; opacidade em vidro fosco	Hemorragia alveolar difusa	Não informado

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-líquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
SALZMAN <i>et al.</i> , 2019	EUA	27 anos Feminino	Nicotina e THC	3 anos	Dispneia; tosse; dor torácica	Hipoxemia; leucitose; eosinofilia; opacidade em vidro fosco	PEA	5 dias
SOMMERFELD <i>et al.</i> , 2018	EUA	18 anos Feminino	Não informado	3 semanas	Dispneia; tosse; dor torácica	Hipoxemia; leucitose; proteína C reativa alta; opacidades em vidro fosco	Pneumonite por hipersensibilidade e SDRA	5 dias

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-líquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
SMITH <i>et al.</i> , 2020	EUA	24 anos Feminino	THC	5 meses	Febre; êmese	Leucocitose; opacidades em vidro fosco	Pneumonia aguda em organização fibrosa	8 dias
WEKON-KEMENI <i>et al.</i> , 2021	EUA	13 anos Masculino	Nicotina	12 meses	Dor abdominal; náusea; êmese; diarreia; perda de peso	Leucocitose; proteína C reativa alta; opacidades em vidro fosco	Não informado	Não informado
WILHITE <i>et al.</i> , 2019	EUA	22 anos Masculino	THC	Não informado	Hemoptise; febre	Hipoxemia; taquicardia; leucocitose; opacidades em vidro fosco	Hemorragia alveolar difusa	Não informado

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com EVALI incluídos em cada estudo.

Autores	Relato de caso: país de origem	Idade e sexo dos pacientes	Tipo de e-líquido	Tempo de uso	Sintomas	Principais resultados	Tipo de lesão	Hospitalização (dias)
ZHAOHUI <i>et al.</i> , 2019	EUA	18 anos Feminino	Nicotina	Não informado	Febre; tosse; dispneia	Hipoxemia; taquicardia; taquipneia; rubor facial; leucocitose	PEA	6 dias

Legenda: BHO: Butano Hash Oil; EUA: Estados Unidos; LPA: Lesão pulmonar aguda; PAP: Proteinose alveolar pulmonar; PEA: Pneumonia eosinofílica aguda; RB-ILD: Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória; SDRA: Síndrome da dificuldade respiratória aguda; THC: Tetrahydrocannabinol.