

Complicações pulmonares e extrapulmonares associadas ao uso de cigarros eletrônicos: uma revisão integrativa

Pulmonary and extrapulmonary complications associated with e-cigarette use: an integrative review

Complicaciones pulmonares y extrapulmonares asociadas con el uso de cigarrillos electrónicos: una revisión integradora

Recebido: 10/10/2022 | Revisado: 07/11/2022 | Aceitado: 10/11/2022 | Publicado: 19/11/2022

Brenda Ellen Meneses Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-5985>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: cbrendaellen@hotmail.com

Carla Milena Ferreira e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0846-8575>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: carlamilenaa21@gmail.com

Maria Eduarda Campos Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2773-279X>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: mariaeduardacbezerra@gmail.com

Luan Kelves Miranda de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-4022>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: luan.souza@iesvap.edu.br

Resumo

Objetivo: investigar as complicações pulmonares e extrapulmonares associadas ao uso de cigarros eletrônicos, considerando seu crescimento observado atualmente. *Metodologia:* realizou-se uma revisão integrativa de literatura, durante os anos de 2021 e 2022, por meio de buscas nas principais plataformas científicas, utilizando os descritores “vaping”, “adverse effects” e “e-cigarette vapor”, escolhidos de acordo com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e combinando-os com o operador booleano “AND”. *Resultados e discussão:* através dos descritores anteriormente citados, foram encontrados 309 artigos, dos quais foram selecionados 18 para a revisão integrativa e constituição da amostra final. Em vista disso, com a análise dos estudos supracitados, evidenciou-se que os cigarros eletrônicos estão relacionados com o surgimento da EVALI (*E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury*), com o aumento da suscetibilidade a infecções, doenças cardiovasculares, efeitos citotóxicos e inflamatórios, além de comprometimento cerebrovascular. *Conclusão:* diante do exposto, concluiu-se que o consumo de cigarro eletrônico possui repercussões sistêmicas, a nível pulmonar e extrapulmonar. O estudo evidenciou as implicações do cigarro eletrônico no sistema cardiovascular, respiratório, neural, genético e imunológico, os quais afetam a saúde e a qualidade de vida do indivíduo de maneira generalizada.

Palavras-chave: Cigarro eletrônico; *Vaping*; Efeitos adversos.

Abstract

Objective: to investigate the pulmonary and extrapulmonary complications associated with the use of electronic cigarettes, considering their currently observed growth. *Methodology:* an integrative literature review was carried out during the years 2021 and 2022, through searches on the main scientific platforms, using the descriptors “vaping”, “adverse effects” and “e-cigarette vapor”, chosen according to with DeCS (Descriptors in Health Sciences) and combining them with the Boolean operator “AND”. *Results and discussion:* through the aforementioned descriptors, 309 articles were found, of which 18 were selected for the integrative review and constitution of the final sample. In view of this, with the analysis of the aforementioned studies, it became evident that electronic cigarettes are related to the emergence of EVALI (*E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury*), with increased susceptibility to infections, cardiovascular diseases, cytotoxic and inflammatory effects, in addition to cerebrovascular impairment. *Conclusion:* given the above, it was concluded that the consumption of electronic cigarettes has systemic repercussions, at the pulmonary and extrapulmonary levels. With this, the study highlighted the implications of electronic cigarettes on the cardiovascular, respiratory, neural, genetic and immune systems, which affect the health and quality of life of the individual in a generalized way.

Keywords: Electronic cigarette; *Vaping*; Adverse effects.

Resumen

Objetivo: investigar las complicaciones pulmonares y extrapulmonares asociadas al uso de cigarrillos electrónicos, considerando su crecimiento actualmente observado. **Metodología:** se realizó una revisión integradora de la literatura durante los años 2021 y 2022, a través de búsquedas en las principales plataformas científicas, utilizando los descriptores “vapeo”, “efectos adversos” y “vapor del cigarrillo electrónico”, elegidos de acuerdo con DeCS (Descriptors en Ciencias de la Salud) y combinándolos con el operador booleano “AND”. **Resultados y discusión:** a través de los descriptores mencionados se encontraron 309 artículos, de los cuales 18 fueron seleccionados para la revisión integradora y constitución de la muestra final. Ante ello, con el análisis de los estudios mencionados, se evidenció que los cigarrillos electrónicos están relacionados con la aparición de EVALI (*E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury*), con mayor susceptibilidad a infecciones, enfermedades cardiovasculares, citotóxicos, y efectos inflamatorios, además del deterioro cerebrovascular. **Conclusión:** dado lo anterior, se concluyó que el consumo de cigarrillos electrónicos tiene repercusiones sistémicas, a nivel pulmonar y extrapulmonar. Con ello, el estudio destacó las implicaciones de los cigarrillos electrónicos sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio, neural, genético e inmunológico, que afectan la salud y la calidad de vida del individuo de forma generalizada.

Palabras clave: Cigarrillo electrónico; *Vaping*; Efectos adversos.

1. Introdução

Os cigarros eletrônicos (CE) são substitutos tecnológicos modernos dos cigarros de combustão de tabaco (CTs) tradicionais. O início de sua comercialização é relatado na literatura entre 2002 e 2007. São aparelhos movidos à bateria, os quais aquecem um líquido geralmente contendo nicotina, gerando um aerossol que é inalado pelo usuário. Sua constituição consiste em propilenoglicol (PG) e glicerol (GLY), predominantemente, em associação com sabores e nicotina. O sistema reproduz a experiência de fumar um cigarro convencional, sem recorrer à combustão. O termo "vaping" é utilizado para diferenciar do processo de fumar um cigarro convencional (Chaumont et al., 2019; Cao et al., 2020).

Os sistemas eletrônicos de liberação de nicotina possuem uma diversidade de modelos, variando quanto à concentração de nicotina, à variedade de aditivos e aromatizantes, ao tipo de bateria e à estética superficial. Os modelos mais recentes detêm cartuchos maiores, bobinas de menor resistência e baterias de maior potência, que elevam a concentração de nicotina consumida (Overbeek, et al., 2020).

Os CE são considerados uma alternativa relativamente menos prejudicial aos CTs, uma vez que nenhuma combustão ocorre e possuem apenas nicotina sem alcatrão de tabaco. Ademais, os CTs concentram mais de 7.000 produtos químicos, como monóxido de carbono (CO), acroleína e compostos pró-oxidantes, além da exposição de fumantes a altos níveis de nicotina. Por isso, recentemente, observa-se certa popularidade crescente desses sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (Chen, et al., 2017).

A estratégia de marketing para os CE é trazê-lo como uma alternativa mais segura e saudável ao cigarro tradicional e um novo auxílio para a cessação do tabagismo. Porém, estudos mostram que, em cartuchos líquidos de CE, permanece a presença de alcaloides específicos do tabaco potencialmente prejudiciais, como anabasina, miosmina e β -nicotirina, além dos malefícios da própria nicotina. Outrossim, metais como chumbo, níquel, manganês, estanho, cromo e arsênico foram encontrados em líquidos e aerossóis de CE (Prochaska, 2018; George et al., 2019).

Embora exista uma crença popular de que são inofensivos, os cigarros eletrônicos estão associados à EVALI (*E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury*), também chamada de VAPI (*vaping-associated lung injury*), uma doença respiratória aguda ou subaguda, a qual pode ser grave e trazer riscos à vida. Sua etiopatogenia ainda não foi totalmente esclarecida, mas seus achados patológicos englobam dano alveolar difuso, como pneumonia frequentemente bronquiocêntrica, e pneumonite fibrinosa aguda (Son et al., 2019; Kalininskiy et al., 2019).

Outrossim, o consumo de CE possui repercussões sistêmicas, uma vez que tem sido associado a efeitos citotóxicos, como estresse oxidativo e danos genéticos, resposta inflamatória, maior suscetibilidade a infecções e remodelação das vias aéreas, com piora de doenças pulmonares prévias, e aumento do risco de carcinogênese (Antoniewicz, et al., 2019; Wills, et al., 2020). Sobretudo, os CE trazem consigo os efeitos deletérios da nicotina, como aumento do risco cardiovascular por meio de

danos ao endotélio, elevação da frequência cardíaca e intensificação da atividade plaquetária e trombogênica (Simonavicius, et al., 2018; Franzen et al., 2020).

As campanhas antitabaco fizeram com que a taxa de tabagistas declinasse, haja vista que são acompanhadas de restrições de saúde pública na embalagem, divulgação, tributação e promoção dos produtos do tabaco. Por exemplo, propagandas de cigarros tradicionais são proibidas em qualquer circunstância, diferentemente do cenário de irregularidade legal em torno dos cigarros eletrônicos, cujo consumo é cada vez mais incentivado por mídias sociais e influenciadores digitais, subvertendo as restrições anteriores (Barreto, 2018).

Portanto, é urgente a necessidade de conscientização da sociedade sobre essa prática, bem como o desenvolvimento de mais estudos acerca de suas consequências. Assim, esse estudo objetiva realizar uma revisão integrativa de literatura, a fim de averiguar a contribuição dos cigarros eletrônicos na ocorrência de efeitos deletérios a nível pulmonar e extrapulmonar, considerando seu papel na resposta inflamatória, no estresse oxidativo e na patogênese da EVALI.

2. Metodologia

Em virtude das evidências observadas na literatura científica, realizou-se, durante os anos de 2021 e 2022, uma revisão integrativa de literatura acerca das implicações sistêmicas causadas pelo uso do cigarro eletrônico. Esse tipo de pesquisa científica possibilita reunir resultados obtidos sobre um tema ou questão, de forma ordenada, sistemática e abrangente, fornecendo informações mais completas (De Souza, et al., 2010; Ercole, et al., 2014).

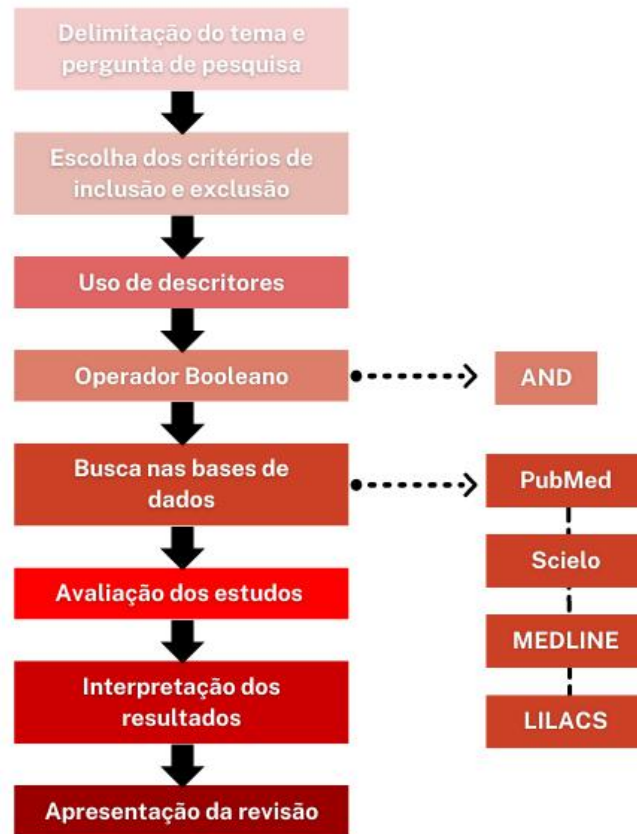
A Revisão Integrativa da Literatura (RIL) é a mais ampla abordagem metodológica, haja vista que envolve a utilização de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão mais significativa do fenômeno analisado. Para sua composição, foram reconhecidas as seguintes etapas: identificação do tema e escolha da hipótese ou questão de pesquisa; construção de critérios para inclusão e exclusão; delimitação das informações a serem obtidas dos estudos selecionados; avaliação desses estudos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão (Ercole, et al., 2014; Teixeira, et al., 2014).

No que diz respeito à busca dos artigos científicos, foram realizadas pesquisas nas plataformas subsequentes: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), utilizando os descritores “vaping”, “adverse effects” e “e-cigarette vapor”, escolhidos de acordo com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e combinando-os com o operador booleano “AND”.

Acerca dos critérios de elegibilidade para a seleção adequada dos artigos, foram adotados tais critérios de inclusão: artigos que abordassem sobre a temática escolhida, disponíveis integralmente, na língua inglesa, portuguesa e espanhola e redigidos nos últimos 5 anos. Foram excluídos artigos de revisão bibliográfica de literatura, relatos de experiência e que não atendiam aos objetivos propostos pelo presente estudo.

Selecionados os artigos, foram analisados seus respectivos resumos, a fim de avaliar se os textos abordavam a temática proposta. Os artigos que não se alinhavam com o objetivo da pesquisa foram descartados. Por fim, os artigos que se ajustavam ao propósito de interesse do presente estudo, foram examinados por meio de sua leitura integral, discussão de seus tópicos, análise integrada, comparação com outros estudos e convergência dos dados encontrados (Figura 1).

Figura 1 - Sequência ilustrativa dos passos realizados para a confecção do referido artigo.

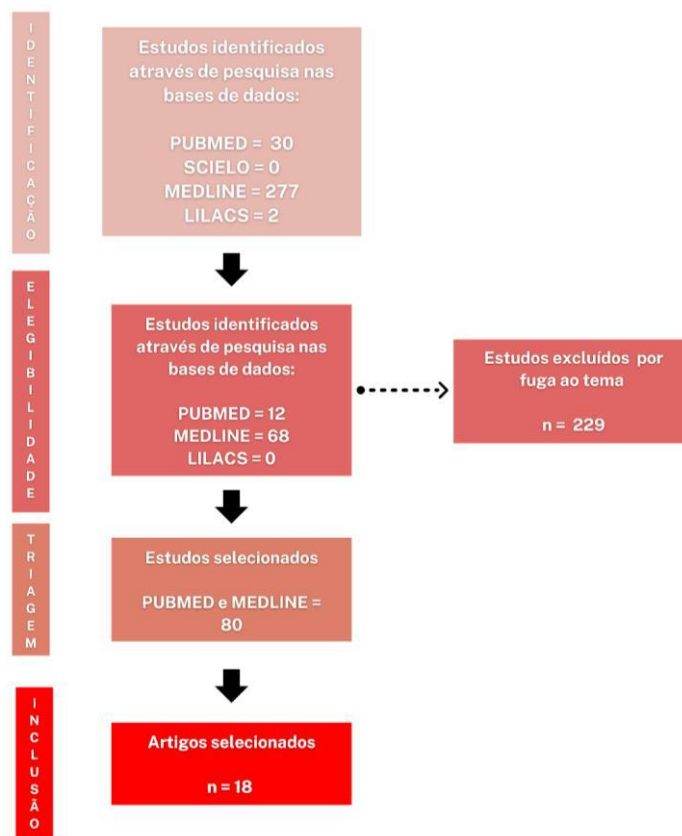


Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

A partir da utilização dos descritores anteriormente citados, foram encontrados 309 artigos provenientes das bases de dados definidas para a busca. Após o processo de seleção e análise dos trabalhos encontrados, foram selecionados 18 artigos para a revisão integrativa (Figura 2). Encontra-se disposto na tabela 1 o resumo dos estudos selecionados, abordando o autor e o ano, o tipo de estudo, a população alvo / tamanho da amostra / tipo de intervenção proposta e os resultados de cada trabalho.

Figura 2 - Desenho esquemático da elaboração da revisão integrativa.



Fonte: Autores.

Tabela 1 - Estudos selecionados para a revisão integrativa.

Autor e ano	Tipo de estudo	População alvo/ tamanho da amostra/ tipo de intervenção proposta	Resultados
Alnajem et al., 2020	Estudo Transversal	O estudo foi realizado com alunos do ensino médio (n = 1.565; com idades entre 16 e 19 anos). Os participantes preencheram um questionário sobre o uso de produtos do tabaco (cigarros eletrônicos e cigarros) e sintomas de asma.	O estudo identificou entre a amostra (n = 1345), o uso atual de cigarros eletrônicos e tabagismo foi relatado por 369 (27,4%) e 358 (26,6%) participantes, respectivamente. Em comparação com os que nunca usaram cigarros eletrônicos e nunca fumaram, os usuários atuais de cigarros eletrônicos sem histórico de tabagismo apresentaram maior prevalência de sibilos e asma.
Antoniewicz, L. et al., 2019	Estudo cruzado, randomizado e duplo-cego	17 indivíduos saudáveis inalaram aerossol de cigarro eletrônico com e sem nicotina em duas ocasiões separadas de forma cruzada duplo-cego. Pressão arterial, frequência cardíaca e rigidez arterial medidas pela velocidade da onda de pulso e análise da onda de pulso foram avaliadas na linha de base e, em seguida, em 0 h, 2 h e 4 h após a exposição. A espirometria dinâmica e a oscilometria de impulso foram medidas após avaliações vasculares nesses pontos de tempo, bem como 6 h após a exposição.	O aerossol de cigarro eletrônico com nicotina causou um aumento significativo na frequência cardíaca e na rigidez arterial. Além disso, a nicotina contendo aerossol do cigarro eletrônico causou um aumento súbito na resistência ao fluxo medido por oscilometria de impulso, indicando obstrução das vias aéreas condutoras. Ambos os aerossóis causaram um aumento na pressão arterial.

Artunduaga et al., 2020	Estudo retrospectivo	Este foi um estudo retrospectivo de crianças que se apresentaram em um hospital pediátrico terciário de dezembro de 2018 a dezembro de 2019. Os pacientes preenchem os critérios do Centers for Disease Control and Prevention para EVALI. Sete pacientes do sexo masculino (50%) e sete pacientes do sexo feminino (50%) (idade média, 16 anos; intervalo, 13-18 anos) foram avaliados. Todos os pacientes foram submetidos a radiografia de tórax e tomografia computadorizada (TC) dentro de 4 dias da apresentação.	Os achados radiográficos de tórax incluíram opacidade em vidro fosco em 14 de 14 (100%) e consolidação em oito de 14 (57%). Os achados da TC incluíram opacidade em vidro fosco em 14 de 14 (100%), consolidação em nove de 14 (64%) e espessamento de septos interlobulares em dois de 14 (14%). Na TC, a preservação subpleural foi observada em 11 de 14 (79%) e um sinal de halo invertido foi visto em cinco de 14 (36%).
Borchert, Dietmar H et al., 2021	Relato de caso	Homem branco de 34 anos de idade, com peso normal, apresentou-se ao departamento de emergência com história de 1 dia de dor nas costas, dispneia, aperto no peito, dor em queimação no peito direito, dor retroesternal e tontura. A radiografia de tórax mostrou um grande pneumotórax à direita e um pequeno derrame pleural à direita. Três anos atrás, ele parou de fumar cigarros e mudou para vaping. A tomografia computadorizada revelou bolhas e o paciente recebeu ressecção pulmonar apical.	Após recuperação sem intercorrências e retirada do dreno torácico, o paciente recebeu alta e foi reavaliado 10 dias depois. A histologia mostrou alveolite leve. O paciente apresentou respiração normal e sem necessidade de analgesia. Retornou ao trabalho 4 semanas após a alta e semanas após a cirurgia.
Bowler et al., 2017	Estudo Observacional	O estudo coletou dados de uso de cigarros eletrônicos de duas grandes coortes de adultos atuais e ex-fumantes com e sem doença pulmonar, através de questionários de quando começaram, com que frequência usavam e se eram aromatizados. O estudo COPDGene inclui 10.294 indivíduos e o SPIROMICS envolveu 2.982 indivíduos.	Constatou-se que o uso de cigarros eletrônicos foi associado a um aumento da prevalência de bronquite crônica e exacerbações de DPOC e algumas evidências de declínio mais rápido da função pulmonar em usuários de cigarros eletrônicos, mesmo após o ajuste para o aumento do tabagismo associado aos cigarros eletrônicos.
Chaumont et al., 2019	Estudo randomizado	Em ordem aleatória, os participantes foram submetidos às seguintes três sessões de exposição, cada uma separada por um mínimo de 1 semana de intervalo: 1) vaping falso, 2) vaping sem nicotina e 3) vaping com nicotina. Um período de observação de 3 h após a exposição aguda.	A vaporização aguda de aerossóis de PG/GLY com e sem nicotina em alta potência e em grandes quantidades induz uma diminuição sustentada da pressão transcutânea de oxigênio e lesão epitelial das vias aéreas em jovens fumantes ocasionais de tabaco. O último efeito parece ser impulsionado principalmente pelo PG/GLY e não pela nicotina. Essas condições intensas de vaping também provocam uma diminuição na pressão de oxigênio em fumantes pesados.
Chen, Todd, Tighe, & Fairclough, 2020	Estudo analítico	Nesse estudo, os efeitos do extrato de vapor de cigarro eletrônico no fenótipo e na função das células dendríticas (CDs) foram investigados criando um modelo de cultura de células in vitro usando CDs derivadas de monócitos humanos. CDs imaturas foram geradas a partir de monócitos de sangue periférico e CDs maduras foram então produzidas por tratamento com lipolissacarídeo (LPS) ou ácido poliinosínico policitidílico por 24 h.	Para CDs maturadas com LPS, o uso do CE a 3% suprimiu levemente a expressão de HLA-DR e CD86, enquanto o uso a 1% de CE aumentou a produção de IL-6. Esses achados indicam que o vapor do cigarro eletrônico afeta moderadamente as células dendríticas humanas.
Chidambaram et al., 2020	Estudo Retrospectivo	Neste estudo, radiografias e TCs de tórax de adolescentes (< 19 anos) com sintomas pulmonares agudos e história de vaping foram revisadas por dois radiologistas em consenso. A apresentação clínica e os dados laboratoriais foram derivados dos prontuários médicos eletrônicos, incluindo testes de função pulmonar. 11 pacientes foram identificados (9 do sexo masculino, média de 16,6 anos)	Nos resultados a apresentação mais comum foi desconforto respiratório subagudo. As características da radiografia de tórax foram notáveis pelo padrão intersticial de opacidades (91%) e anormalidades basilares (82%). As características tomográficas foram notáveis por opacidades em vidro fosco (89%), opacidades intersticiais (78%) e preservação subpleural (67%).
Edmonds, Copeland, Conger, & Richmond, 2020	Relato de caso	Uma mulher de 31 anos apresentou tosse e hemoptise. Os sintomas começaram com tosse produtiva de expectoração amarela 4 semanas antes da apresentação. Ela era uma	A cessação do vaping levou à melhora clínica e à resolução completa da hemoptise. Foi apresentado o vaping como causa de hemorragia alveolar difusa. O grande volume de e-líquido utilizado pode ter

		fumante anterior de um maço por dia até 4 anos antes da apresentação, quando mudou para cigarros eletrônicos de nicotina com sabor. Ela vaporizou 17 ml de 3 mg / ml de e-líquido com sabor de canela de fogo contendo nicotina diariamente.	contribuído para o desenvolvimento de DAH neste caso.
El-Mahdy, M. A. et al., 2021	Estudo observacional / Estudo prognóstico	Estudos longitudinais foram realizados para avaliar alterações na função cardiovascular com duração de exposição a tabagismo e <i>vaping</i> de até 60 semanas. Para <i>vaping</i> , foi usado CE com <i>box-mod</i> , e para tabagismo, cigarros 3R4F. Camundongos machos C57/BL6 foram expostos 2 h/dia, 5 dias/semana a tabagismo, <i>vaping</i> ou controle de ar. O papel dos níveis de nicotina <i>vape</i> foi avaliado usando e-cig-líquidos com 0, 6 ou 24 mg/mL de nicotina.	Após 16 semanas de exposição, foi constatado aumento da constrição à fenilefrina e prejuízos na vasodilatação do endotélio em segmentos aórticos, paralelamente ao início da hipertensão sistêmica, com elevações na resistência vascular sistêmica. Após 32 semanas, o tabagismo e o <i>vaping</i> induziram hipertrofia cardíaca. Todas essas anormalidades aumentaram ainda mais para 60 semanas de exposição, com espessura cardíaca e aórtica elevadas, juntamente com aumento da produção de superóxido nos vasos e tecidos cardíacos dos camundongos.
Ip et al., 2020	Ensaio Clínico	Três grupos foram comparados: Um total de 145 participantes, incluindo 37 fumantes crônicos de tabaco, 43 usuários crônicos de cigarro eletrônico e 65 não usuários foram incluídos nesta análise. Os intervalos de ECG de repouso refletindo a repolarização ventricular foram comparados entre os três grupos.	Nos usuários de cigarros eletrônicos, constatou-se alterações nos índices de ECG de repolarização ventricular após uso agudo de cigarro eletrônico ou inalador de nicotina. Não foram encontradas diferenças nos índices de repolarização ventricular no ECG entre os grupos.
Klawinski et al., 2021	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, de 19 anos, previamente saudável, apresentou, após morder a língua, um quadro que evoluiu para uma grande ulceração do lado esquerdo da língua e adenopatia cervical direita palpável. A tomografia computadorizada revelou lesão invasiva da língua esquerda com extensão para o assoalho da boca e múltiplos linfonodos necróticos bilaterais com disseminação envolvendo a veia jugular interna esquerda. A biópsia revelou carcinoma espinocelular invasivo pouco diferenciado. Os resultados do teste de reação em cadeia da polimerase para HPV foram negativos. A história adicional foi positiva para fumar 0,5 maço de cigarros por dia por 1 ano e 4 anos antes de seu diagnóstico, quando ele começou a vaporizar diariamente usando sistemas de entrega de nicotina e Juul.	Paciente desenvolveu doença metastática e morreu 6 meses após o diagnóstico, devido a um evento cardiorrespiratório agudo.
Kelesidis et al., 2020	Estudo Transversal	Usando citometria de fluxo e sondas fluorescentes, o estresse oxidativo celular foi determinado em subtipos de células imunes em 33 jovens saudáveis: não fumantes (n = 12), vapors CE (n = 12) e fumantes TC (n = 9). Os grupos de estudo tinham características de base semelhantes, incluindo idade, sexo, raça e nível de educação.	Foi encontrado um aumento de dose-resposta em monócitos e linfócitos pró-inflamatórios e estresse oxidativo entre os 3 grupos de estudo: mais baixo em não fumantes, intermediário em vapors de CE e mais alto em fumantes de TC. Esses achados foram mais marcantes em monócitos pró-inflamatórios. Esses achados de aumento no estresse oxidativo nos principais subtipos de células imunes inatas e adaptativas pressagiam o desenvolvimento futuro de aterosclerose prematura em jovens saudáveis que vaporizam cronicamente os cigarros eletrônicos.
Narimani & da Silva, 2020	Estudo de Caso	Neste estudo, o mecanismo detalhado e a cinética da decomposição do acetato de vitamina E foram determinados usando química computacional e técnicas de teoria da taxa de reação estatística aplicadas a um composto modelo de Acetato de Vitamina E.	Os resultados apresentados no estudo levam a propor que o EVALI está associado tanto à contaminação por acetato de vitamina E quanto às altas temperaturas de operação do cigarro eletrônico.
Ramirez et al., 2020	Estudo observacional analítico	Neste estudo, foi usado um sistema passivo de inalação de vapor de cigarro eletrônico, no qual camundongos C57BL/6J (10-12 semanas de idade) foram expostos ao vapor	Constatou-se que a exposição de curto prazo ao cigarro eletrônico <i>JUUL</i> causa hiperativação de plaquetas e encurta a oclusão do trombo, bem como os tempos de hemostasia/sangramento, em relação

		de cigarro eletrônico da marca <i>JUUL</i> . Os camundongos foram expostos a um total de 70 inalações diárias durante 2 semanas; Duração de sopro de 3 segundos e intervalo de sopro de 25 segundos. Os efeitos de <i>JUUL</i> em relação ao ar limpo foram analisados, na função plaquetária de camundongo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	ao ar limpo. Dessa forma, a exposição de curto prazo ao cigarro eletrônico <i>JUUL</i> aumenta o risco de eventos trombóticos, em parte pela modulação da função plaquetária, como agregação e secreção, em camundongos.
Silverman, Siddique, Kumar, Le, & Ng, 2020	Série de casos	Nesse estudo, foram analisados os prontuários de três pacientes com idades entre 18 e 21 anos que eram usuários ativos de cigarros eletrônicos e apresentaram pneumonite em nosso centro médico comunitário entre janeiro e agosto de 2019.	Todos os três pacientes apresentaram opacidades bilaterais nos exames de imagens que incluíam infiltrados na radiografia de tórax e opacidades em vidro fosco na TC de tórax, além de sintomas respiratórios. Um dos sintomas mais graves que levaram à internação foi a hipoxemia, que em alguns casos evoluiu para insuficiência respiratória aguda ou subaguda. A terapia que mais apresentou melhora nesses pacientes foi a corticoterapia.
St. Helen et al., 2019	Estudo cruzado	Realizaram a medição de 10 metabólitos de ácido mercaptúrico de compostos orgânicos voláteis (COVs) em amostras de urina de 24 horas coletadas de 36 usuários duplos de cigarros eletrônicos e cigarros durante dois dias de <i>ad libitum uso</i> de vaping ou cigarro e dois dias de abstenção forçada.	As concentrações de metabólitos de COVs foram maiores durante o tabagismo em comparação com o vaping, exceto para o metabólito dos agentes metilantes. A diferença de vezes nas concentrações ao fumar em relação ao vaping variou de 1,31 (1,06-1,61) (GM, 95% CI) (1,3-butadieno) a 7,09 (5,88-8,54) (acrilonitrila). Metabólitos de acrilamida [diferença de vezes de 1,21 (1,03-1,43)] e benzeno [1,46 (1,13-1,90)] foram maiores durante o vaping em comparação com a abstenção.
Suhling, Welte, & Fuehner, 2020	Série de casos	Neste estudo foram apresentados os casos de três pacientes que foram tratados na Hannover Medical School (MHH) e no Hospital of Braunschweig City entre junho e setembro de 2019. Esses pacientes eram suspeitos de ter EVALI – definido como lesão pulmonar aguda associada ao uso de e-cigarros.	Todos os três pacientes foram hospitalizados por falta de ar aguda. Dois apresentavam insuficiência respiratória parcial e infiltrados pulmonares bilaterais.

Fonte: Autores.

3.1 Cigarros eletrônicos - funcionamento, modelos e composição

Os CE são vaporizadores eletrônicos mantidos por bateria, de forma que sua estrutura é composta por um cartucho com líquido, microprocessador, compartimento de bateria, luz de led na ponta e um atomizador. Este atomizador é ativado quando o usuário inala ou pressiona o botão do dispositivo, fazendo com que a solução do tanque ou do cartucho seja aquecida e gere o aerossol, comumente conhecido como vapor. Logo, todo esse processo simula o ato de fumar um cigarro convencional, mas não ocorre combustão (Hartmann-Boyce, et al., 2018; Silva & Moreira, 2019; Kalininskiy et al., 2019).

O líquido dos cigarros eletrônicos pode conter múltiplos e variados componentes, como o acetato de vitamina E, o qual é um agente causal da EVALI, canabinóides, nicotina, aromatizantes e aditivos, como glicerol e propilenoglicol (Biondi-Zoccai et al., 2019; Medeiros, et al., 2021).

Esses dispositivos são classificados em primeira geração (similares a cigarros), de segunda geração (do tipo caneta ou do tipo tanque), de terceira geração (vaporizadores personalizados) ou de quarta geração (dispositivos *podmod*, ricos em nicotina). Dispositivos de geração avançada comumente têm baterias maiores que geram uma quantidade maior de aerossol e fornecem doses mais elevadas de nicotina (Benowitz & Fraiman, 2017; Barrington-Trimis & Leventhal, 2018).

3.2 EVALI e outros efeitos pulmonares

A EVALI parece ser uma síndrome caracterizada por insuficiência respiratória e intensa resposta inflamatória relacionada ao uso de cigarros eletrônicos. Dessa maneira, apresenta-se como uma forma de lesão pulmonar aguda, com achados patológicos que evidenciam pneumonite fibrinosa aguda, dano alveolar difuso e pneumonia em organização. Séries de

casos demonstraram que pacientes com EVALI evoluíram com lesão pulmonar aguda e infiltrados pulmonares bilaterais nos exames de imagem. Um dos sintomas mais graves que levaram à internação dos pacientes foi a hipoxemia, que em alguns casos evoluiu para insuficiência respiratória aguda ou subaguda. Os indivíduos necessitaram de oxigênio de suporte, intubação orotraqueal e até mesmo ventilação mecânica. De modo semelhante, um estudo retrospectivo que analisou prontuários de jovens acometidos pela EVALI revelou quadro clínico parecido, com desconforto respiratório e achados radiológicos consistentes com pneumonia em organização. Os efeitos na função pulmonar são fluxo de ar levemente reduzido, que melhora com os testes de acompanhamento e capacidade de difusão reduzida que, de forma preocupante, não melhora. Em outro estudo retrospectivo em pacientes com EVALI, foi demonstrado achados radiográficos como “vidro fosco”, consolidação e espessamento de septos interlobulares. Ademais, um relato de caso demonstrou o quadro de uma mulher usuária de CE que apresentou tosse, expectoração amarelada e hemoptise, sendo diagnosticada com hemorragia alveolar difusa, que foi solucionada após a cessação do CE. É importante salientar que os pacientes com EVALI tendem a evoluir com leucocitose, febre e aumento dos níveis de proteína C reativa, VHS e procalcitonina, além de apresentarem testes bacterianos e virais negativos. Além disso, a análise de amostras de lavado broncoalveolar de pacientes com EVALI identificaram o acetato de vitamina E como um tóxico determinante na doença. Além de ser um tóxico por si só, existe o potencial de que a pirólise e vaporização do acetato de vitamina E produz gases tóxicos que podem aumentar as lesões pulmonares (Kalininskiy et al., 2019; Artunduaga et al., 2020; Chidambaram, et. al., 2020; Edmonds, et al., 2020; Silverman, et al., 2020; Striley & Nutley, 2020; Narimani & da Silva, 2020; Suhling, et al., 2020; Medeiros, et al., 2021).

As vias aéreas são estruturas compostas por células epiteliais como os pneumócitos tipo I e tipo II, macrófagos alveolares e células polimorfonucleadas responsáveis pela imunidade inata e homeostase de funções fisiológicas como a fagocitose de partículas inaladas, depuração mucociliar e surfactação pulmonar. Um estudo analítico demonstrou que o vapor do CE causa alteração no fenótipo e na função das células dendríticas, além do aumento na produção de interleucinas. Assim, quando ocorrem lesões pulmonares desencadeadas pelo uso de CE, conseqüentemente haverá o desequilíbrio da homeostase das vias aéreas. Com isso, pode-se ter diminuição da depuração celular, diminuição da resposta inflamatória dos tecidos danificados, desequilíbrio nos mecanismos de reparo celular e redução da função pulmonar, medida pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e pela relação entre o volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada (VEF/CVF). Além disso, há aumento nas mucinas MUC4 e MUC5AC para MUC5B comparado com não fumantes e piroptose celular que ficam elevadas no fluido do lavado broncoalveolar de usuários de cigarro eletrônico (Hooper & Garfield, 2019; Chen, et al., 2020; D’Almeida et al., 2020).

Um relato de caso apresentou um paciente em uso de vaping há 3 anos acometido por pneumotórax e derrame pleural. A histologia das bolhas ressecadas revelou uma bolha subpleural com histopatologia típica de um pneumotórax com ruptura da bolha e pequeno micro-sangramento reabsorvido. O tecido pulmonar circundante foi caracterizado pela perda do parênquima pulmonar e pela destruição dos alvéolos, de modo que houve dilatação permanente dos espaços aéreos. Ademais, encontrou-se tecido pulmonar residual com alveolite macrofagocítica leve, sinais de inflamação leve, crônica e fibrosante, além de hiperdistensão dos ductos alveolares associada à ruptura dos septos alveolares (Borchert, Dietmar H et al., 2021).

Embora os cigarros eletrônicos não possuam o alcatrão em sua composição, há a inclusão de outras substâncias e, como resultado, diferentes mecanismos de lesão pulmonar, bem como foi relatado em um estudo cruzado, o qual mostrou que os cigarros eletrônicos expõem os usuários a níveis mais baixos de compostos orgânicos voláteis tóxicos, mas alguns expõem os usuários a acrilamida, benzeno, e óxido de propileno, e podem representar riscos à saúde de usuários não fumantes. Em vista disso, o usuário pode apresentar acúmulo de lipídeos no pulmão devido aos aditivos ricos em óleo, queimadura térmica ocasionado pelo vapor aquecido na combustão do líquido, pneumonia de hipersensibilidade ou eosinofílica, reações alérgicas ou até mesmo lesão tóxica causadas pelos produtos químicos contidos no vapor. Ademais, o uso de nicotina, aromatizantes e

óleos essenciais que podem ser adicionados na composição do líquido, são capazes de interromper a função microvascular da barreira pulmonar. Dessa forma, a inalação da nicotina pode causar a interrupção dessa barreira, e como consequência, aumentar a contração da actomiosina pela fosforilação de Rho quinase, além de provocar um envenenamento pela exposição excessiva a substância, já que a nicotina é facilmente absorvida pela pele, mucosas, vias aéreas e vias respiratórias (St. Helen et al., 2019; D’Almeida et al., 2020; Xantus, 2020).

Nesse viés, há outras formas de prejudicar a homeostase do fluido respiratório e das trocas gasosas pulmonares. O diacetil (DA; 2-3-butanodiona) e o acetato de vitamina E além de serem encontrados nos alimentos também são encontrados no cigarro eletrônico. Apesar de que, quando ingeridos não causam danos, quando inalados, o diacetil pode diminuir transitoriamente a resistência elétrica transepitelial e causar lesão epitelial. Já o acetato de vitamina E pode interferir na função fisiológica pulmonar ao entrar em contato com fosfolípidos e surfactantes do fluido do revestimento epitelial, além de produzir gás ceteno altamente tóxico, o qual pode levar a lesões pulmonares graves quando inalado para os pulmões. Dessa forma, um estudo randomizado mostrou que a vaporização aguda de aerossóis de PG/GLY com e sem nicotina em alta potência e em grandes quantidades induz uma diminuição sustentada da pressão transcutânea de oxigênio e lesão endotelial, sendo que o último efeito parece ser impulsionado principalmente pelo PG/GLY e não pela nicotina. Ademais, a interação entre PG/GLY e nicotina com o epitélio das vias aéreas pode desenvolver mecanismos de depuração pulmonar, incluindo recrutamento de células inflamatórias, com subsequente inflamação pulmonar (Chaumont et al., 2019; D’Almeida et al., 2020; Elliott, et al., 2020; Ghosh et al., 2020; Striley & Nutley, 2020).

3.3 Efeitos cardiovasculares

A nível cardiovascular, os cigarros eletrônicos podem causar efeitos adversos devido aos seus próprios componentes ou à nicotina, a qual pode estar presente ou não (George et al., 2019). Podem estar presentes contaminantes, tanto coextraídos com nicotina do tabaco ou derivados do dispositivo CE. Contaminantes derivados do tabaco podem incluir nitrosaminas específicas do tabaco, que são carcinogênicas, e alcaloides menores do tabaco, como normicotina, nicotirina, anabasina e anatabina. Os contaminantes do dispositivo podem incluir metais das bobinas de aquecimento, soldas e pavio, como cádmio, cromo, chumbo, níquel, prata, estanho e silicatos. Outrossim, subprodutos do aquecimento de propilenoglicol e glicerina vegetal, principalmente, acetaldeído, formaldeído e acroleína, possuem potencial de toxicidade cardiovascular (Benowitz & Fraiman, 2017).

Estudos em animais demonstraram a acroleína como causa de disfunção endotelial, ativação plaquetária, dislipidemia e inflamação neurogênica. Também é capaz de desestabilizar lesões ateroscleróticas, acelerar a aterogênese e levar à cardiomiopatia dilatada. Um estudo observacional, com camundongos, foi usado um sistema passivo de inalação de vapor, no qual foram expostos ao vapor de CE da marca “*JULL*”. Assim, foram analisados os efeitos em relação ao ar limpo, na função plaquetária de camundongo *in vitro* (agregação plaquetária) e *in vivo* (modelo de trombose de lesão da artéria carótida). Constatou-se que exposição de curto prazo ao CE causa hiperativação de plaquetas e encurta a oclusão do trombo, bem como os tempos de hemostasia/sangramento, em relação ao ar limpo. Assim, o estudo concluiu que a exposição de curto prazo ao CE aumenta o risco de eventos trombóticos por meio da modulação da função plaquetária. Além disso, outras substâncias como acetaldeído e o formaldeído também demonstraram causar efeitos cardiovasculares maléficos em animais, bem como os hidrocarbonetos policíclicos, os quais podem ser encontrados em alguns aerossóis. Ademais, os CEs liberam mediadores inflamatórios, radicais livres reativos e de vida curta e radicais livres estáveis e de vida longa, cuja exposição frequente aumenta o risco de DCV, como síndrome coronariana aguda, especialmente em pacientes com DCV já existente. O estresse oxidativo é demonstrado, por exemplo, pelo aumento dos níveis de peptídeo derivado de NOX2 e 8-iso-prostaglandina F2 α , bem como por uma diminuição significativa dos níveis de vitamina E e da biodisponibilidade de óxido nítrico. Concomitante a

isso, um estudo transversal demonstrou que o aumento de dose-resposta em monócitos e linfócitos pró-inflamatórios foi associado ao uso de CE, predizendo que o uso crônico de CE pode favorecer o desenvolvimento de aterosclerose prematura. (Benowitz & Burbank, 2016; Bhatnagar, 2016; Carnevale et al., 2016; Moheimani et al., 2017; Ahmed, et al., 2018; Kelesidis et al., 2020; Ramirez et al., 2020).

A nicotina, por sua vez, pode ou não estar presente nos CE e possui seus próprios efeitos adversos cardiovasculares, primordialmente simpatomiméticos, mediados por receptores nicotínicos $\alpha 3\beta 4$ colinérgicos (nAChRs $\alpha 3\beta 4$). Ao se ligar aos receptores, ocorre liberação de catecolaminas a nível local (através dos neurônios) e a nível sistêmico (através das glândulas adrenais), o que se reflete em alterações hemodinâmicas, como aumento da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica, da pressão arterial e da vasoconstrição cutânea e coronária, bem como aumento do fluxo sanguíneo coronário e consequente diminuição da reserva do fluxo sanguíneo coronário, além de que há indução de outros efeitos por meio de nAChRs $\alpha 7$ homoméricos, que são encontrados em células inflamatórias, células endoteliais, queratinócitos e macrófagos. Um estudo cruzado realizado com 17 indivíduos que inalaram aerossol de CE com e sem nicotina, demonstrou que o aerossol de cigarro eletrônico com nicotina causou um aumento significativo na frequência cardíaca e na rigidez arterial, sendo que esse aumento na rigidez arterial é um fator de risco independente da pressão arterial para eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além disso, a nicotina contendo aerossol do cigarro eletrônico provocou um aumento súbito na resistência ao fluxo medido por oscilometria de impulso, indicando obstrução das vias aéreas condutoras. Ademais, a nicotina demonstrou provocar fortes efeitos simpaticomiméticos, diminuir o fluxo sanguíneo coronário, prejudicar a função endotelial, aumentar a inflamação e a arteriogênese, bem como causar resistência à insulina. (Antoniewicz, et al., 2019). Nesse sentido, o consumo de nicotina está atrelado à disfunção endotelial, arritmogênese, dislipidemia, remodelação cardíaca e inflamação (Benowitz & Burbank, 2016; Moheimani et al., 2017; Biondi-Zoccai et al., 2019). Assim, em curto prazo, a nicotina tem a capacidade de acelerar o processo aterogênico. Em longo prazo, por outro lado, pode favorecer a ocorrência de eventos cardiovasculares agudos em indivíduos com doença cardiovascular. (George et al., 2019). Ademais, a nicotina provoca um aumento da pressão diastólica, lesando ainda mais o endotélio da artéria coronária (Ahmed, et al., 2018).

O desequilíbrio simpatovagal causado pela nicotina é responsável pelo processo de remodelação miocárdica, incluindo fibrose e hipertrofia, e, conseqüentemente, pelo maior risco de insuficiência cardíaca, devido à estimulação beta adrenérgica. Um ensaio clínico mostrou que ocorrem alterações nos índices de ECG de repolarização ventricular após uso agudo de cigarro eletrônico ou inalador de nicotina, de forma que mesmo na ausência de excitação simpática, a nicotina pode prolongar diretamente a repolarização ventricular, além de inibir diretamente os canais de potássio. Em vista disso, a inibição do canal de potássio prolonga a repolarização ventricular, aumentando potencialmente o risco de arritmias ventriculares e morte súbita. A nível coronário, esse desequilíbrio diminui o fluxo sanguíneo agindo nos receptores $\alpha 1$ -adrenérgicos do músculo liso vascular, por meio da vasoconstrição, mas também o aumenta por meio da elevação do débito cardíaco. Um estudo observacional realizado com camundongos demonstrou que, após 16 semanas de exposição ao CE, foi constatado aumento da constrição vascular e prejuízos na vasodilatação do endotélio em segmentos aórticos, com elevação na resistência vascular. Após 32 semanas, houve indução de hipertrofia cardíaca. Todas essas anormalidades aumentaram ainda mais para 60 semanas de exposição, com espessura cardíaca e aórtica elevados, juntamente com aumento da produção de superóxidos nos vasos e tecidos cardíacos. Assim, o efeito final é, geralmente, um embotamento do aumento da dilatação mediada pelo fluxo esperado pelo débito cardíaco e aumento da demanda de oxigênio do miocárdio. Sobretudo, a liberação de catecolaminas faz com que o risco de morte súbita por taquicardia ventricular fatal e fibrilação seja maior com o consumo de CE, considerando a combinação de isquemia e arritmia (Jensen et al., 2012; Benowitz & Burbank, 2016; Ip et al., 2020; Shao & Fang, 2020, El-Mahdy, M. A. et al., 2021).

Nos usuários de CE, observa-se que há uma absorção mais lenta e, portanto, menores picos de nicotina, o que explica,

em partes, os efeitos cardiovasculares menos graves. Somado a isso, os potenciais tóxicos cardiovasculares variam a depender do modelo, uma vez que os dispositivos diferem quanto ao uso, tensão e potência da bateria, composição e resistência das bobinas. Alta voltagem da bateria e resistência da bobina, por exemplo, geram altas temperaturas que aumentam a exposição ao aldeído, assim como o volume de exposição ao aerossol, o que favorece o desenvolvimento de repercussões cardiovasculares (Benowitz & Fraiman, 2017).

3.4 Efeitos citotóxicos

Existe um efeito citotóxico, por vezes comparável ao dos cigarros tradicionais, nos cigarros eletrônicos, com diminuição da proliferação, da atividade metabólica e da viabilidade celular. Esse fenômeno é decorrente tanto dos componentes básicos do CE quanto dos seus aromatizantes, especialmente os de mentol, canela, baunilha, frutos silvestres ou de fruta. Houve evidências de aumento de citocinas inflamatórias, como interleucina (IL) -6, IL-8 e fator de necrose tumoral α (TNF- α), e de espécies reativas de oxigênio, bem como redução da capacidade de fagocitose. O estresse oxidativo desempenha um papel importante na inflamação e ativação celular e é um dos principais constituintes para a Doença Cardiovascular Aterosclerótica (DAC). Estudos transversais demonstraram aumento da resposta imune e de espécies reativas de oxigênio em usuários de CE, predizendo um maior risco de DAC nesses usuários. Ainda, juntamente aos marcadores de estresse oxidativo, foram encontrados danos às proteínas associadas à formação de membrana, além de ativação aberrante de neutrófilos e taxas de muco, possivelmente relacionados à maior suscetibilidade a infecções e acometimentos respiratórios. Essa maior suscetibilidade é intensificada pela redução da motilidade e da frequência de batimentos ciliares, que ocorre por consequência da exposição ao vapor do CE (Chen, et al., 2019; Kelesidis et al., 2020; Wills, et al., 2020).

Estudos demonstram que a exposição ao aerossol do CE aumenta a morte celular e os danos ao DNA em comparação com as células não expostas. Pesquisas em humanos demonstraram que, de 543 genes disponíveis para estudo, 358 genes foram expressos de modo diferente nos usuários de CEs em comparação aos não usuários. Essas diferenças são consistentes com supressão imunológica. Há indícios, também, de que os CEs desarranjam o funcionamento celular e os mecanismos de reparo do DNA da célula afetada. Isso é demonstrado por infiltrados celulares inflamatórios mais elevados em usuários de CEs. Dessa forma, é notório que o uso desses dispositivos aumenta a suscetibilidade à infecção, por meio de mecanismos como alteração da expressão de genes envolvidos no funcionamento do sistema imunológico. Esses processos estão relacionados à maior suscetibilidade de ocorrência de asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), como constatado em estudos observacionais que demonstraram que o uso de CE foi associado a um aumento da prevalência de bronquite crônica e exacerbações de DPOC e algumas evidências de declínio mais rápido da função pulmonar. Além disso, um estudo transversal certificou que os usuários atuais de cigarros eletrônicos, sem histórico de tabagismo, apresentaram maior prevalência de sibilos e asma. (Lerner et al., 2015; Martin et al., 2016; Bowler et al., 2017; Alnajem et al., 2020; Kaur et al., 2020; Wills, et al., 2020).

Por outro lado, esse desarranjo no funcionamento celular e nos mecanismos de reparo de DNA se associa a um potencial carcinogênico. Tal potencial é sugerido em um relato de caso, no qual um paciente de 19 anos, do sexo masculino, desenvolveu um carcinoma de cavidade oral espinocelular invasivo. Dada a raridade dessa patologia em pacientes com menos de 20 anos de idade e a ausência de infecção pelo papilomavírus humano (HPV), o caso indica que o uso de cigarro eletrônico pode ter um efeito carcinogênico e pode levar ao desenvolvimento de câncer de cavidade oral. Porém, são necessários mais estudos moleculares para elucidar a relação entre aerossóis de cigarro eletrônico e câncer (Klawinski et al., 2021).

3.5 Efeitos neurológicos

Outrossim, é sabido que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese das doenças

neurológicas, especialmente Acidente Vascular Cerebral (AVC). Estudos mostraram que a nicotina, o principal ingrediente do CE, pode causar estresse oxidativo, exacerbação da isquemia cerebral e lesão cerebral secundária. Da mesma forma, a vaporização crônica de CE pode anteceder o comprometimento cerebrovascular e promover condições cerebrais que favorecem o início de um AVC e lesão cerebral pós-isquêmica, além de aumentar o risco de outras doenças como Doença de Alzheimer, esclerose múltipla e demência vascular ao causar o comprometimento da barreira hematoencefálica, por meio de alterações inflamatórias e imunológicas. A barreira hematoencefálica desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase do sistema nervoso e protege o parênquima cerebral de substâncias potencialmente nocivas que possam estar presentes no sangue. Portanto, a interrupção da integridade dessa estrutura pode expor o cérebro temporariamente a componentes potencialmente perigosos, o que pode aumentar o risco de dano cerebral, contribuindo para a patogênese de uma variedade de doenças neurológicas. Além disso, o uso de CE pode facilitar o desenvolvimento de doenças como o Diabetes Mellitus tipo 2, o que pode aumentar o risco de doenças cerebrovasculares. A exposição à vaporização do CE causa, também, a liberação de fatores angiogênicos e inflamatórios, o que favorece o surgimento de complicações cerebrais (Kaisar et al., 2017; Archie & Cucullo, 2020).

4. Conclusão

Diante do exposto, concluiu-se que o consumo de cigarro eletrônico possui repercussões sistêmicas, a nível pulmonar e extrapulmonar. O estudo evidenciou as implicações do cigarro eletrônico no sistema cardiovascular, respiratório, neural, genético e imunológico, os quais afetam a saúde e a qualidade de vida do indivíduo de maneira generalizada.

Referências

- Ahmed, N., Kalininskiy, A., Gandhi, H., & Shin, J. J. (2018). Spontaneous coronary artery dissection in a postpartum e-cigarette smoker. *BMJ Case Reports*, bcr-2018-225194.
- Antoniewicz, L., Brynedal, A., Hedman, L., Lundbäck, M., & Bosson, J. A. (2019). Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovascular Toxicology*, 19(5), 441–450.
- Archie, S. R., & Cucullo, L. (2020). Cerebrovascular and Neurological Dysfunction under the Threat of COVID-19: Is There a Comorbid Role for Smoking and Vaping? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3916.
- Artunduaga, M., Rao, D., Friedman, J., Kwon, J. K., Pfeifer, C. M., Dettori, A., & Lee, E. Y. (2020). Pediatric Chest Radiographic and CT Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI). *Radiology*, 295(2), 430–438.
- Barreto, I. F. (2018). Tabaco: a construção das políticas de controle sobre seu consumo no Brasil. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 25(3), 797–815.
- Barrington-Trimis, J. L., & Leventhal, A. M. (2018). Adolescents' Use of "Pod Mod" E-Cigarettes — Urgent Concerns. *New England Journal of Medicine*, 379(12), 1099–1102.
- Benowitz, N. L., & Burbank, A. D. (2016). Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(6), 515–523.
- Benowitz, N. L., & Fraiman, J. B. (2017). Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nature Reviews Cardiology*, 14(8), 447–456.
- Bhatnagar, A. (2016). E-Cigarettes and Cardiovascular Disease Risk: Evaluation of Evidence, Policy Implications, and Recommendations. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 10(7).
- Biondi-Zoccai, G., Sciarretta, S., Bullen, C., Nocella, C., Violi, F., Loffredo, L., Pignatelli, P., Perri, L., Peruzzi, M., Marullo, A. G. M., De Falco, E., Chimenti, I., Cammisotto, V., Valenti, V., Coluzzi, F., Cavarretta, E., Carrizzo, A., Prati, F., Carnevale, R., & Frati, G. (2019). Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *Journal of the American Heart Association*, 8(6).
- Borchert, D. H., Kelm, H., Morean, M., & Tannapfel, A. (2021). Reporting of pneumothorax in association with vaping devices and electronic cigarettes. *BMJ Case Reports*, 14(12), e247844.
- Bowler, R. P., Hansel, N. N., Jacobson, S., Graham Barr, R., Make, B. J., Han, M. K., Oelsner, E. C., Casaburi, R., Barjaktarevic, I., Cooper, C., Foreman, M., Wise, A. R., DeMeo, D. L., Silverman, E. K., Bailey, W., Harrington, K. F., Woodruff, P. G., & Drummond, M. B. (2017). Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *Journal of General Internal Medicine*, 32(12), 1315–1322.

- Cao, D. J., Aldy, K., Hsu, S., McGetrick, M., Verbeck, G., De Silva, I., & Feng, S. (2020). Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *Journal of Medical Toxicology*, 16(3), 295–310.
- Carnevale, R., Sciarretta, S., Violi, F., Nocella, C., Loffredo, L., Perri, L., Peruzzi, M., Marullo, A. G. M., De Falco, E., Chimenti, I., Valenti, V., Biondi-Zoccai, G., & Frati, G. (2016). Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest*, 150(3), 606–612.
- Chaumont, M., van de Borne, P., Bernard, A., Van Muylem, A., Deprez, G., Ullmo, J., Starczewska, E., Briki, R., de Hemptinne, Q., Zaher, W., & Debbas, N. (2019). Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 316(5), L705–L719.
- Chen, I-Ling., Todd, I., Tighe, P. J., & Fairclough, L. C. (2020). Electronic cigarette vapour moderately stimulates pro-inflammatory signalling pathways and interleukin-6 production by human monocyte-derived dendritic cells. *Archives of Toxicology*, 94(6), 2097–2112
- Chen, I., Todd, I., & Fairclough, L. C. (2019). Immunological and pathological effects of electronic cigarettes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125(3), 237–252.
- Chen, J., Bullen, C., & Dirks, K. (2017). A Comparative Health Risk Assessment of Electronic Cigarettes and Conventional Cigarettes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(4), 382.
- Chidambaram, A. G., Dennis, R. A., Biko, D. M., Hook, M., Allen, J., & Rapp, J. B. (2020). Clinical and radiological characteristics of e-cigarette or vaping product use associated lung injury. *Emergency Radiology*, 27(5), 495–501.
- D’Almeida, P. C. V., Silveira, M. B., Poiano, R., Américo, B., Padula, A. L., & Santos-Junior, N. G. (2020). Lesões Pulmonares Associadas ao Uso do Cigarro Eletrônico. *Blucher Medical Proceedings*, 6(4), 92–120.
- De Souza, M. T., Da Silva, M. D., & De Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? 8(1), 102–108.
- Edmonds, P. J., Copeland, C., Conger, A., & Richmond, B. W. (2020). Vaping-induced diffuse alveolar hemorrhage. *Respiratory Medicine Case Reports*, 29, 100996.
- El-Mahdy, M. A., Mahgoup, Elsayed M, Ewees, M. G., Eid, M. S., Abdelghany, Tamer M, & Zweier, J. L. (2021). Long-term electronic cigarette exposure induces cardiovascular dysfunction similar to tobacco cigarettes: role of nicotine and exposure duration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, H2112–H2129.
- Elliott, E. M., Weintraub, A. Y., Francis, C. R., & Lindell, R. B. (2020). E-cigarette and Vaping-associated Lung Injury: What’s Lurking Inside!. *Anesthesiology*, 133(2), 427–428.
- Ercole, F. F., Melo, L. S. de, & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Integrative review versus systematic review. *Reme: Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1).
- Franzen, K. F., Belkin, S., Goldmann, T., Reppel, M., Watz, H., Mortensen, K., & Droemann, D. (2020). The impact of heated tobacco products on arterial stiffness. *Vascular Medicine*, 25(6), 572–574.
- George, J., Hussain, M., Vadiveloo, T., Ireland, S., Hopkinson, P., Struthers, A. D., Donnan, P. T., Khan, F., & Lang, C. C. (2019). Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(25), 3112–3120.
- Ghosh, B., Reyes-Caballero, H., Akgün-Ölmez, S. G., Nishida, K., Chandrala, L., Smirnova, L., Biswal, S., & Sidhaye, V. K. (2020). Effect of sub-chronic exposure to cigarette smoke, electronic cigarette and waterpipe on human lung epithelial barrier function. *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1).
- Hartmann-Boyce, J., Begh, R., & Aveyard, P. (2018). Electronic cigarettes for smoking cessation. *BMJ*, j5543.
- Hooper, R. W., & Garfield, J. L. (2019). An Emerging Crisis: Vaping-Associated Pulmonary Injury. *Annals of Internal Medicine*, 172(1), 57.
- Ip, M., Diamantakos, E., Haptonstall, K., Choroombi, Y., Moheimani, R. S., Nguyen, K. H., Tran, E., Gornbein, J., & Middlekauff, H. R. (2020). Tobacco and electronic cigarettes adversely impact ECG indexes of ventricular repolarization: implication for sudden death risk. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 318(5), H1176–H1184.
- Jensen, K., Nizamutdinov, D., Guerrier, M., Afroze, S., Dostal, D., & Glaser, S. (2012). General mechanisms of nicotine-induced fibrogenesis. *The FASEB Journal*, 26(12), 4778–4787.
- Kaisar, M. A., Villalba, H., Prasad, S., Liles, T., Sifat, A. E., Sajja, R. K., Abbruscato, T. J., & Cucullo, L. (2017). Offsetting the impact of smoking and e-cigarette vaping on the cerebrovascular system and stroke injury: Is Metformin a viable countermeasure? *Redox Biology*, 13, 353–362.
- Kalininskiy, A., Bach, C. T., Nacca, N. E., Ginsberg, G., Marraffa, J., Navarette, K. A., McGraw M. D., & Croft, D. P. (2019). E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(12).
- Klawinski, D., Hanna, I., Breslin, N. K., Katzenstein, H. M., & Indelicato, D. J. (2021). Vaping the Venom: Oral Cavity Cancer in a Young Adult With Extensive Electronic Cigarette Use. *Pediatrics*, 147(5).
- Kaur, G., Singh, K., Maremanda, K. P., Li, D., Chand, H. S., & Rahman, I. (2020). Differential plasma exosomal long non-coding RNAs expression profiles and their emerging role in E-cigarette users, cigarette, waterpipe, and dual smokers. *PLOS ONE*, 15(12), e0243065.
- Kelesidis, T., Tran, E., Arastoo, S., Lakhani, K., Heymans, R., Gornbein, J., & Middlekauff, H. R. (2020). Elevated Cellular Oxidative Stress in Circulating Immune Cells in Otherwise Healthy Young People Who Use Electronic Cigarettes in a Cross-Sectional Single-Center Study: Implications for Future Cardiovascular Risk. *Journal of the American Heart Association*, 9(18).
- Lerner, C. A., Sundar, I. K., Yao, H., Gerloff, J., Ossip, D. J., McIntosh, S., Robinson, R., & Rahman, I. (2015). Vapors Produced by Electronic Cigarettes and E-Juices with Flavorings Induce Toxicity, Oxidative Stress, and Inflammatory Response in Lung Epithelial Cells and in Mouse Lung. *PLOS ONE*, 10(2), e0116732.

- Martin, E. M., Clapp, P. W., Rebuli, M. E., Pawlak, E. A., Glista-Baker, E., Benowitz, N. L., Fry, R. C., Jaspers, I. (2016). E-cigarette use results in suppression of immune and inflammatory-response genes in nasal epithelial cells similar to cigarette smoke. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 311(1), L135–L144.
- Medeiros, A. K., Da Costa, F. M., Cezeroli, M. T., Chaves, H. L., & Torres, U. S. Differential diagnosis between lung injury associated with electronic cigarette use and COVID-19 pneumonia. *J Bras Pneumol*, 47(3), e20210058, 2021.
- Moheimani, R. S., Bhetraratana, M., Yin, F., Peters, K. M., Gornbein, J., Araujo, J. A., & Middlekauff, H. R. (2017). Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users. *JAMA Cardiology*, 2(3), 278.
- Narimani, M., & da Silva, G. (2020). Does “Dry Hit” vaping of vitamin E acetate contribute to EVALI? Simulating toxic ketene formation during e-cigarette use. *PLOS ONE*, 15(9), e0238140.
- Overbeek, D. L., Kass, A. P., Chiel, L. E., Boyer, E. W., & Casey, A. M. H. (2020). A review of toxic effects of electronic cigarettes/vaping in adolescents and young adults. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(6), 531–538.
- Prochaska, J. J. (2018). The public health consequences of e-cigarettes: a review by the National Academies of Sciences. A call for more research, a need for regulatory action. *Addiction*, 114(4), 587–589.
- Ramirez, J. E. M., Karim, Z. A., Alarabi, A. B., Hernandez, K. R., Taleb, Z. B., Rivera, J. O., & Alshbool, F. Z. (2020). The JUUL E-Cigarette Elevates the Risk of Thrombosis and Potentiates Platelet Activation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 25(6), 578–586.
- Shao, X. M., & Fang, Z. T. (2020). Severe Acute Toxicity of Inhaled Nicotine and e-Cigarettes. *Chest*, 157(3), 506–508.
- Suhling, H., Welte, T., & Fuehner, T. (2020). Three Patients With Acute Pulmonary Damage Following the Use of E-Cigarettes. *Deutsches Ärzteblatt International*.
- Silva, A. L. O. da, & Moreira, J. C. (2019). A proibição dos cigarros eletrônicos no Brasil: sucesso ou fracasso? *Ciência & Saúde Coletiva*, 24(8), 3013–3024.
- Silverman, A. L., Siddique, H., Kumar, V., Le, T.-H., & Ng, J. (2020). Vaping induced pneumonitis: a small community hospital’s case series and analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1).
- Simonavicius, E., McNeill, A., Shahab, L., & Brose, L. S. (2018). Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tobacco Control*, 28(5), 582–594.
- Son, Y., Mainelis, G., Delnevo, C., Wackowski, O. A., Schwander, S., & Meng, Q. (2019). Investigating E-Cigarette Particle Emissions and Human Airway Depositions under Various E-Cigarette-Use Conditions. *Chemical Research in Toxicology*, 33(2), 343–352.
- St. Helen, G., Liakoni, E., Nardone, N., Addo, N., Jacob, P., & Benowitz, N. L. (2019). Comparison of Systemic Exposure to Toxic and/or Carcinogenic Volatile Organic Compounds (VOC) during Vaping, Smoking, and Abstinence. *Cancer Prevention Research*, 13(2), 153–162.
- Striley, C. W., & Nutley, S. K. (2020). World vaping update. *Current Opinion in Psychiatry*, 33(4), 360–368.
- Teixeira, E., Medeiros, H. P., Nascimento, M. H. M., Silva, B. A. C. e, & Rodrigues, C. (2014). Integrative literature review step-by-step & convergences with other methods of review / Revisão Integrativa da Literatura passo-a-passo & convergências com outros métodos de revisão. *Revista de Enfermagem Da UFPI*, 2(5), 3.
- Wills, T. A., Soneji, S. S., Choi, K., Jaspers, I., & Tam, E. K. (2020). E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. *European Respiratory Journal*, 57(1), 1901815.
- Xantus, G. Z. (2019). Vaping-associated lung injury—VALI facts, assumptions and opportunities: review of the present situation. *Postgraduate Medical Journal*, 96(1132), 61–63.