



**CURSO DE MEDICINA**

**JÚLIA CERQUEIRA LEAL NEVES**

**PADRÃO CLÍNICO RESPIRATÓRIO RELACIONADO AO USO DE  
DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS DE LIBERAÇÃO DE NICOTINA EM  
ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador – Bahia.**

**2023**

**JÚLIA CERQUEIRA LEAL NEVES**

**PADRÃO CLÍNICO RESPIRATÓRIO RELACIONADO AO USO DE  
DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS DE LIBERAÇÃO DE NICOTINA EM  
ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto de TCC apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Marília Niedermayer Fagundes

Salvador – Bahia

2023

Dedico este trabalho à minha avó Katia, *in memoriam*, por me ensinar tanto sobre amar ao próximo. Que esse ensinamento guie sempre a minha Medicina.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro e principalmente à **Deus**, pois minha fé em seus planos me fez seguir em frente e ultrapassar os desafios inerentes à essa trajetória.

Agradeço também à minha mãe, **Claudia**, que nunca mediu esforços para me ver feliz, me apoiou em todos os momentos e é responsável por tudo que sou hoje. A meu pai, **Júlio**, por sempre me incentivar na busca incessante pelo conhecimento e por me inspirar na minha escolha pela medicina. Ao meu irmão **Davi** e a meu tio **Wilson**, obrigada por serem leveza na minha vida e acreditarem em mim desde o princípio. À minha madrinha, **Larissa**, por ser acalento e segurança mesmo de longe. À minha irmã **Tayana** e minha tia **Maria Ester** por se fazerem presentes e me apoiarem nos momentos em que mais precisei. Ao meu avô, **Deraldo**, por demonstrar seu amor e cuidado através de suas inúmeras ações para me ver feliz. E à minha avó **Katia** e bisavó **Alayde**, *in memoriam*, por terem feito parte da construção dos meus ideais e valores, e me guiarem hoje a partir do plano espiritual.

Agradeço especialmente ao meu namorado, **Pedro**, que foi essencial para a elaboração desse projeto e me inspira todos os dias. Sou imensamente grata pelo seu amor e apoio incondicional em todas as esferas da minha vida.

Agradeço à minha psicóloga, **Talita**, pela dedicação em me ajudar nesse processo de descobertas e desafios. À minhas amigas de infância **Luiza**, **Júlia**, **Giulia**, **Yasmin**, **Maria Luiza** e **Amanda**, obrigada por desde sempre fazerem parte do meu crescimento pessoal e acreditarem em mim, vocês são indispensáveis. Toda a minha gratidão também à minhas amigas e companheiras de jornada **Lara**, **Mariana** e **Ágatha** e a meu amigo **Leonardo** por partilharem as angústias e momentos felizes nessa trajetória.

Por fim, gostaria de agradecer à **Prof.<sup>a</sup> Mary Gomes** e à minha orientadora **Prof.<sup>a</sup> Marília Niedermayer** por toda disponibilidade e dedicação às minhas dúvidas e anseios, vocês foram essenciais para que esse projeto fosse executado com excelência.

*“Quem elegeu a busca não pode recusar a travessia”*

**Guimarães Rosa**

## RESUMO

**Introdução:** Cigarros eletrônicos ou vaporizadores fazem parte de um diverso grupo de dispositivos eletrônicos de inalação de nicotina. Apesar de terem sido inicialmente introduzidos ao mercado como uma ferramenta para ajudar os fumantes no processo de interrupção do fumo do cigarro tradicional, esses dispositivos ganharam popularidade principalmente entre os jovens e adultos jovens, levando a um aumento significativo do vício em nicotina dentro desse grupo na última década. Entre os diversos danos à saúde causados pelo uso de cigarros eletrônicos e vaporizadores, destacam-se as manifestações respiratórias, por estarem diretamente ligadas ao mecanismo de ação dos dispositivos. **Objetivo:** Descrever padrões clínicos e sintomatológicos relacionados ao aparelho respiratório de adolescentes e adultos jovens que fazem uso de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura, guiada pelo protocolo PRISMA. Foi realizada uma busca de dados nas plataformas PUBMED/MEDLINE, SciELO, Clinical Trials e Embase, por meio da elaboração de uma estratégia de pesquisa com os descritores booleanos condizentes com o tema em questão. Os estudos foram avaliados por dois revisores independentes. Foram incluídos estudos observacionais publicados de 2018 até outubro de 2022, que analisaram o padrão clínico respiratório de indivíduos jovens e adultos jovens (entre 12-25 anos) relacionado ao uso de Dispositivos Eletrônicos de Liberação de Nicotina (ENDS), nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os artigos que possuíam uma temática discordante da proposta nesse trabalho, revisões sistemáticas, relatos de caso e séries de caso. A análise da qualidade dos artigos foi feita através do Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Analytical Cross Sectional Studies e Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Cohort Studies. **Resultados:** Oito estudos foram selecionados e somaram uma amostra de 49.054 participantes, com a média simples de idade de 20,8 anos. Ademais, o sexo feminino ocupa 52% da amostra. Os desfechos mais explorados foram a presença de sibilos, tosse e dispneia. Os sintomas respiratórios mais associados com o uso dos dispositivos eletrônicos para fumar foram sibilância e tosse. **Conclusão:** Os estudos analisados mostraram que o uso dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina está associado a sintomas respiratórios, principalmente a sibilância e tosse. É importante frisar os danos à saúde desses dispositivos para embasar a elaboração de políticas públicas voltadas para a prevenção de doenças e promoção da saúde para os consumidores destes cigarros.

**Palavras-chaves:** Sintomas respiratórios. Cigarro eletrônico. Vaporizadores. Adolescentes. Adultos jovens.

## ABSTRACT

**Introduction:** Electronic cigarettes and vaporizers are part of a diverse group of electronic nicotine delivery systems. These devices have gained popularity mainly among youth and young adults. Although they were initially introduced to the market as a tool to assist smokers in the process of quitting traditional cigarette smoking, some studies have shown a significant increase in nicotine addiction within this age group over the last decade. Respiratory manifestations are among the various deleterious effects caused by the use of these electronic smoking devices due to their mechanism of action. **Objective:** To describe clinical and symptomatological patterns related to the respiratory tract in adolescents and young adults in use of electronic nicotine delivery systems. **Methods:** The present study is a systematic review of the literature, guided by the PRISMA protocol. A search for data on the PUBMED/MEDLINE, SciELO, Clinical Trials and Embase platforms was performed, by developing a search formula with the Boolean descriptors consistent with the topic in question. The studies were evaluated by two independent reviewers. Observational studies published from 2018 until October 2022, which analyzed the clinical patterns of respiratory health of young individuals and young adults (aged 12-25 years) related to the use of Electronic Nicotine Delivery System (ENDS), written in English or Portuguese were included. Articles that had a theme discordant with what was proposed in this work, systematic reviews, case reports, and case series were excluded. The analysis of the quality of the articles was done using the Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Analytical Cross Sectional Studies and the Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Cohort Studies. **Results:** Eight studies were selected and added up to a sample of 49,054 participants, mean age of 20.8 years. Of them, 52% were female. The most frequently explored outcomes were wheeze, cough, and dyspnea. The respiratory symptoms that were more associated with the use of the electronic smoking devices were wheeze and cough. **Conclusion:** The studies showed that the use of electronic nicotine delivery systems are associated with respiratory symptoms. It is important to bring attention to the deleterious effects of these devices to develop public policies aiming disease prevention and health promotion for young consumers.

**Keywords:** Respiratory symptoms. Electronic nicotine delivery systems. Adolescents. Young adults.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Estrutura de um cigarro eletrônico <sup>14</sup> .....	15
<b>Figura 2</b> - Fluxograma de seleção dos estudos. Setembro, 2022. Salvador, BA.....	21

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Lista de verificação de avaliação crítica da Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos transversais analíticos. Setembro, 2022. Salvador, BA.....	22
<b>Quadro 2</b> - Lista de verificação de avaliação crítica da Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos de corte. Setembro, 2022. Salvador, BA. ....	23
<b>Quadro 3</b> - Características gerais dos estudos. Setembro, 2022. Salvador, BA.....	25
<b>Quadro 4</b> – Sintomas respiratórios. Setembro, 2022. Salvador, BA.....	29
<b>Quadro 5</b> – Relação da frequência de uso de ENDS com sexo e idade. Setembro, 2022. Salvador, BA. ....	33
<b>Quadro 6</b> – Uso associado de ENDS e cigarro tradicional. Setembro, 2022. Salvador, BA. .	35
<b>Quadro 7</b> – Conclusões. Setembro, 2022. Salvador, BA. ....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANVISA</b>	Agência nacional de vigilância sanitária
<b>AOR</b>	Adjusted Odds Ratio
<b>CDC</b>	Centers for disease control and prevention
<b>DAD</b>	Dano alveolar difuso
<b>DEF</b>	Dispositivos eletrônicos para fumar
<b>ECMO</b>	Extracorporeal membrane oxygenation
<b>ENDS</b>	Electronic nicotine delivery system
<b>Et. al.</b>	E outros
<b>EVALI</b>	E-cigarette or vaping product use associated lung disease
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>JBI</b>	Joana Briggs Institute
<b>NHIS</b>	National Health Interview Survey
<b>OMS</b>	Organização mundial da saúde
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PATH</b>	Population Assessment of Tobacco and Health
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
<b>SRA</b>	Síndrome respiratória aguda
<b>THC</b>	Tetra-hidrocarbinol
<b>VEF</b>	Volume expiratório forçado

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
2.1. Objetivo geral .....	13
2.1. Objetivos específicos .....	13
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>4. MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
4.1. Desenho de estudo: .....	19
4.2. Critérios de elegibilidade: .....	19
4.3. Fontes para coleta de dados.....	19
4.4. Seleção dos estudos .....	19
4.5. Processo de extração dos dados.....	19
4.6. Avaliação dos riscos de viés .....	20
4.7. Medidas de efeito .....	20
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
5.1. Identificação e seleção dos estudos.....	21
5.2. Análise da qualidade metodológica dos artigos .....	22
5.3. Características gerais dos estudos analisados.....	23
5.4. Sintomas respiratórios apresentados.....	28
5.5. Padrão de uso dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina .....	32
5.6. Uso associado de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina e cigarro tradicional.....	34
5.7. Conclusões dos artigos revisados .....	35
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>41</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Cigarros eletrônicos ou vaporizadores fazem parte de um diverso grupo de dispositivos eletrônicos de inalação de nicotina e são caracterizados por produzirem um aerossol que será inalado pelo usuário, podendo conter ou não nicotina, cannabis e/ou outros componentes, sendo disponíveis em grande variedade de formatos e também sabores<sup>1</sup>. Apesar de terem sido inicialmente introduzidos ao mercado como uma ferramenta para ajudar os fumantes no processo de interrupção do fumo, esses dispositivos vêm ganhando popularidade principalmente entre os adolescentes e adultos jovens, devido a sua diversidade de formas, sabores e fácil acesso<sup>2</sup>, levando a um aumento significativo do vício em nicotina dentro desse grupo na última década, o que na prática constituiu-se um paradoxo<sup>3</sup>.

Entre os diversos danos à saúde causados pelo uso de cigarros eletrônicos e vaporizadores, destacam-se as lesões ao aparelho respiratório, por estarem diretamente ligadas ao mecanismo de ação dos dispositivos. Sintomas respiratórios frequentes podem ser dificuldade respiratória, tosse e dor pleurítica<sup>4</sup>. Em 2019, o aumento de casos nos Estados Unidos de lesão pulmonar aguda em indivíduos usuários de cigarros eletrônicos indicou o surgimento de uma nova doença pulmonar: “E-cigarette or vaping product use associated lung disease” (EVALI), que por ter sido descoberta recentemente ainda não foi suficientemente explorada e se apresenta como uma lacuna na literatura<sup>5</sup>.

Em 2009, o Brasil se tornou um dos pioneiros países a proibir a comercialização, importação e propaganda de Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF's), decisão tomada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e apoiada pela Associação Médica Brasileira, pautando-se na ausência de evidências científicas sobre a segurança do produto e sobre a alegada eficácia no processo de cessação do fumo<sup>6,7</sup>. Mesmo com a proibição ainda vigente, a comercialização clandestina e propaganda nas mídias digitais é uma realidade crescente e preocupante no cenário brasileiro atual<sup>7</sup>. Ademais, são escassos os estudos sobre a prevalência do uso dos DEF's no Brasil<sup>8</sup>, o que dificulta o direcionamento de políticas públicas e medidas para melhorar a saúde dos usuários.

Além das consequências respiratórias, os impactos neurológicos também estão associados ao uso crônico dos cigarros eletrônicos e vaporizadores. Principalmente em adolescentes, que ainda possuem o sistema nervoso central em desenvolvimento, pode haver danos ao córtex pré-

frontal: área responsável pela cognição, emoção e tomada de decisões <sup>9</sup>. Ademais, a nicotina, quando presente nesses dispositivos, pode potencializar o vício e ocasionar outras mudanças comportamentais <sup>10</sup>.

Devido ao design atrativo e outras particularidades, os vaporizadores e cigarros eletrônicos são vistos popularmente como inofensivos, mas apesar de não possuírem as mesmas substâncias tóxicas presentes no cigarro comum, são compostos de uma variedade de químicos também extremamente danosos <sup>9</sup>. Em suma, o uso desses dispositivos é frequentemente visto como uma forma segura de usar a nicotina, mas ainda há uma lacuna na literatura quanto a seus danos à saúde<sup>5</sup>. Portanto, considerando as contradições entre os propósitos anunciados pelos dispositivos e as consequências de seu uso, seria necessário ampliar as evidências sobre os padrões clínicos e fisiopatológicos das manifestações respiratórias associadas ao uso de cigarros eletrônicos e vaporizadores, visando a elaboração de políticas públicas voltadas para a prevenção de doenças e promoção da saúde para os consumidores destes cigarros. Com esse entendimento é que foi idealizado a realização desta pesquisa.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Descrever padrões clínicos e sintomatológicos relacionados ao aparelho respiratório de adolescentes e adultos jovens que fazem uso de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever o padrão de uso dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina em relação ao sexo e idade dos indivíduos.
- Verificar a prevalência do uso associado de cigarro tradicional com o cigarro eletrônico.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1. História dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina**

Apesar do uso de tabaco datar de muito antes, o tabagismo em si teve seu marco inicial no século XIX <sup>11</sup>, com a invenção da Bonsack Machine, uma máquina de fabricar cigarros <sup>12</sup>. Na década de 1950, a indústria fumageira foi impulsionada pelas Grandes Guerras <sup>11</sup>, maior circulação de mercadorias e grande simbolismo carregado pelos cigarros, que se tornou muito presente no cinema Hollywoodiano e na publicidade, propagando o hábito de fumar como significado do sucesso e rebeldia, disseminando o costume tabagista <sup>13</sup>. Embora existam registros antigos de estudos sobre os malefícios do tabaco ainda no ano de 1761, a relação consistente do cigarro com o câncer de pulmão foi descoberta no início da década de 1950, marco que começou a mudar a visão pública sobre esse produto, motivando a movimentação da indústria e do governo <sup>12</sup>. Desde então, com o avanço da ciência, o tabagismo comprovou-se causador direto de mais de 50 doenças, e passou a ser considerado o maior responsável pelas mortes evitáveis em todo mundo <sup>13</sup>.

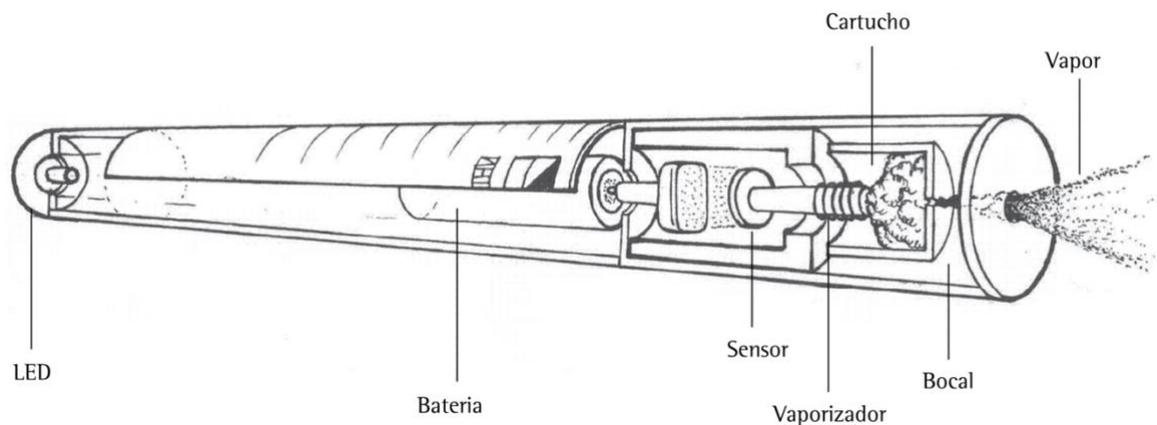
A partir da década de 60, as evidências dos graves riscos à saúde causadas pelo tabagismo surgiam exponencialmente, o que, em 1970, fez a Organização Mundial da Saúde (OMS) abordar tal tópico na Assembleia Mundial da Saúde, conseguindo o apoio de líderes mundiais na instauração de políticas globais de restrição ao tabagismo <sup>13</sup>. Assim, a indústria fumageira precisou se reinventar, buscando criar um “cigarro mais seguro” para manter os lucros nesse ramo, introduzindo novos dispositivos ao mercado: cigarros com filtro, tabaco oral, chicletes com nicotina e entre muitos outros, sem grande adesão <sup>12</sup>. Já em 2003, o farmacêutico chinês Hon Lik criou um novo produto: o Dispositivo Eletrônico de Entrega de Nicotina – traduzido do inglês Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) – também chamado de Dispositivo Eletrônico para Fumar (DEF), inicialmente desenvolvido como uma ferramenta para estimular a cessação do fumo do cigarro regular <sup>14</sup>. Em 2007 foi introduzido nos Estados Unidos <sup>7</sup>, e desde então vem ganhando enorme popularidade em diversos países, sendo que em 2014 já existiam mais de 2500 marcas de cigarros eletrônicos comercializadas em todo mundo <sup>14</sup>.

#### **3.2. Conteúdo e mecanismo de ação desses dispositivos**

Os Dispositivos Eletrônicos de Entrega de Nicotina representam um grupo de produtos diversos, a exemplo dos cigarros eletrônicos e dos vaporizadores, sendo que uma das gerações mais recentes é chamada de “*pod*”, dispositivos pequenos e similares a pen-drives USB. Apesar

de possuírem particularidades dentro desse grupo, os ENDS têm a mesma estrutura base: uma bateria, um atomizador contendo o líquido, a câmara vaporizadora e a porção para posicionar a boca <sup>1</sup>. O uso do dispositivo se dá por um sensor que detecta quando a pessoa o aspira, aquecendo o líquido que será evaporado <sup>14</sup>. Tal substância presente no reservatório desses dispositivos é composta comumente por 3 ingredientes: psicoestimulantes – mais frequentemente a nicotina e/ou THC – solventes/ diluentes – como propilenoglicol e glicerol – e compostos aromatizantes, estes últimos disponíveis em mais de 7000 opções <sup>15</sup>. Ademais, alguns estudos observaram a presença do acetato de vitamina E como um diluente e de outros componentes tóxicos, tais como carbonilas, tolueno, benzeno acroleína e óxido de propileno, além de metais pesados como manganês e zinco <sup>16</sup>. Ainda sob essa perspectiva, é visto que muitos fabricantes dos ENDS não revelam a verdadeira composição dos líquidos usados <sup>7,17</sup>.

**Figura 1** - Estrutura de um cigarro eletrônico<sup>14</sup>



Alguns estudos defendem os ENDS como uma forma de redução de danos para os fumantes de cigarros comuns, pois substituem a nicotina e mimetizam o ato de fumar, servindo como uma ferramenta útil para a cessação do fumo do cigarro convencional, além de produzirem vapor ao invés de fumaça, representando um ponto menos prejudicial <sup>18</sup>. Um ensaio clínico randomizado comparando o cigarro eletrônico e a terapia de reposição de nicotina na abstinência do tabagismo foi publicado em 2019 no *New England Journal of Medicine*, mostrando que o cigarro eletrônico foi mais efetivo para este propósito <sup>19</sup>. Entretanto, em 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou que as evidências científicas do papel dos cigarros eletrônicos na cessação do fumo ainda são insuficientes <sup>20</sup>. Ademais, alguns autores defendem que os cigarros

eletrônicos estão contribuindo para a renormalização do ato de fumar, sendo um empecilho para as políticas públicas que visam há tantos anos dirimir esse vício <sup>17</sup>.

A nicotina é uma substância já conhecida com efeitos no sistema nervoso periférico e central, sendo o principal deles a dependência química <sup>21</sup>. Por ser o principal ponto em comum dos ENDS com o cigarro tradicional, é necessária a comparação da sua apresentação e dosagem entre os dois objetos em questão: A nicotina nos ENDS pode ser de forma pura ou em “sal de nicotina” – que se constitui da mistura desse componente com ácido benzoico, com o objetivo de chegar a concentrações até 10 vezes mais altas de nicotina que no cigarro regular, que não seriam agradáveis de serem consumidas em sua forma pura <sup>15,22</sup>. Nesse contexto, considerando que um cartucho de cigarro eletrônico libera de 10-250 jatos, a quantidade inalada de nicotina pode corresponder a até 30 cigarros comuns, cenário que se agrava com a evolução das gerações desses dispositivos, aumentando consequentemente o risco de dependência <sup>14</sup>.

Os usuários dos Dispositivos Eletrônicos de Liberação de Nicotina são normalmente pertencentes a duas categorias: aqueles que usam por motivos recreativos e aqueles que pretendem usá-los como uma ferramenta de cessação do fumo <sup>3</sup>. Em um estudo publicado em 2016, que avaliou as razões do uso de cigarros eletrônicos entre adultos, o motivo mais citado pelos participantes foi a tentativa de cessação do fumo do cigarro tradicional/ saúde <sup>23</sup>, entretanto, os DEF vem sendo citados como uma possibilidade de introdução ao fumo e outros derivados do tabaco, principalmente entre a população jovem <sup>24</sup>. Ainda sobre esse público, um questionário aplicado em quase 43 mil alunos durante o ano de 2019 nos Estados Unidos constatou que mais de 1 em cada 4 jovens do terceiro ano do ensino médio relataram terem usado algum vaporizador com nicotina no último mês, comprovando o crescimento expressivo do uso nessa faixa etária na última década <sup>25</sup>.

### **3.3. Consequências para a saúde humana**

Os conflitos de interesse nos financiamentos das pesquisas, existência de poucos estudos realizados em humanos <sup>16</sup>, e principalmente a variabilidade desses dispositivos <sup>1,4</sup> são apontados como empecilhos atuais no estudo dos danos à saúde referente ao uso dos Dispositivos Eletrônicos de Liberação de Nicotina. Porém, com as evidências expostas até o momento, já é visto que o uso de ENDS pode ser responsável por lesões decorrentes de explosões da bateria do dispositivo – que acontecem durante o uso, carregamento da bateria ou até mesmo quando estiver guardado<sup>7</sup> – efeitos gastrointestinais e cardiovasculares, danos respiratórios e

neuroológicos, e ainda, intoxicação por nicotina<sup>1,16</sup>. Quanto aos efeitos da nicotina, esta terá atuação diretamente sobre os sistemas simpático e parassimpático, podendo gerar sintomas diferentes a depender da dose inalada: aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, náuseas, vômitos, tonturas, fraquezas e doses mais altas podem levar ao coma e à morte<sup>7</sup>. Como mencionado acima, os danos cardiovasculares também podem ser consequências importantes dos uso dos DEF, dado reforçado por uma pesquisa conduzida pelo National Health Interview Survey (NHIS), que ao avaliar a associação da frequência de uso dos ENDS com eventos de infarto do miocárdio, concluiu que o uso diário desses dispositivos aumentou o risco de infarto do miocárdio<sup>26</sup>.

As evidências reunidas em 2020 por um estudo de revisão sobre a Neurotoxicidade dos ENDS apontam que os efeitos do uso desses dispositivos no aparelho neurológico vão além da questão do vício, principalmente referente à população jovem, que tem o Sistema Nervoso Central em constante desenvolvimento e o córtex pré-frontal altamente modulável pelas experiências pessoais desses indivíduos, influenciando a cognição, emoções e tomada de decisões, consequências que podem perdurar até a vida adulta<sup>9</sup>. Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, tal faixa etária pode ainda apresentar altas taxas de dependência, redução de reflexos, transtornos de humor, déficits de atenção e raciocínio<sup>7</sup>. Ainda segundo o estudo de revisão supracitado, poucas pesquisas avaliaram o impacto do uso de DEF's no cérebro de animais, mas a nível molecular, foi constatado que a neurotoxicidade desses dispositivos pode estar relacionada a alterações epigênicas, disfunções mitocondriais e de neurotransmissões, inflamação e estresse oxidativo<sup>9</sup>.

### **3.4. EVALI: uma nova doença**

Relatos de casos com manifestações respiratórias ocasionadas pelo uso dos Dispositivos Eletrônicos de Liberação de Nicotina não eram comuns antes de 2019, ano que teve seu início marcado por um crescimento acelerado dos casos de lesões pulmonares associados aos ENDS nos Estados Unidos, levando algumas vítimas à morte<sup>1</sup>. Nesse mesmo ano, o Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos - *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* – publica a primeira nota reconhecendo tais casos de lesão pulmonar como uma doença chamada de EVALI: *E-cigarette or vaping product use associated lung injury* – que tem como tradução lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos ou produtos de vaporizadores<sup>27</sup>. Em um artigo para a *The New England Journal of Medicine*, o autor explicita que a fisiopatologia da EVALI não está bem esclarecida quanto sua relação direta com os

agentes causais, já que há grande variedade das características dos compostos químicos presentes nos dispositivos, mas sabe-se que esse processo envolve a inflamação e edema das vias aéreas com descamação epitelial, inflamação alveolar e edema com hipoxemia <sup>28</sup>. Ainda segundo esse artigo, é exposta a diversidade de padrões de manifestações respiratórias presentes nessa doença: pneumonia eosinofílica, pneumonia lipoide, dano alveolar difuso (DAD) e síndrome respiratória aguda (SRA), hemorragia alveolar difusa, pneumonia organizacional e a pneumonia rara de células gigantes.

Em relação a apresentação clínica, os sintomas mais comuns da EVALI são descritos como falta de ar, tosse, dor pleurítica, sintomas gastrointestinais como náusea e dor abdominal, febres e calafrios, dor de garganta, dor muscular, cefaleia e fadiga <sup>1,27</sup>. Para que os casos sejam confirmados, a CDC propôs 4 passos a serem seguidos até o diagnóstico: 1) Uso de ENDS durante os 90 dias antes do aparecimento dos sintomas; 2) Ter um infiltrado pulmonar manifestando-se como opacidades na Radiografia de Tórax ou padrão em vidro fosco na Tomografia Computadorizada de Tórax; 3) A ausência de evidências clínicas de outra infecção pulmonar, com testes para outras infecções da via respiratória negativos; 4) Histórico médico sem nenhuma evidência de diagnósticos alternativos que possam ter gerado o quadro <sup>29</sup>.

Até fevereiro de 2020, os Estados Unidos contaram com 2.807 casos confirmados de EVALI, incluindo 68 mortes, números que deixaram de ser atualizados pela CDC devido a emergência da pandemia do COVID-19 <sup>30</sup>. Ademais, por não ter biomarcadores específicos, essa doença é atualmente um diagnóstico por exclusão, que deve ser guiado pela identificação dos sintomas supracitados, entrevista do paciente questionando sobre o uso de ENDS, estudos de imagem e laboratoriais, entre outras condutas <sup>27</sup>. Além dessa síndrome, outras manifestações respiratórias podem estar associadas ao uso dos DEF, tais como um estado asmático e pneumotórax <sup>16</sup>. Como a EVALI é uma doença de reconhecimento recente, são muitos os desafios ainda referentes ao diagnóstico e tratamento desse quadro <sup>5</sup>, que pode levar a desfechos graves como hospitalizações, necessidade de ventilação mecânica, uso de ECMO e até mesmo a morte <sup>2</sup>.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1. Desenho de estudo:**

Trata-se de um estudo com o desenho de uma Revisão Sistemática, baseado no protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>31</sup>.

### **4.2. Critérios de elegibilidade:**

Foram incluídos estudos observacionais publicados de 2018 até outubro de 2022, que analisaram o padrão clínico respiratório de indivíduos jovens e adultos jovens - entre 12-25 anos - relacionado ao uso de Dispositivo Eletrônico de Liberação de Nicotina (ENDS), escritos nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os artigos que possuíram uma temática discordante da proposta nesse trabalho, revisões sistemáticas, relatos de caso e séries de caso.

### **4.3. Fontes para coleta de dados**

As plataformas escolhidas para realizar a coleta de dados foram PUBMED/MEDLINE, SciELO, Clinical Trials e Embase. A busca se iniciou em 3 de setembro de 2022, se estendendo até o dia 30 de setembro de 2022.

### **4.4. Seleção dos estudos**

Os estudos foram pré-selecionados por dois revisores independentes, que não tiveram acesso um ao outro durante essa etapa da execução da revisão. Os artigos encontrados após a aplicação da fórmula nas bases de dados tiveram seus títulos e resumos lidos, e foram escolhidos os que apresentaram todos os critérios de inclusão. Após a finalização dessa etapa, os estudos selecionados foram integralmente lidos e as discordâncias de seleção foram resolvidas pela consulta de um terceiro revisor experiente. Esse processo se deu entre setembro e novembro de 2022.

### **4.5. Processo de extração dos dados**

Os dados extraídos dos estudos foram: os autores, o ano e país de publicação, em qual revista científica foram publicados, os desenhos do estudo e os tamanhos da população do estudo, além do objetivo de cada artigo, métodos de análise estatística e critérios analisados. Em concordância com o que esse estudo se propôs a analisar, foram extraídos também (dos estudos que possuírem tais dados), sexo dos pacientes (masculino/feminino), substâncias inaladas, frequência de uso, idade dos pacientes (anos), uso associado de outras drogas, tabagismo passivo, comorbidades respiratórias prévias e padrão clínico respiratório.

#### **4.6. Avaliação dos riscos de viés**

Seguindo o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>31</sup>, alguns instrumentos foram utilizados para avaliar a qualidade metodológica e risco de viés dos estudos selecionados. Esses instrumentos foram utilizados por dois revisores independentes, que fizeram a análise de forma individual e sem comunicação. Para os estudos transversais analíticos, foi utilizado o Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Analytical Cross Sectional Studies<sup>32</sup>, e para os estudos de coorte retrospectiva, o Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Cohort Studies<sup>33</sup>. Esses checklists consistem em instrumentos para a análise de vieses no seguintes domínios: seleção dos pacientes, comparabilidade dos grupos no estudo, métodos para mensuração da exposição, identificação dos vieses e uso de estratégias para lidar com estes, métodos para avaliação dos desfechos, tempo de seguimento adequado, estratégias adotadas para minimizar a perda de follow up e adequação da análise estatística.

#### **4.7. Medidas de efeito**

Os artigos encontrados na coleta preencheram uma planilha no programa Microsoft Excel, criada pelos autores exclusivamente para esse fim. Os dados, por sua vez, passaram por um processamento e análise estatística desenvolvida através da própria ferramenta, sendo executados os cálculos de média simples.

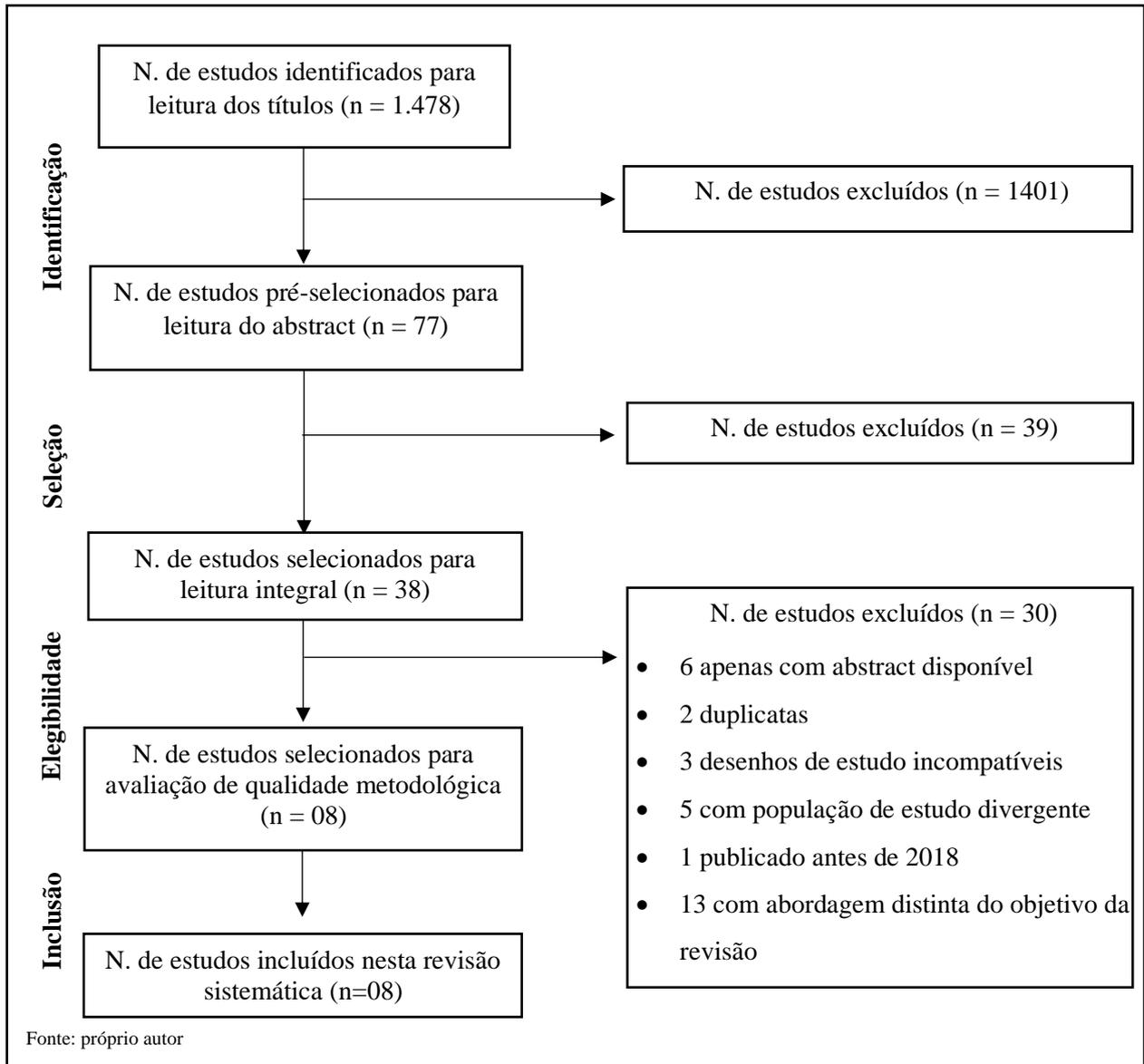
## 5. RESULTADOS

### 5.1. Identificação e seleção dos estudos

A identificação dos artigos por meio da estratégia de busca teve início em 3 de setembro de 2022, se estendendo até o dia 30 de setembro de 2022, limite máximo para coleta de novos estudos.

Nesse período, obteve-se um número (n) total de 1478 artigos, sendo 38 pela plataforma PubMed®; 31 artigos pela plataforma Clinical Trials; 49 artigos pela plataforma SciELO e 1360 artigos pela plataforma Embase. O detalhamento do processo de seleção para esta revisão está representado na figura 2.

**Figura 2** - Fluxograma de seleção dos estudos. Setembro, 2022. Salvador, BA.



## 5.2. Análise da qualidade metodológica dos artigos

Os estudos transversais analíticos foram analisados com base no *Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*<sup>32</sup>, e os estudos de coorte retrospectiva segundo o *Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Cohort Studies*<sup>33</sup>. Todos os artigos tiveram sua qualidade metodológica acima do padrão mínimo de 70% dos critérios preenchidos. O detalhamento dessa análise está demonstrado nos quadros 1 e 2.

**Quadro 1** - Lista de verificação de avaliação crítica da Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos transversais analíticos. Setembro, 2022. Salvador, BA.

Itens Avaliados	Sompa, <i>et al</i> <sup>34</sup>	Boyd, <i>et al</i> <sup>35</sup>	Cherian, <i>et al</i> <sup>36</sup>	Braymiller, <i>et al</i> <sup>37</sup>	Case, <i>et al</i> <sup>38</sup>	Chaiton, <i>et al</i> <sup>39</sup>
1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?	S	N	N	N	S	S
2. Os assuntos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes?	S	S	S	S	S	S
3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável?	S	S	S	S	S	S
4. Critérios objetivos e padrão foram usados para medir a condição?	S	S	S	S	S	S
5. Foram identificados fatores de confusão?	S	S	S	S	S	S
6. As estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas	S	S	N	N	N	S
7. Os resultados foram medidos de maneira válida e confiável?	S	S	S	S	S	S
8. Foi utilizada a análise estatística apropriada?	S	S	S	S	S	S

Fonte<sup>32</sup>

Legenda: S=sim; N=não; I=impreciso;  
NA=não se aplica.

**Quadro 2** - Lista de verificação de avaliação crítica da Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos de coorte. Setembro, 2022. Salvador, BA.

Itens Avaliados	Xie, <i>et al</i> <sup>40</sup>	Tackett, <i>et al</i> <sup>41</sup>
1. Os dois grupos são semelhantes e recrutados da mesma população?	S	S
2. As exposições foram mensuradas da mesma forma nos grupos com exposição e sem exposição?	S	S
3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável?	S	S
4. Foram identificados fatores de confusão?	S	S
5. As estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas?	S	S
6. Os participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)?	S	I
7. Os resultados foram medidos de maneira válida e confiável?	S	S
8. O tempo de acompanhamento relatado foi suficiente para ocorrência dos resultados?	S	S
9. O acompanhamento foi completo, e se não, as razões para perda de seguimento foram descritas e exploradas?	N	S
10. Estratégias para perda de seguimento foram usadas?	N	I
11. Foi utilizada a análise estatística apropriada?	S	S

Fonte<sup>33</sup>

Legenda: S=sim; N=não; I=impreciso; NA=não se aplica.

### 5.3. Características gerais dos estudos analisados

Os 8 artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2018 e 2022, e têm como desenho metodológico estudos observacionais, sendo predominantemente estudos transversais analíticos (06 artigos) e os demais, coortes retrospectivas (02 artigos). As características dos artigos estão descritas no Quadro 3.

Os estudos analisados somaram uma amostra de 49.054 participantes, com a média simples de idade de 20,8 anos (dentre os 5 trabalhos que trouxeram essa informação). Ademais, o sexo feminino ocupa 52% da amostra, representado por 25.524 participantes. Sexo, raça/etnia,

frequência de uso de cigarros eletrônicos, tabagismo passivo, uso associado de outras drogas (principalmente o cigarro tradicional) e estado socioeconômico foram algumas das variáveis mais comumente analisadas pelos estudos em questão. Quanto aos desfechos, os mais explorados foram a presença de sibilos, tosse e dispneia.

AUTOR E ANO	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	DESENHO DE ESTUDO	OBJETIVO	AMOSTRA	IDADE DOS PARTICIPANTES	SEXO DA AMOSTRA	VARIÁVEIS ANALISADAS	DESFECHOS ANALISADOS	MÉTODO ESTATÍSTICO
Xie, et al <sup>40</sup> ; 2022	EUA	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Coorte retrospectiva	Descobrir se há associação entre o uso de cigarros eletrônicos e o desenvolvimento de sintomas respiratórios em adultos jovens	6.378	18-24 anos	Mulheres: 49% Homens: 51%	Sexo, Raça/cor, Idade, Frequência de uso dos dispositivos, tipo do dispositivo usado, uso de outras drogas recreativas, tabagismo passivo, IMC, uso associado de cigarro tradicional e padrão de uso destes	Algum sintoma respiratório, sibilância, sibilância durante exercício, tosse seca durante a noite	Regressão logística binária
Tackett, et al <sup>41</sup> ; 2020	EUA	JAMA Network Open	Coorte retrospectiva	Analisar a presença de sibilos em uma amostra de jovens não-asmáticos	7.049	12-17 anos	Mulheres: 49,9% Homens: 50,1%	Sexo, renda familiar anual, raça/etnia, idade, regras sobre uso de tabaco em casa, uso de tabaco combustível nos últimos 30 dias, tempo em contato com fumante nos últimos 7 dias	Sibilância nos últimos 12 meses	Fay balanced repeated replication method e o teste de Rao-Scott $\chi^2$ .
Sompa, et al <sup>34</sup> ; 2022	Suécia	Environmental Research journal	Estudo Transversal Analítico	Identificar os fatores associados ao uso de cigarros eletrônicos na juventude e analisar associações entre esse uso e sintomas respiratórios, função pulmonar e obesidade	3.055	22-25 anos	Mulheres: 53% Homens: 47%	Sexo, nível de educação, estado ocupacional, frequência do uso de cigarros eletrônicos, uso de snus, tabagismo passivo, uso de narguilé, uso de tabaco, presença de pais fumantes, estado socioeconômico dos pais, frequência de atividade física	Resultados da Espirometria, Marcadores inflamatórios, sintomas respiratórios autorrelatados (tosse, produção de muco, dificuldade de respirar ou sibilância, asma atual	Finite Population Correction Factor e o Teste Qui-Quadrado de Pearson.

AUTOR	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	DESENHO DE ESTUDO	OBJETIVO	AMOSTRA	IDADE DOS PARTICIPANTES	SEXO DA AMOSTRA	VARIÁVEIS ANALISADAS	DESFECHOS ANALISADOS	MÉTODO ESTATÍSTICO
<b>Boyd, et al<sup>35</sup>; 2021</b>	Estados Unidos	Journal of Adolescent Health	Estudo Transversal Analítico	Analisar a relação de sintomas respiratórios entre adolescentes estadunidenses usuários atuais (últimos 30 dias) de cigarros eletrônicos, cigarros tradicionais e/ou cannabis, ou usuários de cannabis por meio dos ENDS	14.798	12-17 anos	Mulheres: 48.9% Homens: 51.1%	Sexo, raça, etnia hispânica, idade, renda familiar, região de moradia nos EUA, diagnóstico prévio de asma, uso de nicotina/tabaco/maconha nos últimos 30 dias, uso de maconha por meio de vaporizador	Sibilância, perturbação do sono pela sibilância, limitações da fala secundária aos sibilos, sibilância durante ou depois de exercícios físicos, tosse seca a noite não associada a resfriado ou pneumonias	Regressão logística binária
<b>Cherian, et al<sup>36</sup>; 2021</b>	Estados Unidos	International Journal of Environmental Research and Public Health	Estudo Transversal Analítico	Analisar a associação do uso de ENDS com manifestações respiratórias	9.750	12-17 anos	Mulheres: 48.6% Homens: 51.4%	Idade, sexo, raça/etnia, nível de educação dos pais, uso de tabaco por outros moradores da casa, regras de uso de tabaco dentro de casa, número de cigarros eletrônicos consumidos na vida, número de cigarros tradicionais consumidos na vida	Sibilância, sibilância induzida por exercícios físico, tosse seca, diagnóstico prévio de asma (e uso de broncodilatadores nesses)	Regressão logística univariada e multivariada
<b>Braymiller, et al<sup>37</sup>; 2020</b>	Estados Unidos	JAMA Network Open	Estudo Transversal Analítico	Investigar a associação do uso de vaporizadores de nicotina e cannabis com sibilância, dispneia e sintomas de bronquite	2.553	19.3 (idade média)	Mulheres: 57.9% Homens: 42.1%	Sexo, Raça/etnia, estado financeiro pessoal, idade, IMC, frequência de uso de cigarro tradicional, frequência de uso de cannabis combustível	Sintomas de bronquite, sibilância e dificuldade respiratória	Modelos de regressão logística

**Quadro 3** - Características gerais dos estudos (continuação). Setembro, 2022. Salvador, BA.

AUTOR	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	DESENHO DE ESTUDO	OBJETIVO	AMOSTRA	IDADE DOS PARTICIPANTES	SEXO DA AMOSTRA	VARIÁVEIS ANALISADAS	DESFECHOS ANALISADOS	MÉTODO ESTATÍSTICO
<b>Case, et al<sup>38</sup>; 2022</b>	Estados Unidos	Preventive Medicine	Estudo Transversal Analítico	Descrever sintomas relacionados a cada categoria de uso de vaporizadores – apenas cannabis, apenas nicotina e não usuários; Examinar os riscos de sintomas em cada grupo supracitado	2.389	17-24 anos	Mulheres: 59% Homens: 41%	Idade, raça/etnia, sexo, frequência de vaporização de maconha nos últimos 30 dias, frequência de vaporização de nicotina nos últimos 30 dias, uso de outras substâncias, condições respiratórias prévias	Sintomas nos últimos 90 dias (respiratórios, gastrointestinais e sistêmicos)	Análises de qui-quadrado e testes de variância (ANOVAs).
<b>Chaiton, et al<sup>39</sup>; 2022</b>	Canadá	MedRxiv	Estudo Transversal Analítico	Relacionar o desenvolvimento de sintomas respiratórios com a dose inalada por meio dos cigarros eletrônicos, dispositivo usado para vaporização, a essência utilizada, anos de uso e o uso concomitante de cigarros tradicionais	3.082	16-25 anos	Mulheres: 80.6% Homens: 19.4%	Frequência e quantidade do uso de cigarros tradicionais, uso associado de cannabis e álcool, tipo de cigarro eletrônico utilizado e frequência de uso, diagnóstico de asma, sexo, idade, estado civil, raça, cidade de residência, estado parental	Sintomas respiratórios (Tosse constante, tosse frequente com expectoração, dispneia secundária a esforços simples, sibilância durante esforço físico e resfriados frequentes)	Regressão de Poisson

Fonte: Próprio autor

## 5.4 Sintomas respiratórios apresentados

A análise dos sintomas respiratórios e sua associação com o uso dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina foi o objetivo em comum dos estudos incluídos nessa revisão. Porém, por se tratar de estudos observacionais, é comum a heterogeneidade da forma de mensuração destes desfechos. A descrição dos sintomas respiratórios apresentada pelos resultados dos artigos pode ser verificada no Quadro 4.

A maioria dos artigos (06) usaram como temporalidade para avaliação dos sintomas respiratórios o período de 12 meses, com exceção de dois deles – Case, *et al*<sup>38</sup> e Chaiton, *et al*<sup>39</sup> – que adotaram como padrão os últimos 3 meses e 4 meses, respectivamente. A sibilância foi o desfecho mais avaliado pelos estudos, com exceção de Sompa, *et al*<sup>34</sup> que não trouxe este sintoma, seguido pela tosse, sintoma só não abordado por Tackett, *et al*<sup>41</sup> e Braymiller, *et al*<sup>37</sup>.

Quanto a sibilância, destaca-se o resultado descrito por Cherian, *et al*<sup>36</sup>, em que os usuários dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina demonstraram chances 37% maiores de apresentarem sibilos em comparação com os não usuários. Em relação à tosse, Sompa, *et al*<sup>34</sup> destaca a frequência de 15% desse desfecho entre os usuários de ENDS, enquanto nos não usuários 8,5% - dados referentes a sintomatologia dos últimos 12 meses. Em contraponto, os resultados de Xie, *et al*<sup>40</sup> referentes a esse desfecho não demonstraram diferença intergrupos – sendo estes divididos em relação a frequência de uso dos ENDS. Referente ao desfecho de dispneia, em Chaiton, *et al*<sup>39</sup>, indivíduos que fizeram uso diário de vaporizadores apresentaram dispneia com uma frequência quase 3 vezes maior (30.9%) que os não usuários (11.5%). Esse mesmo desfecho não apresentou significância estatística quando mensurado por Braymiller, *et al*<sup>37</sup>.

**Quadro 4** – Sintomas respiratórios. Setembro, 2022. Salvador, BA.

AUTOR	TEMPORALIDADE DOS SINTOMAS	SIBILÂNCIA	TOSSE	DISPNEIA	PRODUÇÃO DE MUÇO	DIAGNÓSTICO DE ASMA	RESFRIADOS FREQUENTES	SIBILOS OU DISPNEIA	***SINTOMAS DE BRONQUITE	DOR TORÁCICA
<b>Xie, et al<sup>40</sup></b>	Últimos 12 meses	*OR Quanto a frequência de uso do ENDS: Nunca usaram: 1.0 (referência) Não usam mais: 1.41 (1.08-1.83) Usam atualmente: 1.51 (1.06-2.14)	Φ*OR Quanto a frequência de uso do ENDS: Nunca usaram: 1.0 (referência) Não usam mais: 1.17 (1.00-1.37) Usam atualmente: 1.12 (0.87-1.44)	-	-	-	-	-	-	-
<b>Tackett, et al<sup>41</sup></b>	Últimos 12 meses	Φ OR Amostra total: Nunca ou >1 ano atrás: 1 (Referência) No último ano: 1.37 (0.91-2.05) Últimos 30 dias: 1.35 (0.63-2.88) Últimos 7 dias: 0.74 (0.28-1.97)	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sompa, et al<sup>34</sup></b>	Últimos 12 meses	-	Usuários de ENDS: 15% Não usuários: 8.5%	-	Usuários de ENDS: 22.3% Não usuários: 14.8%	Φ 8.3%	-	27.5% tiveram pelo menos um episódio; 13.3% tiveram >3 episódios	-	-

**Quadro 4** – Sintomas respiratórios (continuação). Setembro, 2022. Salvador, BA.

AUTOR	TEMPORALIDADE DOS SINTOMAS	SIBILÂNCIA	TOSSE	DISPNEIA	PRODUÇÃO DE MÚCO	DIAGNÓSTICO DE ASMA	RESFRIADOS FREQUENTES	SIBILOS OU DISPNEIA	***SINTOMAS DE BRONQUITE	DOR TORÁCICA
<b>Boyd, et al<sup>35</sup></b>	Últimos 12 meses	Valor dentro de toda amostra: 13.9%	Valor dentro de toda amostra: 21.1%	-	-	-	-	-	-	-
<b>Cherian, et al<sup>36</sup></b>	Últimos 12 meses	Chances 37% maiores nos usuários de ENDS do que nos não usuários	Chances 23% maiores nos usuários de ENDS do que nos não usuários	-	-	Φ 17.6%	-	-	-	-
<b>Braymiller, et al<sup>37</sup></b>	Últimos 12 meses	AOR Vaporização de nicotina: Nunca: 1 (referência) Já usou, mas não nos últimos 6 meses: 0.96 (0.58-1.59) Nos últimos 6 meses, mas não nos últimos 30 dias: 1.06 (0.66-1.71) 1-2 dias nos últimos 30 dias: 0.99 (0.59-1.65) >3 dias nos últimos 30 dias: 0.85 (0.54-1.35)	-	Φ AOR Vaporização de nicotina: Nunca: 1 (referência) Já usou, mas não nos últimos 6 meses: 1.03 (0.68-1.57) Nos últimos 6 meses, mas não nos últimos 30 dias: 1.10 (0.73-1.67) 1-2 dias nos últimos 30 dias: 1.31 (0.86-1.99) >3 dias nos últimos 30 dias: 0.96 (0.64-1.42)	-	-	-	Φ AOR Vaporização de nicotina: Nunca: 1 (referência) Já usou, mas não nos últimos 6 meses: 1.21 (0.76-1.93) Nos últimos 6 meses, mas não nos últimos 30 dias: 0.82 (0.5-1.32) 1-2 dias nos últimos 30 dias: 1.13 (0.71-1.81) >3 dias nos últimos 30 dias: 0.96 (0.63-1.46)	-	-

AUTOR	TEMPORALIDADE DOS SINTOMAS	SIBILÂNCIA	TOSSE	DISPNEIA	PRODUÇÃO DE MUÇO	DIAGNÓSTICO DE ASMA	RESFRIADOS FREQUENTES	SIBILOS OU DISPNEIA	***SINTOMAS DE BRONQUITE	DOR TORÁCICA
Case, <i>et al</i> <sup>38</sup>	Últimos 3 meses	Φ**Nunca usaram: 1.5%; Só nicotina: 1.6%; Nicotina e Marijuana: 1.2%	**Nunca usuários: 9.4%; Só nicotina: 21%; Nicotina e Marijuana: 27.7%	**Nunca usuários: 5.9%; Só nicotina: 11.3%; Nicotina e Marijuana: 12.1%	-	Φ**Nunca usuários: 12.1%; Só nicotina: 16%; Nicotina e marijuana: 17.9%	-	-	-	**Nunca usuários: 6%; Só nicotina: 11.3%; Nicotina e Marijuana: 18.1%
Chaiton, <i>et al</i> <sup>39</sup>	Últimos 4 meses	Total: 22.5% Nunca usou nada: 16.5% Uso não diário: 20.1% Vape diário/ não cigarro normal: 28.4% Uso associado diário: 43.9%	Total: 22.9% Nunca usou nada: 9.9% Uso não diário: 16.4% Vape diário/ não cigarro normal: 40.1% Uso associado diário: 57.1%	Total: 21% Nunca usou nada: 11.5% Uso não diário: 18.3% Vape diário/ não cigarro normal: 30.9% Uso associado diário: 51.2% (essa porcentagem é dentro do número de entrevistados q usavam os dois)	Total: 17% Nunca usou nada: 8.2% Uso não diário: 13.4% Vape diário/ não cigarro normal: 26.3% Uso associado diário: 45.2%	-	Total: 8.2% Nunca usou nada: 7.5% Uso não diário: 7.6% Vape diário/ não cigarro normal: 8.9% Uso associado diário: 9.8%	-	-	-

Fonte: próprio autor

Legenda:

Φ Sem significância estatística ou diferença intergrupos.

\*Mensurada em relação ao número de observações (13.083), não em relação à amostra.

\*\*Case, *et al* é o único dos estudos que não traz uma análise multivariada para cada sintoma, e sim o AOR para a chance de ter qualquer sintoma respiratório: usuários de vaporizadores apenas com nicotina; usuários de vaporizadores com cannabis e nicotina; não usuários AOR = 1.86, 95% CI: 1.23, 2.81 e AOR = 2.35, 95% CI: 1.30, 4.25, respectivamente

\*\*\* Tosse diária pela manhã por 3 meses seguidos; tosse diária em outros momentos do dia por 3 meses seguidos; congestão ou muco sem relação com resfriados; diagnóstico de bronquite no último ano.

### 5.5 Padrão de uso dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina

Quanto a frequência de uso geral, ou seja, em relação a totalidade da amostra, todos os estudos aqui revisados demonstraram os não usuários dos ENDS como maioria – com exceção de Case, *et al*<sup>38</sup>, em que os não usuários representaram 40,2% da amostra. O detalhamento desses dados está representado no quadro 5.

Em Tackett, *et al*<sup>41</sup>, os jovens de 15-17 anos representaram a maioria dos usuários quando comparados com aqueles de 12-14 anos, chegando a alcançar uma porcentagem de 73% quando considerado o uso nos últimos 7 dias. Já em Chaiton, *et al*<sup>39</sup>, indivíduos mais novos (16-19 anos), em relação aos mais velhos (20-25 anos), representaram 54.6% da amostra que faz uso diários dos vaporizadores. Referente à associação da frequência de uso de ENDS com o sexo, 5 estudos traçaram essa relação. Tackett, *et al*<sup>41</sup> não trouxe um predomínio claro de um dos sexos em relação ao uso mais recente, já em Sompa, *et al*<sup>34</sup> e Cherian, *et al*<sup>36</sup>, os homens representaram 81% e 52.6%, respectivamente, daqueles que fizeram uso de cigarros eletrônicos no último ano. Todos os resultados coletados referentes a essas variáveis estão descritos no Quadro 5.

**Quadro 5** – Relação da frequência de uso de ENDS com sexo e idade. Setembro, 2022. Salvador, BA.

<b>Autor</b>	<b>Uso Geral</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>
<b>Xie, et al<sup>40</sup></b>	Nunca: 79.2% Ex usuário: 15.2% Usuário: 5.6%	-	-
<b>Tackett, et al<sup>41</sup></b>	Comparação do uso mais recente: Nunca ou há mais de 1 ano: 91,3% No último ano: 5,9% Nos últimos 30 dias: 1,3%. Nos últimos 7 dias: 1,4%	Comparação do uso mais recente: 12-14 anos; 15-17 anos respectivamente Nunca ou há mais de um ano: 64%; 36% No último ano: 31.2%; 68.8% Nos últimos 30 dias: 30.7%; 69.3% Nos últimos 7 dias: 27%; 73%	Comparação do uso mais recente: mulher; homem respectivamente Nunca ou há mais de um ano: 50.2%; 49.8% No último ano: 46.7%; 53.3% Nos últimos 30 dias: 52.7%; 47.3% Nos últimos 7 dias: 40.8%; 59.2%
<b>Sompa, et al<sup>34</sup></b>	Não usuários: 66,1 % Usuários de ENDS: 3.9% (usuários ocasionais 3.4%; usuários diários 0,4%)	-	Usuários de ENDS: Mulher: 39% Homem: 81%
<b>Boyd, et al<sup>35</sup></b>	Uso atual de cigarros eletrônicos: 4.2%; Uso de cannabis nos ENDS: 8.9%	-	-
<b>Cherian, et al<sup>36</sup></b>	Nos últimos 12 meses: Usaram: 12% Não usaram: 88%	Uso de ENDS nos últimos 12 meses: 12-14 anos: 20.4% 15-17 anos: 79.6%	Uso de ENDS nos últimos 12 meses: Homens: 52.6% Mulheres: 47.4%
<b>Case, et al<sup>38</sup></b>	Nunca usuários: 40,2% Vaporizadores apenas com nicotina: 7,8% Vaporizadores com nicotina e cannabis: 3,5%	Idade média: Nunca usuários: 19.51 Vaporizadores apenas com nicotina: 20.39 Vaporizadores com nicotina e cannabis: 20.15	Mulher, homem respectivamente: Nunca usuários: 58.8%; 41.2% Vaporizadores apenas com nicotina: 54%; 46% Vaporizadores com nicotina e cannabis: 50.6%; 49.4%

**Quadro 5** – Relação da frequência de uso de ENDS com sexo e idade (continuação). Setembro, 2022. Salvador, BA.

Autor	Geral	Idade	Sexo
<b>Braymiller, et al<sup>37</sup></b>	Nunca usuários: 57.1% Não usaram nos últimos 6 meses: 10.5% Usaram nos últimos 6 meses, mas não nos últimos 30 dias: 8.9% Usaram 1-2 dias nos últimos 30 dias: 7.8% 3 ou > dias nos últimos 30 dias: 15.7%	-	-
<b>Chaiton, et al<sup>39</sup></b>	Nunca usuários ou não atualmente: 50.4% Usam menos que mensalmente: 10.5% Usam mensalmente: 5.4% Usam semanalmente: 5.8% Usam diariamente: 28%	16-19 anos; 20-25 anos respectivamente Nunca usuários: 68%; 32% Vaporização diária: 54.6%; 45.4%	Mulher; Homem respectivamente Nunca usuários: 85.8%; 14.2% Vaporização diária: 72%; 28%

Fonte: próprio autor

## 5.6 Uso associado de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina e cigarro tradicional

O uso associado de cigarros eletrônicos e cigarros tradicionais foi uma variável bastante explorada nos estudos aqui revisados. Alguns artigos demonstraram dados expressivos, como Cherian, *et al*<sup>36</sup> em que 49.7% dos usuários de ENDS já teria experimentado o cigarro tradicional ao menos uma vez, e Case, *et al*<sup>38</sup>, que trouxe 57,3% dos indivíduos que usaram cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias como também fumantes de cigarros combustíveis.

**Quadro 6** – Uso associado de ENDS e cigarro tradicional. Setembro, 2022. Salvador, BA.

<b>Autor</b>	<b>Uso associado ENDS + cigarro tradicional</b>
<b>Xie, et al<sup>40</sup></b>	Uso associado com ENDS: 2.5%
<b>Tackett, et al<sup>41</sup></b>	Uso de cigarro trad. Nos últimos 30 dias relacionado com o uso mais recente: Nunca ou há mais de 1 ano: 0.8% No último ano: 17.7% Nos últimos 30 dias: 26.8% Nos últimos 7 dias: 41.2%
<b>Sompa, et al<sup>34</sup></b>	Frequência de uso de cigarro tradicional: Antigos usuários: 23.3% Uso ocasional: 23.3% Uso diário: 25%
<b>Boyd, et al<sup>35</sup></b>	-
<b>Cherian, et al<sup>36</sup></b>	Pelo menos 1 cigarro tradicional usado na vida Usuários de ENDS: 49.7% Não usuários de ENDS: 6.6%
<b>Braymiller, et al<sup>37</sup></b>	-
<b>Case, et al<sup>38</sup></b>	Que usaram ENDS nos últimos 30 dias: 57,3%
<b>Chaiton, et al<sup>39</sup></b>	Uso diário de cigarro tradicional e ENDS: 1,36%

Fonte: próprio autor

### 5.7 Conclusões dos artigos revisados

Dos 8 estudos analisados por esta revisão, 6 trouxeram conclusões positivas, isto é, confirmaram e descreveram associações do uso dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina com o desenvolvimento de sintomas respiratórios, principalmente a sibilância. Apenas Tackett, et al<sup>41</sup> e Sompa, et al<sup>34</sup> trouxeram conclusões negativas, estando ambos em concordância que o aparecimento dos sintomas respiratórios estaria mais relacionado ao uso associado dos ENDS com o cigarro tradicional do que ao uso do cigarro eletrônico propriamente dito. As conclusões dos estudos estão dispostas no Quadro 7.

**Quadro 7** – Conclusões. Setembro, 2022. Salvador, BA.

<b>Autor</b>	<b>Conclusão</b>
<b>Xie, et al<sup>40</sup></b>	Observou-se que o uso de cigarros eletrônicos, principalmente quando ajustado ao uso concomitante de outros tipos de tabaco, está associado à sibilância.
<b>Tackett, et al<sup>41</sup></b>	Concluiu-se que o uso isolado de cigarros eletrônicos não aumentou o risco de sibilância em adolescentes. Ademais, os achados sugeriram que outros fatores de risco, incluindo o tabagismo passivo, poderiam ter causado tais sintomas.
<b>Sompa, et al<sup>34</sup></b>	Foi visto que o uso de cigarros eletrônicos está mais associado a homens e ao uso concomitante de cigarros tradicionais. Ademais, a alta prevalência de sintomas respiratórios no estudo pode estar mais relacionada ao uso concomitante dos cigarros tradicionais com os ENDS.
<b>Boyd, et al<sup>35</sup></b>	O artigo concluiu que o uso de cannabis através dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina tem como consequência maiores chances de desenvolvimento de sintomas respiratórios.
<b>Cherian, et al<sup>36</sup></b>	Observou-se que o uso de cigarros eletrônicos aumentou as chances de tosse e sibilos.
<b>Braymiller, et al<sup>37</sup></b>	Foi visto que a vaporização de cannabis em qualquer frequência se associou com risco aumentado de desenvolvimento de bronquite e o uso durante 3 ou mais dias nos últimos 30 dias também aumentou as chances de sibilância.
<b>Case, et al<sup>38</sup></b>	Concluiu-se que tanto em relação a totalidade dos sintomas quanto aos sintomas respiratórios, os usuários concomitantes de nicotina e cannabis demonstraram maior risco, seguidos pelos usuários de vaporizadores apenas com nicotina.
<b>Chaiton, et al<sup>39</sup></b>	Concluiu-se que existiu uma potencial relação entre o uso de vaporizadores e aumento dos sintomas respiratórios.

Fonte: próprio autor

## 6. DISCUSSÃO

Apesar de serem comercializados como uma alternativa mais segura para a cessação do fumo do cigarro tradicional – premissa ainda não embasada pela literatura científica<sup>20</sup> – o uso dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina com propósito recreativo é um cenário crescente entre os jovens e adultos jovens<sup>2,42</sup>. Devido a sua diversidade de formas, sabores e fácil acesso, esses dispositivos vêm se tornando populares, principalmente entre a faixa etária supracitada<sup>2</sup>, resultando em impactos sistêmicos na saúde, com ênfase no sistema respiratório, evidenciados pelo surgimento de uma nova doença pulmonar, a EVALI<sup>5</sup>. Especialmente por se tratar de uma faixa-etária de transição, marcada pelo início da vida adulta e desenvolvimento dos papéis sociais, urge a necessidade de intervenção sobre esse vício, que pode acarretar em consequências na saúde a curto e longo prazo<sup>15,43</sup>.

Quanto à sibilância, todos os oito estudos aqui revisados avaliaram esse desfecho, e enquanto dois dos artigos revisados<sup>38,41</sup> não encontraram significância estatística ou diferença intergrupos, os outros seis deles<sup>35-40</sup> confirmaram a associação dessa sintomatologia – com destaque para Cherian, *et al*<sup>36</sup>, em que os usuários dos DEF demonstraram chances 37% maiores de apresentarem sibilos em comparação com os não usuários e Chaiton, *et al*<sup>39</sup> que demonstraram que, enquanto 16.5% dos não usuários relataram sibilância, 28.4% dos jovens que fizeram uso diário de vaporizadores (e 43.9% dos que fizeram uso associado do cigarro tradicional) tiveram essa manifestação. Entretanto, o resultado de um estudo caso-controle publicado em 2017<sup>44</sup> negou associações significativas com a sibilância, pois após ajustar seus resultados com as variáveis confundidoras, foi identificado o OR=1.24 (IC 95% 0.78-1.98). Já Gugala, *et al*<sup>45</sup> trouxeram resultados demonstrando uma relação do uso dos ENDS por adolescentes não só com a sibilância, mas também com outros sintomas pulmonares como a tosse, sintomas de bronquite, produção de muco e diagnóstico de asma.

Referente à tosse, seis estudos<sup>34-36,38-40</sup> avaliaram esse desfecho, tendo apenas um<sup>40</sup> relatado não ter significância estatística ou diferença intergrupos quanto a essa sintomatologia. Destaca-se o trazido por Chaiton, *et al*<sup>39</sup>, em que 9.9% dos não usuários apresentaram tosse, comparados com uma porcentagem muito significativa de 40.1% dos jovens usuários. Essa associação é reforçada por Bourke, *et al*<sup>46</sup>, em uma revisão sistemática do ano de 2021, que estudou a relação entre a tosse e o uso de cigarros eletrônicos por crianças e adolescentes, comparando o

aparecimento desses sintomas entre usuários e não usuários, e também por dois artigos publicados em 2022<sup>47,48</sup>. A frequência que essa sintomatologia aparece pode ser justificada pela irritação e dano às vias aéreas causadas pela inalação do vapor dos dispositivos, além da maior suscetibilidade à infecções, o que explicaria o reflexo da tosse<sup>21,46</sup>.

Com relação à dispneia, apenas três estudos<sup>37-39</sup> avaliaram esse desfecho. Dentre eles, destaque-se o trazido por Chaiton, *et al*<sup>39</sup>, que além de demonstrar que os jovens usuários de cigarro eletrônico apresentaram quase três vezes mais de chance desse sintoma, quando comparados aos não usuários (30.9%; 11.5% respectivamente), traça uma relação com a frequência de uso desses dispositivos e o relato desse sintoma, demonstrando que o uso esporádico dos DEF foi associado a 18.3% de dispneia, enquanto o uso diário à 30.9%. Um artigo publicado em 2022<sup>48</sup>, a partir de vários estudos envolvendo estudantes do ensino médio, também endossou a hipótese supracitada, relatando que além da dispneia, a tosse crônica e a presença de muco estão duas vezes mais associadas aos usuários de ENDS. Ainda segundo esse artigo, tais sintomas poderiam ser explicados pelas alterações fisiopatológicas resultantes do uso crônico dos cigarros eletrônicos, como o dano à ação dos neutrófilos na defesa da imunidade e redução do volume expiratório forçado (VEF), achados que podem sugerir uma inflamação brônquica.

Apesar do diagnóstico de asma ter sido um desfecho explorado apenas por três dos estudos aqui revisados<sup>34,36,38</sup>, e nenhum deles ter demonstrado significância estatística ou diferença intergrupos, uma revisão sistemática com metanálise<sup>49</sup> que revisou mais de dez estudos evidenciou maiores chances de desenvolvimento dessa doença tanto nos adolescentes que fazem uso diário dos vaporizados (OR = 1.36), quanto nos que fazem uso esporádico (OR = 1.20), quando comparados aos não usuários. O obstáculo para a associação desse diagnóstico como consequência do uso dos ENDS pode advir da dificuldade de estabelecer uma relação temporal entre o diagnóstico e o início do uso dos dispositivos, e pela maioria dos estudos considerarem essa variável com base apenas no relato próprio desses jovens<sup>49</sup>.

Quanto às características demográficas dos usuários, como sexo e idade, o sexo masculino teve destaque em todos os cinco estudos<sup>34,36,38,39,41</sup> que analisaram a distribuição dos sexos entre os jovens e adultos jovens usuários de cigarros eletrônicos. Outro artigo, mesmo tendo o sexo feminino como maioria de sua amostra (56.3%), ainda assim demonstrou o sexo masculino como uma parcela de mais da metade dos usuários atuais (53.3%)<sup>43</sup>. Ademais, uma revisão

sistemática sobre o diagnóstico e tratamento de EVALI identificou o sexo masculino como a maioria dos adolescentes acometidos por essa doença respiratória<sup>50</sup>. A predominância do sexo masculino quanto ao uso de cigarro eletrônico, principalmente nessa faixa etária e quando associado com outras drogas, pode estar relacionada à propensão desse grupo à comportamentos de risco<sup>51</sup>.

O uso associado dos dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina com os cigarros tradicionais é outra variável muito explorada não só nos estudos aqui revisados, mas em toda literatura sobre essa temática. Apesar de Xie, *et al*<sup>40</sup> apresentarem que apenas 2.5% de sua amostra relatou uso associado, outros estudos ultrapassam a grande prevalência de uso associado encontrada por Cherian, *et al*<sup>36</sup> e Case, *et al*<sup>38</sup>, trazendo dados não apenas do uso associado dos dois tipos de cigarro por jovens, mas a maior chance dos adolescentes usuários dos DEF experimentarem outras substâncias<sup>43</sup> ainda mais nocivas, como cocaína, alucinógenos, anfetaminas e o abuso de álcool<sup>52</sup>. Ademais, outro estudo indicou que o uso do cigarro eletrônico pode ser também uma porta de entrada para o uso do cigarro tradicional, já que, 29.3% dos entrevistados afirmaram terem usado os dispositivos eletrônicos antes mesmo de fazer uso do cigarro tradicional<sup>53</sup>. Esses comportamentos podem ser explicados por uma carência desse grupo em fatores de prevenção contra o uso de substâncias, como suporte familiar e envolvimento acadêmico<sup>52</sup>.

Parte dos dados utilizados pelos artigos aqui revisados são derivados do PATH (Population Assessment of Tobacco and Health), um grande estudo longitudinal realizado nos Estados Unidos, que pesquisou os motivos do uso de tabaco em suas diversas formas pela população estadunidense, e serviu como base de dados para cinco trabalhos<sup>35-37,40,41</sup>. Apesar do PATH possuir numerosos períodos de realização com população distinta, o uso em comum dessa base pode ser considerada uma limitação desta revisão sistemática. Ademais, outras limitações são dignas de nota, como a impossibilidade de inferir causalidade devido ao caráter observacional dos estudos aqui revisados; o risco de viés de rememoração devido a metodologia de entrevista; e a falta de informações relevantes como substâncias e doses inaladas em alguns artigos aqui revisados. Apesar das limitações descritas, o presente estudo cumpriu com o objetivo proposto, contribuindo assim para o estado da arte deste tema, ainda incipiente devido à sua emergência relativamente recente.

## 7. CONCLUSÃO

Os sintomas de sibilância e tosse foram as manifestações respiratórias mais associadas à clínica de adolescentes e adultos jovens que fizeram uso de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina. Esses achados corroboram com a literatura sobre o tema, fundamentando as teorias ainda iniciais dos malefícios para saúde respiratória ocasionado pelos cigarros eletrônicos.

Assim, através do objetivo de contribuir para a discussão relacionada às consequências do uso desses dispositivos, realidade crescente principalmente entre os jovens – população alvo desta revisão – o presente estudo pretendeu embasar políticas públicas que difundam a prevenção de doenças respiratórias e promoção da saúde para os consumidores destes cigarros. Essa ação pode se dar pela propagação de informações entre essa faixa etária e seus familiares sobre o perigo e consequências a curto e longo prazo do uso dos cigarros eletrônicos, além de alertar os profissionais da saúde e população em geral sobre a identificação da clínica mais frequente entre os usuários.

## REFERÊNCIAS

1. Cherian S V., Kumar A, Estrada-Y-Martin RM. E-Cigarette or Vaping Product-Associated Lung Injury: A Review. *Am J Med.* 2020;133(6):657–63.
2. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Beghrakis P. A systematic literature review of E-cigarette-related illness and injury: Not just for the respirologist. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7).
3. Hamberger ES, Halpern-Felsher B. Vaping in adolescents: epidemiology and respiratory harm. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(3):378–83.
4. Agustin M, Yamamoto M, Cabrera F, Eusebio R. Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Vaping. *Case Rep Pulmonol.* 2018;2018:1–3.
5. Sreedharan S, Mian M, Robertson RA, Rhodes A. Radiological findings of e-cigarette or vaping product use associated lung injury: A systematic review. *Hear Lung [Internet].* 2021;50(5):736–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.05.004>
6. Da Silva ALO, Moreira JC. The ban of eletronic cigarettes in brazil: Success or failure? *Cienc e Saude Coletiva.* 2019;24(8):3013–24.
7. Pneumologia DC De, Augusto C, Wong A, Prado CC, Veras L, Fruchtengarten G. Dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina ( cigarros eletrônicos e similares ): “ Lobos em pele de cordeiro ?” 2018;1–8.
8. Bertoni N, Szklo A, De Boni R, Coutinho C, Vasconcellos M, Nascimento Silva P, et al. Electronic cigarettes and narghile users in Brazil: Do they differ from cigarettes smokers? *Addict Behav.* 2019;98(May).
9. Ruszkiewicz JA, Zhang Z, Gonçalves FM, Tizabi Y, Zelikoff JT, Aschner M. Neurotoxicity of e-cigarettes. *Food Chem Toxicol.* 2020;138(February).
10. Leventhal AM, Goldenson NI, Cho J, Kirkpatrick MG, McConnell RS, Stone MD, et al. Flavored e-cigarette use and progression of vaping in adolescents. *Pediatrics.* 2019;144(5).
11. Santos UP. Cigarro eletrônico--repaginação e renovação da indústria do tabagismo. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):345–6.
12. Berridge V. The art of medicine: Electronic cigarettes and history. *Lancet [Internet].* 2014;383(9936):2204–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61074-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61074-6)
13. Barreto IF. Tobacco: The construction of policies for control of its consumption in Brazil. *Hist Ciencias, Saude - Manguinhos.* 2018;25(3):797–815.
14. LACERDA ORM, MARQUES DKA, SOUZA IVB DE, SILVA PE, SILVA JM.

- Cigarro eletrônico: o novo cigarro do século 21? *J Bras Pneumol*. 2014;9(1):201–8.
15. Overbeek DL, Kass AP, Chiel LE, Boyer EW, Casey AMH. A review of toxic effects of electronic cigarettes/vaping in adolescents and young adults. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2020;50(6):531–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1794443>
  16. Jonas AM, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. *Chest* [Internet]. 2020;158(4):1555–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.085>
  17. Vargas LS, Lopes D, Araújo M De, Noronha LC, Antônio L, Carvalho A, et al. Riscos do uso alternativo do cigarro eletrônico : uma revisão narrativa Risks of alternative use of electronic cigarettes : a narrative review Riesgos del uso alternativo de cigarrillos electrónicos : una revisión narrativa. 2019;30:1–6.
  18. Fagerström KO, Bridgman K. Tobacco harm reduction: The need for new products that can compete with cigarettes. *Addict Behav* [Internet]. 2014;39(3):507–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.11.002>
  19. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2019;380(7):629–37.
  20. WHO. Tobacco : E-cigarettes. 2021. p. 1–4.
  21. Stratton K, Leslie YK, L. Eaton D. Public Health Consequences of E-Cigarettes. *Public Health Consequences of E-Cigarettes*. 2018.
  22. da Silva ALO, Moreira JC. Why electronic cigarettes are a public health threat? *Cad Saude Publica*. 2019;35(6).
  23. Patel D, Davis KC, Cox S, Bradfield B, King BA, Shafer P, et al. Reasons for current E-cigarette use among U.S. adults. *Prev Med (Baltim)*. 2016;93:14–20.
  24. Barufaldi LA, Guerra RL, de Albuquerque R de CR, Do Nascimento A, Chança RD, de Souza MC, et al. Risk of initiation to smoking with the use of electronic cigarettes: systematic review and meta-analysis. *Cienc e Saude Coletiva*. 2021;26(12):6089–104.
  25. Miech R, Johnston L, O’Malley PM, Bachman JG, Patrick ME. Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1490–1.
  26. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction. *Am J Prev Med* [Internet]. 2018;55(4):455–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.05.004>
  27. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH, Kiernan EA, Layer M, Cates JE, et al. Update: Interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung Injury — United States, October 2019. *Am J Transplant*. 2019;19(12):3420–8.

28. M.D. MPH/DCC. Vaping-Induced Acute Lung Injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 5;382(10):960–2. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1912032>
29. Lilly CM, Khan S, Waksmundzki-Silva K, Irwin RS. Vaping-Associated Respiratory Distress Syndrome: Case Classification and Clinical Guidance. *Crit Care Explor*. 2020;2(2):e0081.
30. The Lancet Respiratory Medicine. The EVALI outbreak and vaping in the COVID-19 era. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(9):831. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30360-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30360-X)
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:2020–1.
32. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Checklist for analytical cross sectional studies [Internet]. Joanna Briggs Institute Reviewer’s Manual. 2017. p. 1–7. Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools>.
33. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Checklist for Cohort Studies [Internet]. Joanna Briggs Institute Reviewer’s Manual. 2017. p. 1–7. Available from: [https://joannabriggs.org/ebp/critical\\_appraisal\\_tools](https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools)
34. Sompal SI, Zettergren A, Ekström S, Upadhyay S, Ganguly K, Georgelis A, et al. Predictors of electronic cigarette use and its association with respiratory health and obesity in young adulthood in Sweden; findings from the population-based birth cohort BAMSE. *Environ Res*. 2022;208(January).
35. Boyd CJ, McCabe SE, Evans-Polce RJ, Veliz PT. Cannabis, Vaping, and Respiratory Symptoms in a Probability Sample of U.S. Youth. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2021;69(1):149–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2021.01.019>
36. Cherian CG, Buta E, Gueorguieva R, Simon P, Krishnan-Sarin S. Association of Vaping and Respiratory Health Among Youth in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study Wave 3. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;A1919–A1919.
37. Braymiller JL, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM, Islam T, Kechter A, Krueger EA, et al. Assessment of Nicotine and Cannabis Vaping and Respiratory Symptoms in Young Adults. *JAMA Netw open*. 2020;3(12):e2030189.
38. Case KR, Clendennen SL, Tsevat J, Harrell MB. Risk of respiratory, gastrointestinal, and constitutional health symptoms: A cross-sectional study of Texas adolescent and young adult nicotine and marijuana vapers. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2022;159(April):107057. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2022.107057>
39. Chaiton M, Pienkowski M, Musani I, Bondy SJ, Cohen JE, Dubray J, et al. Smoking, e-cigarettes and the effect on respiratory symptoms among a population sample of youth: retrospective study [Internet]. Vol. 22, medRxiv. 2022. p. 2021. Available from:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017611355&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1101/2022.03.10.22272186>
40. Xie W, Tackett AP, Berlowitz JB, Harlow AF, Kathuria H, Galiatsatos P, et al. Association of Electronic Cigarette Use with Respiratory Symptom Development among U.S. Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(11):1320–9.
  41. Tackett AP, Keller-Hamilton B, Smith CE, Hébert ET, Metcalf JP, Queimado L, et al. Evaluation of Respiratory Symptoms Among Youth e-Cigarette Users. *JAMA Netw open*. 2020;3(10):e2020671.
  42. Bozier J, Chivers EK, Chapman DG, Larcombe AN, Bastian NA, Masso-Silva JA, et al. The Evolving Landscape of e-Cigarettes: A Systematic Review of Recent Evidence. *Chest [Internet]*. 2020;157(5):1362–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.042>
  43. Obisesan OH, Iftekhhar Uddin S, Boakye E, Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, et al. Pod-based e-cigarette use among college-aged adults in the United States: A survey on the perception of health effects, sociodemographic correlates, and interplay with other tobacco products. *medRxiv [Internet]*. 2022;2022.10.22.22281396. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.10.22.22281396v1%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.10.22.22281396v1.abstract>
  44. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, Urman R, Hong H, Unger J, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):1043–9.
  45. Gugala E, Okoh CM, Ghosh S, Moczygamba LR. Pulmonary Health Effects of Electronic Cigarettes: A Scoping Review. *Health Promot Pract*. 2022;23(3):388–96.
  46. Bourke M, Sharif N, Narayan O. Association between electronic cigarette use in children and adolescents and coughing a systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(10):3402–9.
  47. Polosa R, Casale TB, Tashkin DP. A Close Look at Vaping in Adolescents and Young Adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]*. 2022;10(11):2831–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.06.005>
  48. Virgili F, Nenna R, Ben David S, Mancino E, Di Mattia G, Matera L, et al. E-cigarettes and youth: an unresolved Public Health concern. *Ital J Pediatr [Internet]*. 2022;48(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01286-7>
  49. Li X, Zhang Y, Zhang R, Chen F, Shao L, Zhang L. Association Between E-Cigarettes and Asthma in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med [Internet]*. 2022;62(6):953–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.01.015>
  50. Gonsalves CL, Zhu JW, Kam AJ. Diagnosis and Acute Management of E-Cigarette or Vaping Product Use–Associated Lung Injury in the Pediatric Population: A Systematic Review. *J Pediatr [Internet]*. 2021;228:260–70. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.09.040>

51. Pillon SC, O'Brien B, Piedra Chavez KA. A relação entre o uso de drogas e comportamentos de risco entre universitários brasileiros. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2005;13:1169–76. Available from: <http://www.scielo.br/j/rlae/a/3WkMRrfzXdhqFLNWJVjRnnq/abstract/?lang=pt>
52. Kristjansson AL, Mann MJ, Sigfusdottir ID. Licit and Illicit Substance Use by Adolescent E-Cigarette Users Compared with Conventional Cigarette Smokers, Dual Users, and Nonusers. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2015;57(5):562–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.07.014>
53. Williams P, Cheeseman H, Arnott D, Bunce L, Hopkinson N, Lavery A. Use of tobacco and e-cigarettes among youth in Great Britain in 2022: Analysis of a cross-sectional survey. *Tob Induc Dis*. 2023;21(January):1–9.