

# Lesão pulmonar induzida pelo uso excessivo de cigarros eletrônicos: toxicantes envolvidos e mecanismos fisiopatológicos

## Lung injury caused by excessive use of electronic cigarettes: toxicants involved and pathophysiological mechanisms

Cáren Caroline Andrade  
Travassos<sup>1</sup> 

Karla Frida Torres Flister<sup>II,\*</sup> 

### RESUMO

**Introdução:** Os cigarros eletrônicos, que foram introduzidos no mercado com a finalidade de auxiliar na cessação do tabagismo, está relacionado ao desenvolvimento da lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos e vaporizadores (Evali), principalmente na população jovem. Neste contexto, é imprescindível entender os mecanismos de lesão pulmonar produzidos pelo uso de cigarros eletrônicos, a fim de estabelecer os verdadeiros riscos da exposição a longo prazo a esses vapores. **Objetivo:** Elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da Evali. **Método:** Revisão de literatura integrativa baseada no método PRISMA e busca nas bases de dados LILACS, PubMed, Embase, no período de 2003 a 2023. Foram selecionadas pesquisas experimentais e epidemiológicas de livre acesso na íntegra com abordagem na patogênese da Evali. **Resultados:** Os diferentes constituintes presentes no cigarro eletrônico estão envolvidos no desenvolvimento da Evali, visto que agem por diversos mecanismos, como: modificação na estrutura e funções do surfactante pulmonar, acúmulo de gotículas de óleo no muco e modificação da estrutura, função e quimiotaxia de células que compõem a imunidade inata, como os neutrófilos e macrófagos. **Conclusões:** O cigarro eletrônico induz a Evali por diferentes mecanismos em virtude da complexidade da composição de substâncias presentes nos vapores. O esclarecimento acerca dos mecanismos de lesão pulmonar é pertinente para nortear as agências regulatórias na aplicação de medidas mais rigorosas aos cigarros eletrônicos, a fim de reduzir os impactos da exposição e dos casos de morbimortalidade entre os jovens e adultos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cigarro Eletrônico; Evali; Lesão Pulmonar

### ABSTRACT

**Introduction:** Electronic cigarettes were introduced to the market for assisting in smoking cessation. However, this alternative is related to the development of Lung Injury Associated with the Use of Electronic Cigarettes and Vaporizers (EVALI), especially in the young population. In this context, it is necessary to understand the mechanisms of lung injury produced by the use of electronic cigarettes in order to establish the true risks of long-term exposure to these vapors. **Objective:** To elucidate the pathophysiological mechanisms of EVALI. **Method:** Integrative literature review based on the PRISMA method and search in the LILACS, PubMed, and EMBASE databases, from 2003 to 2023 and free access experimental and epidemiological research in full, with an approach to the pathogenesis of EVALI, were selected. **Results:** The different constituents present in electronic cigarettes are involved in the development of EVALI as they age through different mechanisms, such as: changes in the structure and functions of the lung surfactant; accumulation of oil droplets in mucus, and alteration of the structure, function, and chemotaxis of cells that make up innate immunity, such as neutrophils and macrophages. **Conclusions:** Electronic cigarettes induce EVALI through different mechanisms due to the complexity

<sup>1</sup> Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

<sup>II</sup> Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

\* E-mail: [karla.flister@ufma.br](mailto:karla.flister@ufma.br)

Recebido: 29 dez 2023

Aprovado: 22 maio 2024

**Como citar:** Travassos CCA, Flister KFT. Lesão pulmonar induzida pelo uso excessivo de cigarros eletrônicos: toxicantes envolvidos e mecanismos fisiopatológicos. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2024, v.12: e02292. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02292>



of the composition of substances present in vapors. Clarifying the mechanisms of lung injury is pertinent for regulatory agencies to apply more stringent measures to electronic cigarettes in order to reduce the impact of exposure and cases of morbidity and mortality among young people and adults.

**KEYWORDS:** Eletronic Cigarette; EVALI; Lung Injury

## INTRODUÇÃO

O combate mundial ao tabagismo ocorreu na assinatura do primeiro tratado de saúde global na Convenção-Quadro da Organização Mundial Saúde (OMS) com a proposta de reduzir a demanda de produtos à base de nicotina por meio do aumento dos impostos, da incorporação de rótulos de advertência à saúde e da proibição de publicidade que incentivam o seu uso<sup>1</sup>. Tais medidas contribuíram para a redução global do tabagismo, entretanto ainda afeta uma grande parcela da população mundial<sup>2</sup>.

O tabagismo é um distúrbio crônico mantido pela dependência da nicotina e por comportamentos condicionados, que está entre os três principais fatores de risco em termos de Ano de Vida Ajustado por Incapacidade, associado ao desenvolvimento de multimorbidades, e é também considerado um problema de saúde mundial<sup>2</sup>. No Brasil, durante o ano de 2019, consoante análises realizadas por Wanderlei-Flores et al., a maior carga de mortes atribuíveis ao tabagismo deu-se por doenças cardiometabólicas (41,4%), seguidas por doenças respiratórias (34%) e câncer (24,6%)<sup>3</sup>, que mataram mais de 160 mil pessoas no ano de 2020<sup>4</sup>.

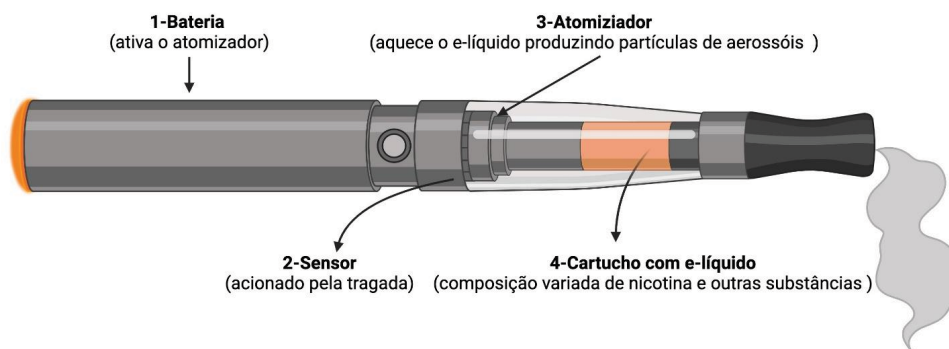
A nicotina é a substância responsável pela dependência no tabagismo, pois compartilha as mesmas bases neurológicas da dependência em relação aos outros tipos de drogas de abuso<sup>5</sup>. Existem cerca de 7.000 produtos químicos na fumaça do cigarro, sendo 93 deles constituintes nocivos e potencialmente prejudiciais consoante a *Food and Drug Administration* (FDA), sendo destacados: cádmio, chumbo, acroleína, acetaldeído, benzeno, amônia, monóxido de carbono, 1,3-butadieno e nitrosaminas específicas do tabaco<sup>6</sup>. Nesse contexto, os cigarros eletrônicos foram introduzidos no mercado em 2004 para auxiliar na cessação do tabagismo e com a justificativa de que eram inofensivos para a saúde, mesmo na ausência de estudos clínicos que comprovem tais benefícios<sup>7</sup>. No Brasil, sua

venda é proibida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária pela RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009<sup>8</sup>, porém são facilmente adquiridos em sites e seu uso é difundido entre os adolescentes trazendo riscos de saúde inesperados para essa população<sup>9</sup>.

Os cigarros eletrônicos passaram por uma evolução desde a sua criação, e hoje existem quatro gerações deles no mercado com uma estrutura básica (Figura 1). A primeira geração remete ao cigarro convencional quanto ao formato e tamanho, são descartáveis e não recarregáveis. A segunda dispõe de bateria e cartuchos recarregáveis. Os dispositivos da terceira geração têm uma espécie de tanque com a finalidade de armazenar nicotina ou outras drogas denominados de *tank*. Já a última geração possui um cartucho pré-carregado ou recarregável, onde há o e-líquido capaz de ser aquecido a uma temperatura desejada, produzindo mais vapor<sup>10</sup>.

Os componentes funcionais básicos de um cigarro eletrônico são: uma bateria, um pavio e uma bobina de aquecimento responsável pela aerolização do e-líquido para liberar o vapor, que pode conter diversos componentes, como: substâncias psicoativas (nicotina ou  $\Delta^9$ -THC), diluentes - propilenoglicol (PG), glicerina vegetal (VG) ou vitamina E -, aromatizantes e flavorizantes, para inalação. Embora o ato de inalar esses compostos seja coloquialmente chamado de *vaping*, este termo é enganoso, pois é, na verdade, um aerossol complexo superaquecido de material particulado semilíquido, e não um vapor gasoso que o usuário absorve, que está relacionado a danos pulmonares<sup>11</sup>.

Em setembro de 2019, nos Estados Unidos, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) alertou para o crescimento do número de casos de lesões pulmonares associadas ao uso do cigarro eletrônico pela população jovem, tomando repercussões mundiais. Logo, essa nova entidade nosológica foi denominada



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Figura 1. Estrutura básica dos cigarros eletrônicos.



de lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos e vaporizadores (Evali). Na população exposta ao uso desses dispositivos, foi identificado um amplo espectro de doenças pulmonares caracterizadas por quatro tipos diferentes de danos: pneumonia eosinofílica aguda, dano alveolar difuso, pneumonia organizacional e pneumonia lipóidica. Portanto, tais diversidades sugerem diferentes mecanismos de dano pulmonar<sup>12</sup>.

A Evali normalmente se apresenta como uma doença aguda ou respiratória subaguda com sintomas inespecíficos, incluindo: falta de ar, tosse, dor no peito e/ou hemoptise. Apresentam também problemas gastrointestinais (náuseas, vômitos e/ou diarreia) e/ou sintomas constitucionais (febre, calafrios, fadiga e/ou perda de peso) que se desenvolvem ao longo de dias a semanas não apresentando achados laboratoriais específicos. Os casos confirmados de Evali são definidos com o início de infiltrados pulmonares na radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (TC) que ocorrem dentro de 90 dias após o uso do cigarro eletrônico. Os critérios de diagnóstico sugeridos para Evali se referem apenas a casos agudos de doenças respiratórias devido ao uso de cigarros eletrônicos e não abordam doenças respiratórias crônicas ou outras doenças que podem ser induzidas ou agravadas pelo uso. Devido ao desconhecimento dos seus mecanismos fisiopatológicos, o tratamento atual envolve corticoterapia sistêmica, mas sua eficácia ainda está por ser comprovada<sup>13</sup>.

Dessa forma, os cigarros eletrônicos (*e-cigarette*) são uma ameaça à saúde da população jovem devido à acessibilidade, à atratividade decorrente dos diferentes *designs* desses dispositivos e à omissão dos fabricantes acerca dos seus reais constituintes, ao afirmarem que são seguros e menos maléficos do que os cigarros convencionais<sup>14,15</sup>. Portanto, é imprescindível a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da Evali decorrente do uso de cigarros eletrônicos, estabelecendo os verdadeiros riscos de exposição a longo prazo a esses aerossóis, auxiliando as agências regulatórias na criação de políticas públicas de gerenciamento de risco.

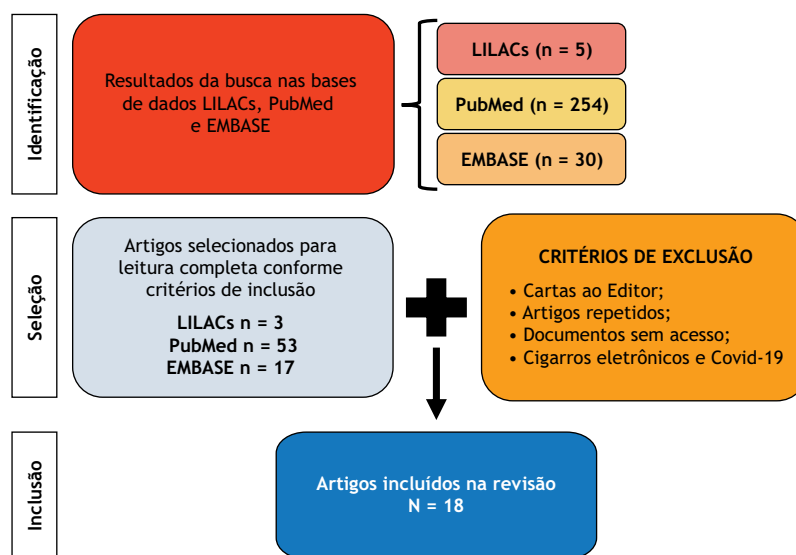
## MÉTODO

O presente trabalho refere-se a uma revisão de literatura baseada no método Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA). Primeiramente foi realizada uma busca por estudos relevantes acerca dos mecanismos de lesão pulmonar pelo uso de cigarro eletrônico nas bases de dados da LILACS, PubMed e Embase com os seguintes descritores: (“E-Cigarette Vapor”) AND (“Lung Injury”) OR (“E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury”).

Em seguida, após leituras e análises realizadas por dois pesquisadores, foi utilizado como critério de inclusão: o ano de publicação dos artigos - entre 2003 (ano de surgimento dos cigarros eletrônicos) e 2023 - e o idioma - português, inglês e espanhol e artigos que abordassem a patogênese da Evali. Os critérios de exclusão selecionados para a busca foram cartas ao editor, artigos repetidos, documentos sem acesso e os artigos que relacionam o uso de cigarros eletrônicos e a COVID-19. Em caso de divergência um terceiro pesquisador, era recrutado para revisar a qualidade da informação conforme os critérios de inclusão e exclusão (Figura 2).

O tecido pulmonar é o responsável pelas trocas gasosas no organismo e apresenta uma importante rede de defesa celular contra partículas e patógenos. A manutenção da homeostase das vias aéreas ocorre por meio de diferentes mecanismos fisiológicos, como a depuração mucociliar e a fagocitose de partículas invasoras. Quando ocorre a exposição das células alveolares tipo I e tipo II aos aerossóis do produto da vaporização dos cigarros eletrônicos, os macrófagos (AMs) e os polimorfonucleares (PMNs) são recrutados para a defesa do sistema pulmonar, pois fazem parte da imunidade inata<sup>16</sup>.

Todavia, a exposição aos vapores do cigarro eletrônico (EVE), que apresentam uma composição complexa de substâncias, produz importantes modificações no sistema imunológico, pois altera a fluidez da membrana celular dos neutrófilos, inibe o seu processo



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Figura 2. Fluxograma da identificação e seleção de artigos baseado no método Prisma.



quimiotaxia e a produção de armadilhas extracelulares que desempenham importante papel no processo de defesa promovida por essas células. Adicionalmente, a exposição ao EVE também inibe a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) mediada por essas células, consequentemente interferindo no sistema de defesa antimicrobiana dos alvéolos<sup>17</sup>. Portanto, o tecido pulmonar torna-se suscetível a danos e lesões devido às alterações no processo de defesa tecidual mediada pelas células do sistema imune.

Nos cigarros eletrônicos também são encontrados compostos psicoativos como a nicotina e o tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC), que estão envolvidos no desencadeamento da Evali. Experimentos em modelos animais demonstraram que dispositivos eletrônicos contendo nicotina desencadeiam uma hiper-reatividade das vias aéreas e prejudicam o movimento ciliar<sup>18</sup>. O  $\Delta^9$ -THC atua principalmente modulando a resposta do sistema imune pulmonar, pois sua vaporização apresenta a capacidade de suprimir a quimiotaxia celular, a produção de óxido nítrico, a secreção do fator de necrose tumoral- $\alpha$ , a atividade fagocítica e induz a expressão de citocinas inflamatórias, contribuindo para redução da defesa imunológica pulmonar. Além de promover a oxidação direta da fosfatidilcolinas e a consequente ruptura do surfactante pulmonar, resultando na lesão tecidual e desconforto respiratório<sup>19</sup>.

Outros importantes componentes dos cigarros eletrônicos capazes de contribuir para ocorrência da Evali são os diluentes dos compostos psicoativos, presentes nas formulações como o PG e a VG contidos nas formulações à base de nicotina, e o acetato de vitamina E (VEA), contidos nos cigarros eletrônicos com  $\Delta^9$ -THC<sup>20</sup>. Em lavados bronco-alveolares de pacientes hospitalizados com Evali foi encontrada a presença do VEA<sup>21</sup>, tal achado tem contribuído para o desenvolvimento de diversos estudos em modelos experimentais e *in vitro* para compreender os mecanismos fisiopatológicos desse composto no desenvolvimento do Evali.

A vitamina E é encontrada em vários alimentos e suplementos dietéticos e é considerada segura para a ingestão segundo a FDA<sup>12</sup>. Entretanto, sua vaporização no cigarro eletrônico gera o VEA que vem sendo associada a diversos danos pulmonares<sup>11</sup>. A vitamina E apresenta um duplo anel rígido (cromano) com a capacidade de se inserir e provocar uma perturbação na bicamada de fosfatidilcolina que compõe o surfactante pulmonar, por meio da reversão da fase gel para a fase cristalina, o que eleva exponencialmente sua fluidez superficial, alterando dessa forma o ciclo da compressão e descompressão pulmonar resultando em uma hipoxemia extensa e desconforto respiratório. Outro achado específico da exposição do VEA é a formação de AMs intra-alveolares carregados de lipídios que estão relacionados com o desenvolvimento da pneumonia lipóide<sup>22</sup>.

Ainda sobre mecanismos envolvendo o VEA, tem-se a redução do processo de esferocitose dos AMs alveolares. As funções morfológicas e funcionais prejudicadas dos AMs levam ao acúmulo de neutrófilos apoptóticos com a intensificação e ativação de uma cascata pró-inflamatória. Portanto, a alteração dos processos de homeostase dos AMs pelo uso do cigarro eletrônico com o VEA é capaz de promover a instalação de um quadro inflamatório pulmonar associado ao estresse oxidativo sistêmico observado tanto em modelos experimentais quanto em pacientes com Evali<sup>23</sup>.

Manna et al. também observaram em modelos experimentais que a exposição ao vapor de VEA promove o aumento da taxa de produção de muco das células caliciformes e a formação de gotículas de óleo insolúveis no muco pulmonar capazes de desencadear uma resposta inflamatória semelhante à observada no Evali<sup>24</sup>.

Outrossim, quando o VEA é submetido à pirólise excessiva por vaporização, degrada-se em gás ceteno que também parece estar envolvido na patogênese da Evali<sup>13,25</sup>. O ceteno é formado sob condições de *dry-hits*, que são dispositivos que não sofrem ajuste de temperatura operacional conforme o nível de e-líquido, ocorrendo um superaquecimento e a produção do gás ceteno. Esta situação é recorrente em cigarros eletrônicos falsificados de tetraidrocanabinol, cujos materiais internos são encontrados queimados<sup>26</sup>. A exposição às concentrações de 12 ppm de gás ceteno promove congestão pulmonar aguda e edema alveolar, que podem contribuir para o desenvolvimento do Evali<sup>27</sup>.

O PG e a VG também têm suas contribuições nas lesões pulmonares induzidas pelo uso de cigarros eletrônicos. Devido às suas propriedades higroscópicas, o PG e a VG desidratam o líquido da superfície das vias aéreas, nas quais desencadeia uma diminuição da depuração mucociliar, causando obstrução e inflamação alveolar. Além disso, PG e VG induzem estresse hiperosmótico, uma vez que não atravessam membranas biológicas, podendo induzir expressão e secreção de citocinas pró-inflamatórias capazes de produzir broncoconstrição. Em conjunto, esses efeitos também podem perturbar propriedades reológicas do muco/surfactante, aumentar a tensão superficial e resultar em colapso das pequenas vias aéreas e perturbar as trocas gasosas<sup>28</sup>.

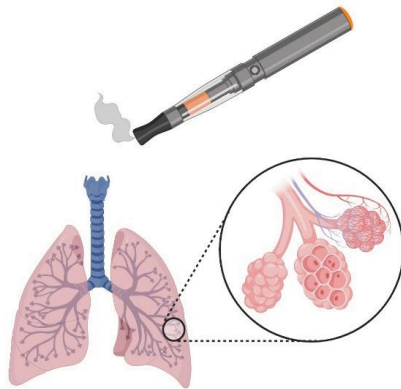
A VG interage com os lipídeos que compõem o surfactante pulmonar, alterando a posição das cadeias de fosfatidilcolina ao substituir as moléculas de água na camada de solvatação e se concentrar na região interfacial em uma fina camada sobre a fase lipídica alterando dessa forma a estabilidade do surfactante pulmonar<sup>29</sup>. Ademais, a inalação destes diluentes aumentam os níveis séricos da proteína 16 das células Clara (CC16) um marcador inflamatório de lesão epitelial pulmonar<sup>28</sup>.

Os aromatizantes e agentes flavorizantes contidos no e-líquido possivelmente têm sua contribuição no Evali. Dentre os aromatizantes, tem-se o 2,3-pentandiona, acetoína, mentol e o cinamaldeído que apresentam ação oxidativa e inflamatória das vias aéreas, o benzaldeído, furfural e 5-hidroxfurfural, que comprovadamente causam irritação do trato respiratório superior, enquanto a vanilina apresenta ação inflamatória e irritante do trato respiratório<sup>30</sup>.

Os agentes flavorizantes são adicionados ao cigarro eletrônico para atrair o público jovem e mascarar a percepção dos riscos trazidos pelo seu uso<sup>11</sup>. A 2,3-butanodiona (BD) é uma  $\alpha$ -dicetona encontrada na natureza que confere à manteiga seu sabor característico e é um importante constituinte dos aromas artificiais. A BD é bastante utilizada como um aditivo alimentar, e seu consumo relacionado aos alimentos não é associado com efeitos adversos à saúde<sup>31</sup>. Tal substância foi encontrada em e-líquidos de vape junto ao seu análogo dicetona, a 2,3-pentandiona. Esse produto tem toxicidade pulmonar conhecida, desencadeando bronquiolite obliterante ou "pulmão de pipoca"<sup>11</sup>.



## MECANISMOS DE LESÃO PULMONAR PRODUZIDO PELOS CIGARRO ELETRÔNICO



### VITAMINA E, ACETATO DE VITAMINA E GÁS CETENO

- Altera o surfactante pulmonar;
- Desencadeia uma cascata pró-inflamatória;
- ↑ a produção de muco
- Congestão pulmonar e edema pulmonar.

### NICOTINA E Δ<sup>9</sup>-THC

- Suprimir a quimiotaxia celular e produção de óxido nítrico;
- Inibe a secreção do fator de necrose tumoral-α;
- Inibe a atividade fagocítica;
- ↑ citocinas inflamatórias.

### PROPILENOGLICOL E A GLICERINA VEGETAL

- ↓ da depuração mucociliar;
- Obstrução e inflamação alveolar;
- Altera o surfactante e muco pulmonar;
- ↑ de citocinas inflamatórias

### AROMATIZANTES E FLAVORIZANTES

- Oxidação e inflamação das vias aéreas;
- Irritação pulmonar;
- Bronquiolite obliterantes.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Figura 3. Síntese dos mecanismos de lesão pulmonar desencadeada pelos constituintes do cigarro eletrônico.

Os mecanismos de lesão pulmonar dos cigarros eletrônicos envolvem um conjunto de ações desencadeadas pelos diferentes componentes contidos nesses dispositivos que são capazes de gerar modificações na estrutura e funções do surfactante pulmonar, o que, por conseguinte, promove colapso alveolar e acúmulo de gotículas de óleo, modificando a estrutura, a função e a quimiotaxia de células que compõem a imunidade inata, como os neutrófilos e AMs (Figura 3). São necessários mais estudos para elucidar precisamente os mecanismos de lesão pulmonar pelos constituintes do cigarro eletrônico, sob quais condições isso ocorre e o estabelecimento dos reais riscos da exposição aos vapores desses dispositivos eletrônicos a longo prazo.

## CONCLUSÕES

Destarte, tem-se evidências de que a vaporização dos componentes do cigarro eletrônico, como os psicoativos (nicotina e tetrahydrocannabinol), os diluentes (vitamina E/VEA/gás ceteno; polietilenoglicol e VG) e diversos agentes aromatizantes e flavorizantes, estão relacionados à patogênese da EVali. Dessa forma, é importante entender os diferentes mecanismos da lesão pulmonar pelo uso de cigarros eletrônicos para guiar as agências regulatórias no controle, na restrição e na possível manutenção da proibição de tais dispositivos no mercado brasileiro, a fim de que haja a proteção da saúde dos jovens e adultos.

## REFERÊNCIAS

1. Hiilamo H, Glantz S. Global implementation of tobacco demand reduction measures specified in framework convention on tobacco control. *Nicotine Amp Tob Res.* 18;24(4):503-10. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab216>
2. Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M et al. Tobacco smoking: risk to develop addiction, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. *Rec Pat Anti-Cancer Drug Disc.* 2019;14(1):39-52. <https://doi.org/10.2174/1574892814666190102122848>
3. Wanderlei-Flores B, Rey-Brandariz J, Corrêa PCR, Ruano-Ravina A, Guerra-Tort C, Candal-Pedreira C et al. Smoking-attributable mortality by sex in the 27 brazilian federal units: 2019. *Public Health.* 2024;229:24-32. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2024.01.016>
4. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Dados e números do tabagismo. Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco. 19 out 2022[acesso 8 dez 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo>
5. Pupulim AF, Sarris AB, Fernandes LG, Nakamura MC, Camargo TV, Paula JB. Mecanismos de dependência química no tabagismo: revisão da literatura. *Rev Médica UFPR.* 2015;2(2):74-8. <https://doi.org/10.5380/rmu.v2i2.42122>



6. U.S. Food and Drug Administration - FDA. Chemicals in every puff of cigarette smoke. Chemicals in Every Puff of Cigarette Smoke. 6 mar 2020[acesso 7 abr 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/tobacco-products/products-ingredients-components/chemicals-every-puff-cigarette-smoke>
7. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Behrakis P. A systematic literature review of e-cigarette-related illness and injury: not just for the respirologist. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):1-27. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072248>
8. Agência Nacional da Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 46, de 28 de agosto de 2009. Proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico. *Diário Oficial União*. 31 ago 2009.
9. Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB. The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century? *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):564-72. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132014000500013>
10. Silva IMC, Lopes PH, Silveira BB, Melo LD, Santos JA, Ferreira EB, Guerra EM et al. Dispositivos eletrônicos para fumar: aliados ou adversários ao tabagismo? *Concilium*. 2022;22(4):757-68. <https://doi.org/10.53660/clm-358-358>
11. Cao DJ, Aldy K, Hsu S, McGetrick M, Verbeck G, Silva I et al. Review of health consequences of electronic cigarettes and the outbreak of electronic cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *J Med Toxicol*. 2020;16(3):295-310. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00772-w>
12. Bello SS. Daño pulmonar asociado al uso de cigarrillos electrónicos- vapeadores. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2020;36(2):115-21. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482020000200115>
13. Rebuli ME, Rose JJ, Noël A, Croft DP, Benowitz NL, Cohen AH et al. The e-cigarette or vaping product use-associated lung injury epidemic: pathogenesis, management, and future directions: an official american thoracic society workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(1):1-17. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202209-796st>
14. Urrutia-Pereira M, Solé D. Cigarros eletrônicos: esses ilustres desconhecidos. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(3):309-14. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20180038>
15. Pinheiro AC, Borges YJ. Dispositivos eletrônicos para fumar e suas ameaças à saúde: uma revisão de literatura. *Braz J Dev*. 2023;9(1):3839-49. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n1-264>
16. Lopes AJ, Noronha A, Mafort T. Mecanismos de defesa do aparelho respiratório. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2014;9(2):10-6.
17. Corriden R, Moshensky A, Bojanowski C, Meier A, Chien J, Nelson RK et al. E-cigarette use increases susceptibility to bacterial infection by impairment of human neutrophil chemotaxis, phagocytosis and NET formation. *Faseb J*. 2020;34(S1):1. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.07371>
18. Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, Campos M, Dabo AJ, Jundi B et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax*. 2016;71(12):1119-29. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208039>
19. Meehan-Atrash J, Rahman I. Cannabis vaping: existing and emerging modalities, chemistry, and pulmonary toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2021;34(10):2169-79. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00290>
20. Belok SH, Parikh R, Bernardo J, Kathuria H. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury: a review. *Pneumonia*. 2020;12(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00075-2>
21. Blount BC, Karwowski MP, Morel-Espinosa M, Rees J, Sosnoff C, Cowan E et al. Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from patients in an outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury: 10 states, August-October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(45):1040-1. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6845e2>
22. Lee H. Vitamin E acetate as linactant in the pathophysiology of EVALI. *Med Hypoth*. 2020;144:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110182>
23. Matsumoto S, Traber MG, Leonard SW, Choi J, Fang X, Maishan M et al. Aerosolized vitamin E acetate causes oxidative injury in mice and in alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022;322(6):1-13. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00482.2021>
24. Manna VJ, Dwyer S, Pizutelli V, Caradonna SJ. Utilizing primary human airway mucociliary tissue cultures to model ramifications of chronic E-cigarette usage. *Toxicol Vitro*. 2023;94:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2023.105725>
25. Wu D, O'Shea DF. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proc National Acad Sci*. 2020;117(12):6349-55. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920925117>
26. Marrocco A, Singh D, Christiani DC, Demokritou P. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Crit Rev Toxicol*. 2022;52(3):1-33. <https://doi.org/10.1080/10408444.2022.2082918>
27. Attfield KR, Chen W, Cummings KJ, Jacob P, O'Shea DF, Wagner J et al. Potential of ethenone (Ketene) to contribute to electronic cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(8):1187-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0654le>
28. Chaumont M, van de Borne P, Bernard A, Van Muylem A, Deprez G, Ullmo J et al. Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;316(5):L705-19. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00492.2018>



29. Hayeck N, Zoghoghi C, Karam E, Salman R, Karaoghlanian N, Shihadeh A et al. Carrier solvents of electronic nicotine delivery systems alter pulmonary surfactant. *Chem Res Toxicol.* 2021;34(6):1572-7. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00528>
30. Theron AJ, Feldman C, Richards GA, Tintinger GR, Anderson R. Electronic cigarettes: where to from here? *J Thorac Dis.* 2019;11(12):5572-85. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.11.82>
31. Morgan DL, Jokinen MP, Johnson CL, Price HC, Gwinn WM, Bousquet RW et al. Chemical reactivity and respiratory toxicity of the  $\alpha$ -diketone flavoring agents. *Toxicol Pathol.* 2016;44(5):763-83. <https://doi.org/10.1177/0192623316638962>

---

#### Contribuição dos Autores

Travassos CCA, Flister KFT - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.