

2020

Dispositivos Eletrônicos para Fumar

OS 003/2020 GGTAB

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02
OBJETIVO	03
MÉTODO	04
RESULTADOS	08
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	09
QUESTÃO 1	09
QUESTÃO 2	13
QUESTÃO 3	28
QUESTÃO 4	36
QUESTÃO 5	40
QUESTÃO 6	49
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	56
REFERÊNCIAS	58

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

OBJETIVO

Este produto (OS 003/2020 – GG TAB) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (6 questões problema):

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

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

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

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

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

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

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

MÉTODO

A metodologia utilizada é baseada na revisão sistemática (aberta e com critérios previamente definidos) da literatura publicada e não publicada nacional e mundial sobre o uso de dispositivos eletrônicos de fumar nas diferentes populações.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 003/2020 GGTAB) foram:

- Pacientes (crianças, adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos, gestantes) expostos ou em uso de dispositivos de fumar;
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de incluídas nos DEFs não serão avaliadas com profundidade e totalidade, devendo sê-lo em outra avaliação específica e dedicada ao tema;

- Desenhos de estudo: revisões sistemáticas e/ou narrativas; estudos observacionais (coorte e/ou transversais); estudos experimentais [ensaios clínicos (randomizados ou não)]; séries de casos; relato de casos; estudos experimentais em animais, *in vivo* ou *in vitro*; legislações, normas ou regulamentações;
- Idioma: português, espanhol, inglês, italiano;
- Sem limite de período consultado;
- Texto completo e/ou resumo com dados de interesse.

Bases de informação consultadas

Foram acessadas as seguintes bases de informação científica publicada virtual: Medline via Pubmed, Embase, Lilacs e Central Cochrane. Executou-se ainda busca manual nas referências das referências selecionadas, e busca da informação científica não publicada (cinzenta) no Google Scholar e em algumas das agências reguladoras de saúde internacionais [U.S. Food & Drug Administration (FDA)², Centers for Disease Control and Prevention (CDC)³, World Health Organization (WHO)⁴, European Medicine Agency (EMA)⁵, Public Health Agency of Canada (Canada.ca)⁶, Australian Government Department of Health⁷, Public Health England⁸, National Health System (NHS)⁹].

Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)

Medline

((Smoking Devices OR Smoking Device) OR (Electronic Nicotine Delivery Systems OR (Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig) OR (Vaping OR Vape OR Vapes))

Embase

(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig)

Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta

(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette)

Método de seleção da informação recuperada nas buscas

A informação científica recuperada por cada base consultada foi acessada em um primeiro processo de seleção pelo seu título para eliminar a evidência não relacionada com o tema alvo de dispositivos eletrônicos para fumar.

Sequencialmente os estudos selecionados nesse primeiro processo tiveram seus resumos e/ou textos completos acessados para, em atenção aos critérios de elegibilidade, serem inseridos em planilha informatizada apropriada (csv/excel), sendo diferenciados em incluídos (classificados pelo desenho do estudo e/ou tipo do aspecto abordado) ou em excluídos (apontando-se os motivos).

Os estudos ou informação científica incluídos tiveram seus textos completos obtidos, e a seleção final da evidência para sustentar a resposta às questões abordadas neste produto obedeceu aos seguintes princípios:

- Customizar os critérios de elegibilidade, sobretudo os componentes do P.I.C.O. e o desenho de estudo, na dependência da categoria da pergunta a ser respondida;
- Utilizar a hierarquia da evidência segundo o desenho do estudo para sustentar primariamente a resposta, a saber, iniciando pela revisão sistemática (revisão das revisões), e se necessário utilizando os estudos primários em humanos (observacionais, experimentais, séries ou relatos de casos), ou mesmo os estudos experimentais animais, *in vivo* ou *in vitro*, e revisões narrativas;
- Utilizar a revisão ou revisões mais recentes, complementando-as (se necessário) com os estudos primários novos posteriores relevantes e não incluídos nessas revisões;
- Disponibilizar (referendar nas tabelas e referências) o acesso a todos os estudos incluídos e não necessariamente utilizados na confecção das respostas às questões problemas (por já fazerem parte das revisões utilizadas ou por trazerem informação redundante ou repetitiva);
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de recuperadas nas estratégias de busca utilizadas para os DEFs, não serão incluídas e

avaliadas com profundidade e totalidade neste produto, devendo sê-lo em outra avaliação e produto específicos e dedicados ao tema.

Risco de vieses da evidência incluída

O risco de vieses na dependência do desenho incluído foi estimado utilizando os seguintes princípios:

1. Foram classificados em muito alto, alto, moderado ou baixo;
2. Quando a informação utilizada for advinda de relatos de casos, estudos experimentais animais, *in vivo* ou *in vitro* e revisões narrativas, esta será naturalmente considerada com risco de vieses muito alto;
3. Evidência decorrente de revisões sistemáticas seguirão o risco atribuível aos estudos incluídos por essas revisões, que será avaliada pelo AMSTAR ⁽¹⁰⁾;
4. O risco de ensaios clínicos, de estudos coortes e de séries de casos será avaliado quando utilizados serão avaliados respectivamente pelo Robins-I e II⁽¹¹⁾ e Joanna Briggs ⁽¹²⁾, respectivamente.

Extração e expressão dos resultados dos estudos incluídos

Os resultados serão extraídos preferencialmente dos textos completos e excepcionalmente de resumos desde que os dados de interesse estejam disponíveis.

A expressão dos resultados dependerá da categoria da questão problema, podendo ser descritiva ou analítica (qualitativa ou quantitativa). Uma vez utilizando-se dados numéricos como forma de expressar os resultados, estes deverão conter o tamanho do efeito e sua variação por meio de variáveis categóricas (números absolutos, porcentagens, riscos, diferenças de risco com intervalos de confiança) ou de variáveis contínuas (médias ou diferenças de médias com desvio padrão). O nível de confiança adotado é de 95%. Não será realizada meta-análise nesta revisão sistemática.

Qualidade da evidência

Apesar de idealmente dever-se utilizar o instrumento GRADE ⁽¹³⁾ para avaliação da qualidade da evidência, sabe-se que também idealmente este deve ser utilizado em revisões sistemáticas cuja expressão dos resultados é feita por meio

da meta-análise. Entretanto, o instrumento GRADE será utilizado para classificar a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa, extrapolando-se a qualidade da evidência a partir da estimativa do risco de vieses.

Síntese da evidência

Após a expressão do texto referente a cada questão problema será expressa a síntese da evidência acompanhada de sua respectiva qualidade.

Resultados

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **21.547**, sendo na base Medline 20.687 publicações, na Embase 251, na Lilacs 39 e na Central Cochrane 570. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **5.257** trabalhos (Tabela 1/OS 2020). Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 001/2020 GG TAB) **22 trabalhos**^{1, 14-34}. O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/OS 2020). Foram excluídos **3.450** estudos e os motivos estão explicitados na Tabela 2/2020. Além disso, muitos trabalhos foram selecionados para responder a outras questões problemas não abordados nesta revisão, e estarão disponíveis em outras tabelas como anexo nas respectivas revisões (OS). A relação dos estudos selecionados, mas não necessariamente citados nas referências desta revisão (por fazerem parte das revisões sistemáticas incluídas ou por trazerem informação redundante ou repetitiva) está disponível nas Tabelas de 5 e 6/2020.

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 22^{1,14-34} estudos avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar.

Questão 1

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

Os casos de eventos adversos associados aos DEFs podem ser classificados em injúrias clínicas, envenenamentos e lesões traumáticas. Os casos médicos podem ser categorizados em respiratórios, cardiovasculares, alérgicos, autoimunes e de efeito no metabolismo de medicamentos, entre outros; as intoxicações podem ser classificadas em acidentais e suicidas, e as lesões traumáticas em explosões e queimaduras ⁽¹⁾.

Eventos adversos respiratórios

Revisão sistemática de eventos adversos com o uso de DEFs selecionou 58 casos respiratórios, onde o diagnóstico mais comum foi EVALI. O segundo diagnóstico mais comum incluiu pneumonia em organização/bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) / bronquiolite respiratória ou pneumonia lipoide. Em alguns casos, a vaporização determinou pneumotórax ou agravou a asma pré-existente. Outros diagnósticos incluíram pneumonia eosinofílica; combinação de pneumonia em organização e lipoide; pneumonite de hipersensibilidade; hemorragia alveolar difusa (DAH); síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS); combinação de SDRA, pneumonia em organização e dano alveolar difuso (DAD); epigloteite; e EVALI associado a asma. A maioria (60%) dos pacientes era previamente saudável. A maioria era do sexo masculino (80%), com idade mediana de 23 anos e intervalo interquartil (IQR) de 19 a 33 anos. A pessoa mais jovem tinha 14 anos, e a pessoa mais velha tinha 64 anos. Enquanto em 60% dos casos a substância utilizada foi exclusivamente produtos

de Cannabis, ou Cannabis e nicotina em combinação, ou Cannabis e líquido desconhecido, ou exclusivamente nicotina. O sintoma clínico mais comum foi dispneia (80%), tosse (60%), sua combinação (dispneia e tosse) (60%) e febre (40%). Dos pacientes, 60% apresentaram contagem elevada de leucócitos. Os achados mais comuns na tomografia de tórax foram opacidades em vidro fosco (GGO) (40%) ou GGO com consolidação (10%). Alguns casos (20%) necessitaram de cânula nasal de alto fluxo (HFNC), outros de intubação/ventilação mecânica (30%) e de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (15%). O lavado broncoalveolar (BAL) foi positivo para macrófagos carregados de lipídios (LLMs) em 40% dos casos submetidos à broncoscopia, e a biópsia transbrônquica fez diagnóstico de pneumonia em organização em 10% dos pacientes. Alguns foram submetidos a biópsia pulmonar aberta. A maioria (80%) foi tratada com administração de corticosteroides, enquanto 40% dos casos também receberam antibióticos. A maioria dos pacientes se recuperou e teve alta para casa (90%), alguns pacientes foram hospitalizados novamente por exacerbação da asma, outros apresentaram anormalidades persistentes nos testes de função pulmonar, também com necessidade de reabilitação de longo prazo, necessidade de atendimento psiquiátrico, e ocorrência de morte ⁽¹⁾.

Relatórios do Centers of Disease Control and Prevention dos EUA (CDC) sobre casos respiratórios ⁽¹⁾

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

Alergia

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

Colite Ulcerativa

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

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

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

Envenenamento ⁽¹⁾

Casos de intoxicações por nicotina com o uso de DEFs podem ser identificados em todo o mundo (EUA, Coreia, Reino Unido, Itália, Alemanha, Polônia, Dinamarca, Canadá, China, França, Japão, Holanda, Coreia do Sul, Suíça e Turquia). Os envenenamentos são causados por ingestão acidental (30%) ou intencional (50%) de E-líquido, injeção intravenosa de E-líquido (20%) ou ingestão e injeção (5%). A ingestão acidental foi observada apenas em crianças com idade mediana de 2 anos (IQR: 0,85–4) e principalmente em mulheres (80%). A concentração de nicotina ingerida variou entre 8,2 mg e 60 mg. Crianças necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e intubação, enquanto a maioria das crianças não necessitou de tratamento invasivo (60%). O desfecho mais grave foi óbito (25%), seguido de complicações auditivas (10%), enquanto a maioria dos casos teve alta hospitalar sem complicações (65%). As tentativas de suicídio (ou seja, ingestão e injeção de e-líquido) foram principalmente por adultos com idade mediana de 27 anos (IQR: 22-36). A ingestão total de nicotina variou de 2.100 mg a 128,8 mg. A admissão na UTI foi necessária em 30% dos casos, incluindo intubações. O tratamento mais comum foi a administração de carvão ativado. Tiveram alta hospitalar 30% dos pacientes sem complicações, alguns casos melhoraram sem informações adicionais, houve um caso que permaneceu semicomatoso sem consciência e 30% dos casos foram fatais (50% das mortes no hospital e 50% no local) ⁽¹⁾.

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

Uso indevido de E-líquido ⁽¹⁾

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

Lesão causada pela queda com cigarro eletrônico na boca ⁽¹⁾

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

Lesão Traumática ⁽¹⁾

Foram identificados 126 casos de lesões, sendo a maioria dos ferimentos foi causada por explosão (50%), incluindo 48 dispositivos montados, 20 baterias auto-explodidas e 14 sem especificação. A segunda lesão mais comum foram as queimaduras térmicas (20%) causadas por autocombustão de baterias, autocombustão de dispositivos montados, explosão de dispositivos, auto ativação de cigarro eletrônico no bolso e ignição induzida por um acidente de motocicleta. Uma combinação de explosão e queimadura térmica causada pela explosão do dispositivo montado (6%) foi a 3ª causa mais comum de lesão. A

grande maioria dos casos ocorreu nos EUA (80%), do sexo masculino (95%) com mediana de idade de 28 anos. As áreas corporais mais comumente afetadas foram as coxas (70%), seguidas pelas mãos (40%). Cerca de 20% dos casos sofreram lesões faciais, incluindo lesões oculares. Informações sobre a área total de superfície queimada (TBSA) foram fornecidas para a maioria dos casos (80%), com TBSA mediano de 4% (IQR: 2–6%). O enxerto de pele foi realizado em 30% dos pacientes, incluindo aqueles que necessitaram de enxerto e excisão de pele, além de amputação de dedo, remoções de corpo estranho, e pequenos procedimentos cirúrgicos. A maioria dos casos (80%) teve alta sem complicações adicionais, enquanto para os demais, as complicações incluíram amputação, dor nas costas, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), dor e cicatrizes, cicatrizes, fotofobia, complicações oculares, dentais e neurológicas, bem como encaminhamento para o centro de queimados.

Questão 2

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

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

Efeitos pulmonares ⁽¹⁴⁾

Descobriu-se que a vaporização causa aumento dos efeitos inflamatórios que podem levar a doenças pulmonares, como bronquiolite obliterante, pneumonite por hipersensibilidade, dificuldade respiratória aguda, pneumonite eosinofílica e pneumonia lipóide. A bronquiolite obliterante ocorre quando a inalação de certos produtos químicos, como o diacetil, que são encontrados nos E-líquidos. Ao inalar o aerossol de um E-cigarro, o aerossol no pulmão rompe a barreira endotelial da árvore brônquica, aumentando a concentração de citocinas inflamatórias, que quando repetido pode levar a lesão alveolar, aumento da

resistência das vias aéreas e risco de síndrome do desconforto respiratório agudo. EVALI é o diagnóstico mais recente relacionado ao uso de E-cigarro e envolve dano alveolar. EVALI é um diagnóstico de exclusão com sintomas semelhantes aos experimentados com outras doenças respiratórias, como febre, tosse, falta de ar, dor de cabeça e fadiga ⁽¹⁴⁾.

Efeitos cardiovasculares ⁽¹⁴⁾

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

Efeitos Neurológicos ⁽¹⁴⁾

Os efeitos neurológicos do uso do cigarro eletrônico incluem distúrbios do sono, dependência de nicotina, déficits de atenção, aumento do risco de distúrbios psiquiátricos e aumento do risco de comprometimento cognitivo mais tarde na vida. O cérebro do adolescente pode produzir mudanças de longo prazo devido à exposição à nicotina. Em um estudo de imagem cerebral demonstrou-se que a nicotina atua na liberação de uma variedade de neurotransmissores no cérebro favorecendo a dependência, e como o vício da nicotina pode começar alguns dias após a ingestão recorrente, muitos adolescentes descobriram-se viciados na nicotina recebida através da vaporização e lutando com os sintomas de abstinência quando se trata de parar de fumar. Além disso, estudos têm mostrado uma relação entre nicotina e distúrbios do sono em adolescentes, incluindo dificuldade em adormecer e permanecer dormindo ⁽¹⁴⁾.

Efeitos na saúde bucal ⁽¹⁴⁾

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

Outros efeitos nocivos ⁽¹⁴⁾

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

Efeitos na saúde do uso de cigarro eletrônico ⁽¹⁵⁾

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

Efeitos da inalação de aerossol pelo usuário de cigarro eletrônico (DEFs) podem determinar efeitos potenciais para a saúde, sendo um desafio estudá-los devido ao número de combinações possíveis de opções personalizáveis, incluindo energia da bateria, concentração de nicotina, E- líquidos e comportamentos de uso e topografia do *puff*, sopro, baforada ou tragada. A quantidade de nicotina, aromatizantes e outros constituintes do E-líquido nos cigarros eletrônicos disponíveis varia amplamente, e os constituintes aerossolizados fornecidos variam de acordo com o tipo e a voltagem do dispositivo de cigarro eletrônico usado. Estudos de produtos comerciais demonstraram que os e-líquidos podem conter de 0 miligramas/mililitro (mg/ml) a 36,6 mg/ml de nicotina; pode ser rotulado incorretamente; pode variar pela razão de propilenoglicol (PG) / glicerina

vegetal (VG); e pode conter um ou mais dos vários milhares de aromatizantes disponíveis. Alguns líquidos destinados ao uso em cigarros eletrônicos contêm adulterantes não mencionados nas listas de ingredientes e, pelo menos em algumas condições do usuário, o processo de aerossolização, que envolve aquecimento, produz tóxicos adicionais que podem apresentar riscos à saúde⁽¹⁵⁾.

Dose e efeitos da inalação de nicotina em aerossol ⁽¹⁵⁾

O vício da nicotina por meio do uso de cigarros eletrônicos é uma preocupação primária de saúde pública devido ao crescimento exponencial do uso de cigarros eletrônicos entre os jovens. O potencial para o vício generalizado da nicotina entre os jovens é alto, assim como as consequências prejudiciais da nicotina no desenvolvimento fetal e no desenvolvimento do cérebro do adolescente. A nicotina, uma droga estimulante psicomotora, é o principal constituinte psicoativo e aditivo na fumaça de cigarros convencionais e um determinante importante na manutenção da dependência do fumo. Os líquidos eletrônicos normalmente contêm nicotina, embora em concentrações mais amplamente variáveis do que as encontradas nos cigarros convencionais. A concentração de nicotina líquida é apenas um fator que influencia a quantidade de nicotina em aerossol disponível para inalação; outros fatores incluem a potência do dispositivo que está sendo usado (por exemplo, tensão da bateria, resistência do aquecedor) e comportamento do usuário (por exemplo, duração do *puff*, intervalo inter *puff*). A interação desses fatores pode ajudar a explicar a variabilidade na concentração de nicotina no plasma quando adultos usam cigarros eletrônicos em condições controladas, que podem ser maiores, menores, ou semelhantes aos obtidos por fumar cigarros convencionais ⁽¹⁵⁾.

Em estudos onde uma variedade de produtos foram usados em condições laboratoriais semelhantes (ou seja, amostragem de sangue antes e imediatamente após um episódio de 10 inalações), houve grande variabilidade na distribuição de nicotina entre os dispositivos, com produtos "semelhantes aos de cigarros" que fornecem menos nicotina do que produtos "tanque" e produtos "cartomizadores" de bobina dupla de baixa resistência com a capacidade de fornecer menos ou mais nicotina do que um cigarro convencional, dependendo da concentração de nicotina líquida. Quando o tipo de dispositivo e a dose de

líquido foram mantidos constantes em uma sessão controlada em um estudo, as concentrações de nicotina no plasma (neste caso em nanogramas [ng]/ml) variaram consideravelmente entre os participantes (0,8 a 8,5 ng/ml). Essa variação foi provavelmente atribuída à maneira como os usuários fumavam ao usar cigarros eletrônicos, ou à "topografia das tragadas" do usuário, que inclui o número de tragadas, o volume e a duração da ingestão, o intervalo entre as tragadas e a taxa de fluxo ⁽¹⁵⁾.

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

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

de fatores, incluindo o líquido eletrônico usado, o comportamento do usuário e a experiência do usuário com o produto ⁽¹⁵⁾.

Nicotina em aerossol e função cardiovascular

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

Dada a escassez de dados de longo prazo sobre o impacto do tabagismo eletrônico em relação às doenças cardiovasculares, outros produtos de nicotina oferecem uma analogia útil, como o fato de substituir o consumo de cigarros convencionais por terapia de reposição de nicotina (NRT) e a redução do risco cardiovascular entre ex-fumantes sem consequências adversas significativas. Em outro lugar, foi examinado a relação entre o uso de rapé úmido do tipo sueco (ou "snus"), que contém altos níveis de nicotina e baixos níveis de TSNA, e a incidência de infarto agudo do miocárdio entre homens com idade média de 35 anos que nunca fumou cigarros. Então, apesar das evidências que relacionam o uso de cigarros convencionais com doenças cardiovasculares, os componentes precisos da fumaça do cigarro responsáveis por essa relação e os mecanismos pelos quais eles exercem seus efeitos ainda não foram totalmente explicados. Para os cigarros eletrônicos, os dados biológicos apoiam uma associação potencial com doenças cardiovasculares, e o uso de curto prazo desses produtos é acompanhado por um aumento mensurável nas concentrações plasmáticas de nicotina em adultos, bem como aumentos na frequência cardíaca e pressão arterial. Mas os dados limitados disponíveis sugerem que os efeitos cardiovasculares típicos exercidos pela nicotina também são exercidos pelos DEFs (E-cigarros) ⁽¹⁵⁾.

Nicotina em aerossol e dependência ⁽¹⁵⁾

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

Estudos posteriores relataram que o efeito sobre os níveis de cotinina sérica entre novos usuários de cigarros eletrônicos pode ser semelhante ao gerado por cigarros convencionais. Estudos que examinaram essa discrepância descobriram que os usuários de cigarros eletrônicos exigem inalações mais longas para fornecer doses equivalentes de nicotina e, em uma semana, os usuários de cigarros eletrônicos inexperientes ajustam seus padrões de inalação após a troca. Em usuários de cigarros eletrônicos mais experientes, os níveis de nicotina no sangue parecem ser influenciados pelos padrões de inalação, como a duração da inalação. O volume, a frequência e os níveis de nicotina no plasma variando de 2,50 a 13,4 ng/ml foram observados após 10 tragadas de um cigarro eletrônico. Foi usado 24 mg/ml de E-líquido com nicotina e observou-se níveis

elevados de nicotina no sangue que foram alcançados muito rapidamente, igualando e até mesmo excedendo aqueles relatados em fumantes de cigarros convencionais. Estudo semelhante relatou que os cigarros eletrônicos podem fornecer níveis de nicotina que são comparáveis ou superiores aos cigarros convencionais. Também se relatou níveis de cotinina entre usuários experientes de cigarros eletrônicos semelhantes aos níveis geralmente observados em fumantes de cigarros convencionais ⁽¹⁵⁾.

A capacidade dos cigarros eletrônicos de entregar quantidades comparáveis ou maiores de nicotina em comparação com os cigarros convencionais levanta preocupações sobre o uso de cigarros eletrônicos gerando dependência de nicotina entre os jovens. Os níveis sanguíneos de nicotina, ou cotinina, relatados em usuários de cigarros eletrônicos são susceptíveis de causar alterações fisiológicas nos receptores nicotínicos de acetilcolina no cérebro que sustentariam o vício em nicotina. Isso é particularmente preocupante para adolescentes e adultos jovens, visto que a exposição precoce à nicotina aumenta a gravidade da futura dependência à nicotina. Além disso, alguns adolescentes relataram sintomas de dependência de nicotina durante o uso de tabaco, pelo menos 1–3 dias por mês. A dependência à nicotina em adolescentes provavelmente ocorreria dentro de 1 ano após o início do tabagismo semanal ou diário, independentemente das variáveis sociodemográficas. É importante ressaltar que quando o início do tabagismo começou em uma idade mais jovem, a transição para o tabagismo semanal e diário foi mais rápida, indicando uma sensibilidade neurobiológica juvenil à nicotina. Descobriu-se ainda que os sintomas de dependência da nicotina podem ser detectados entre os adolescentes antes de eles terem fumado 100 cigarros ⁽¹⁵⁾.

Como existem poucas medidas validadas para avaliar a dependência do uso de cigarros eletrônicos, alguns pesquisadores adaptaram aquelas originalmente desenvolvidas para medir a dependência em fumantes de cigarros convencionais. Entre os adultos, as pontuações nessas medidas foram consistentemente mais baixas em usuários de cigarros eletrônicos do que em fumantes de cigarros convencionais. Ainda assim, as pontuações para dependência de cigarro eletrônico entre ex-fumantes foram positivamente

associadas à concentração de nicotina no líquido do cigarro eletrônico e ao tipo de dispositivo usado. É difícil interpretar a pesquisa nesta área porque a medição da dependência do cigarro eletrônico entre os jovens não foi padronizada e há uma grande variação nas combinações de dispositivo / líquido eletrônico, que permitem a administração ajustável de nicotina entre os participantes do estudo. O risco de dependência dos cigarros eletrônicos tem o potencial de ser pelo menos equivalente ao dos cigarros convencionais, dados os níveis de dose de nicotina produzidos por esses produtos, particularmente entre usuários experientes que operam dispositivos de nova geração ⁽¹⁵⁾.

Efeitos da nicotina em usuários jovens ⁽¹⁵⁾

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

O cérebro passa por um desenvolvimento neurobiológico significativo durante a adolescência e a idade adulta jovem, que são períodos críticos de sensibilidade a insultos neurobiológicos (como a nicotina) e plasticidade induzida pela experiência. A plasticidade se refere ao entendimento atual de que o cérebro continua a mudar ao longo da vida, não apenas por causa do crescimento e desenvolvimento neural normal, mas também por causa das mudanças nas exposições neurobiológicas ambientais (como a nicotina), lesões, comportamentos, pensamentos e emoções. A nicotina tem danos e efeitos mais significativos e duráveis em cérebros de adolescentes em comparação com cérebros de adultos. Além de sua vulnerabilidade única ao uso de nicotina, e, portanto, a aceitação do fumo, adolescentes podem ser particularmente

vulneráveis às consequências prejudiciais de exposição à nicotina, incluindo um aumento na procura de drogas, déficits de atenção e cognição e transtornos do humor. Associações fortes, temporais e dependentes da dose foram relatadas, e um mecanismo biológico plausível sugere que mudanças de longo prazo no sistema neural no sistema de recompensa ocorre como resultado do tabagismo no adolescente. Adolescentes fumantes de cigarros convencionais têm taxas desproporcionalmente altas de abuso de substância, e estudos longitudinais sugeriram que adolescentes precocemente fumando pode ser o ponto de partida ou "porta de entrada" para abuso de substâncias mais tarde na vida. Ambas as melhorias cognitivas e déficits cognitivos foram relatados após a exposição à nicotina em adultos humanos saudáveis, enquanto adolescentes ao fumarem tem prejuízo aos processos de cognição e atenção. Evidências consistentes de que tanto o uso do tabaco quanto a dependência de produtos do tabaco entre adolescentes de fato aumentaram o risco de transtornos de ansiedade. Outros estudos demonstraram que o início precoce do tabagismo está associado a um menor tempo para o início de um transtorno de ansiedade, e há uma associação positiva entre o tabagismo no adolescente, particularmente por meio de uma via da nicotina, e ansiedade em início da idade adulta ⁽¹⁵⁾.

Dada a evidência existente de estudos em humanos e animais sobre o impacto prejudicial da exposição à nicotina no desenvolvimento do cérebro de adolescentes, o uso de cigarros eletrônicos por jovens deve ser evitado e ativamente desencorajado. Tanto a pré-adolescência quanto a adolescência são períodos de desenvolvimento associados ao aumento da vulnerabilidade ao vício da nicotina, e a exposição à nicotina durante esses períodos pode levar a mudanças duradouras na plasticidade comportamental e neuronal. Estudos revelam que, para a maioria dos usuários de tabaco, o uso inicial começa antes dos 18 anos de idade. Além disso, em alguns adolescentes, os sintomas de dependência da nicotina podem se desenvolver após a exposição a níveis muito baixos de nicotina - menos de 100 cigarros. Além disso, os modelos animais de exposição à nicotina na adolescência revelam alterações neurais e comportamentais consistentes com uma maior probabilidade de uso futuro de nicotina, aumento da ativação das vias de recompensa e, ao contrário dos animais adultos, diminuição dos efeitos aversivos. Com relação aos cigarros

eletrônicos, os dados demonstram que o uso adolescente desses dispositivos está associado ao uso de tabaco, álcool e outras drogas. Por fim, estudos em animais e humanos sugerem uma relação bidirecional entre o tabagismo de cigarros convencionais e a exposição à nicotina na adolescência e fatores relacionados a transtornos disruptivos que prejudicam o desempenho acadêmico, bem como à depressão ⁽¹⁵⁾.

Exposição materna à nicotina ⁽¹⁵⁾

Resultados na saúde pré-natal e pós-natal ⁽¹⁵⁾

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

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

evitar a exposição secundária de fumaça de cigarro eletrônico e fumo passivo durante a gravidez ⁽¹⁵⁾.

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

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

SIDS é a morte repentina e inexplicável de uma criança com menos de 1 ano de idade. O tabagismo materno e a exposição infantil ao fumo passivo foram causalmente associados à SID, com 20-29% das mortes de SID atribuível ao tabagismo materno ou de cigarro convencional durante a gravidez. A exposição pré-natal aos cigarros e ao tabaco sem fumaça foram associados com risco aumentado de eventos de apnéia, que foram ligados ao aumento do risco de SID. Evidências de modelos animais apoiam a hipótese de que a exposição pré-natal à nicotina altera a função autonômica fetal e a excitação, o que poderia aumentar o risco de SID. Uma relação dose-resposta entre cotinina (o principal metabólito da nicotina) e padrões alterados de excitação foi demonstrado em bebês prematuros, e esta relação é sugestiva do papel da nicotina nos déficits de excitação que podem estar ligados à SID. A exposição pré-natal à nicotina também está associada à sinalização alterada da serotonina no tronco cerebral

no modelo animal, levando a um reflexo cardíaco exagerado, resultando em bradicardia, hipotensão e apneia ⁽¹⁵⁾.

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

Vários estudos em bebês investigaram a atividade fisiológica do cérebro em resposta a estímulos auditivos (a cóclea traduz o som em impulsos nervosos a serem enviados ao cérebro), a atividade neuroelétrica do nervo auditivo e a resposta coclear, com relatos de que a exposição pré-natal ao uso de cigarro (comparada com bebês não expostos) está associada a alterações na assimetria hemisférica e atividade cerebral reduzida relacionada ao processamento da fala em recém-nascidos saudáveis com pelo menos 2 dias de idade. Também, estudos adicionais investigaram os efeitos de uso materno de cigarro durante a gravidez na audição, por meio de respostas do tronco encefálico em recém-nascidos (≤ 2 dias de idade) e bebês (6 meses de idade), encontrando maior resposta neuroelétrica estímulos ao som, um fenômeno que pode perturbar a capacidade de uma criança para codificar informações auditivas, potencialmente levando a déficits no desenvolvimento da linguagem. Além disso, demonstraram relações dose-resposta entre processamento auditivo e níveis de cotinina maternos alterados ⁽¹⁵⁾.

Associações foram demonstradas em humanos entre o uso de cigarro pela mãe durante a gravidez e risco para a criança de tabagismo/dependência de nicotina, abuso de drogas e obesidade. O uso de tabaco pelos pais é um dos muitos conhecidos fatores de risco para o início do tabagismo na prole, progressão ao uso intenso e dependência de nicotina. Uso do tabaco pelos pais influencia seus

filhos por meio de ações sociais, ambientais, mecanismos cognitivos e genéticos. Como um subconjunto dessas influências, o uso de tabaco durante a gravidez foi estudado como um fator de risco independente e foi associado à prole em relação a suscetibilidade, iniciação, uso regular e dependência da nicotina. O tabagismo materno durante a gravidez tem um efeito teratológico com anormalidades decorrentes do efeito no ambiente uterino que interrompe sistemas neurais e dopaminérgicos que promovem a sensibilidade à dependência de nicotina ⁽¹⁵⁾.

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

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

Em contraste com os produtos de tabaco combustíveis, os DEFs (cigarros eletrônicos) não produzem emissões secundárias; o aerossol é produzido durante a ativação do dispositivo. Um pouco do aerossol é posteriormente exalado no meio ambiente onde não-usuários podem ser expostos por inalação, ingestão, ou contato dérmico. Os constituintes das emissões podem incluir nicotina, compostos de carbonil, VOCs, hidrocarbonetos poliaromáticos, TSNA, metais pesados e glicóis. A concentração de aerossol de cigarro eletrônico em um determinado microambiente depende principalmente da força da fonte ou do

número de cigarros eletrônicos usados, da taxa de emissão do aerossol para esse dispositivo, do design e líquidos usados, da combinação de produtos específicos, do número de *puffs* ou tragadas e da profundidade da inalação. A exposição passiva a cigarros eletrônicos causa um aumento na cotinina sérica que é semelhante à exposição passiva à fumaça do cigarro, sugerindo a necessidade de examinar o impacto da inalação passiva de nicotina em aerossol na função pulmonar de longo prazo. Além disso, há relatos de que a exposição indireta (meio ambiente e passiva) a nicotina e PG pode exceder os padrões de nível de exposição para efeitos não cancerígenos na saúde ⁽¹⁵⁾.

Efeitos reprodutivos

Os dados sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos nos sistemas reprodutivos e órgãos são muito escassos. A maioria da pesquisa usou um modelo animal, com esses estudos indicando claramente que o uso de e-cigarros pode perturbar o epitélio seminífero e a morfologia dos espermatozoides. Pode ainda exercer efeitos prejudiciais durante o processo de implantação e, principalmente durante a gravidez, pode levar a diversas patologias na descendência. É difícil explicar o efeito da vaporização na reprodução humana, mas os dados em modelos animais são alarmantes. E-cigarros são usados com frequência crescente por adolescentes, que são futuros pais em potencial. E-cigarros, mesmo quando livres de nicotina, incluem muitas substâncias nocivas (incluindo desreguladores endócrinos) que perturbam o equilíbrio hormonal de forma negativa, afetam a morfologia e a função dos órgãos reprodutivos. E-cigarros não podem ser considerados uma alternativa completamente saudável para fumar. Como acontece com o fumo, efeitos deletérios sobre o corpo humano e o sistema reprodutivo com a vaporização são prováveis, a partir da evidência limitada até o momento. É importante notar que os sabores encontrados em E-líquidos são extremamente diversos e são frequentemente mais tóxicos do que a nicotina sozinha, o que também foi demonstrado em tecido animal. A popularidade crescente do tabagismo eletrônico, principalmente por adolescentes, significa que mais pesquisas envolvendo tecidos e órgãos humanos são necessárias, incluindo uma análise dos efeitos na saúde da mudança do tabagismo para a vaporização. É, de se notar, que a vaporização não pode ser usada para dissuadir os fumantes de usar a vaporização para parar de fumar. A evidência é

mínima; no entanto, tal como é, apoia-se a vaporização como mais segura do que fumar, embora não seja isenta de danos ⁽¹⁶⁾.

Usuários inexperientes e experientes de cigarros eletrônicos ⁽¹⁷⁾

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

Questão 3

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

Com a evolução dos DEFS ou E-cigarros para a terceira e quarta geração, bem como a prevalência crescente de seu uso, tem havido um aumento compreensível de preocupação sobre seus efeitos na saúde. Esta preocupação é baseada principalmente em inconsistências entre o conteúdo real e a rotulagem dos ingredientes dos líquidos e emissões, o controle de qualidade

inadequado na segurança e conteúdo dos líquidos utilizados, bem como uma ausência de fabricação certificada internacionalmente. Além disso, os líquidos estão disponíveis gratuitamente via Internet. Vem aumentando as evidências que indicam danos e até mortes associadas ou supostamente atribuíveis a o uso de cigarros eletrônicos foram relatadas. Além da nicotina, a maioria dos cigarros eletrônicos contém e emite substâncias potencialmente tóxicas, a exposição à nicotina é altamente variável e depende das características do dispositivo e do líquido, bem de como o dispositivo é operado; no entanto, tóxicos, cancerígenos e partículas ultrafinas conhecidas por causar efeitos adversos na saúde também foram encontrados, questionando a legitimidade de seu uso como substitutos. Além disso, o uso de cigarro eletrônico por curto prazo tem efeitos fisiológicos adversos imediatos semelhantes para aqueles vistos com o tabagismo e a exposição passiva ao vapor do cigarro eletrônico também tem potencial para causar efeitos adversos à saúde. Os efeitos nos diferentes órgãos e sistemas humanos podem ser: respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, urogenital e dermatológico ⁽¹⁸⁾.

Efeito respiratório

O surto de lesão pulmonar aguda relacionada à vaporização nos Estados Unidos, chamada EVALI (cigarro eletrônico ou uso de produto para vaporização associada à lesão pulmonar aguda), reacendeu as preocupações sobre os efeitos da vaporização na saúde. Os relatos de casos iniciais de lesão pulmonar relacionada à vaporização datam de 2012, mas o surto contínuo de EVALI começou no verão de 2019 e foi implicado em 2.807 casos e 68 mortes até o momento desta redação. A revisão da literatura científica revelou 216 casos de pacientes que abrangeram 41 relatos de lesão pulmonar do parênquima atribuída à vaporização. O tetrahydrocannabinol foi a substância mais comumente vaporizada, e o acetato de vitamina E foi encontrado em amostras de muitos indivíduos afetados. No entanto, nenhum componente ou contaminante específico foi identificado conclusivamente até o momento como a causa da lesão. Os pacientes apresentam tosse, dispneia, sintomas constitucionais e sintomas gastrointestinais. Os achados radiológicos e histopatológicos demonstram um espectro de padrões de lesão aguda inespecíficos. Um alto índice de suspeita combinado com uma boa história são as chaves para um

diagnóstico preciso. O tratamento é de suporte; a taxa de mortalidade é baixa e a maioria dos pacientes se recupera. Os corticosteroides têm sido usados com aparente sucesso em pacientes com doença grave, mas estudos mais rigorosos são necessários para esclarecer seu papel no tratamento da lesão pulmonar relacionada à vaporização ⁽¹⁹⁾.

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

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

Os cigarros eletrônicos vêm em muitos formatos e tamanhos. A maioria tem uma bateria, um elemento de aquecimento e um local para armazenar um líquido. Alguns dispositivos têm configurações de voltagem modificáveis, que permitem que esses produtos sejam usados em uma ampla gama de temperaturas. Dispositivos de cigarro eletrônico ou vaporizador aquecem um líquido para produzir um aerossol para inalação. O líquido geralmente contém nicotina ou aromatizantes em proporção de diluente (propilenoglicol e glicerol), mas pode conter outros produtos químicos. Além disso, os DEFs podem ser usados para ofertar THC ou outras substâncias não contendo nicotina. Descobertas nacionais e estaduais indicam que THC contendo produtos de cigarro eletrônico ou vaporizador, particularmente aqueles de fontes informais (em contraste com aqueles comprados de fornecedores comerciais), como amigos, membros da

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

A maioria dos pacientes com EVALI são homens (70%) e brancos (78%); 40% são jovens adultos de 18 a 24 anos. Comorbidades são comuns entre pacientes com EVALI. Pacientes que foram reinternados ou morreram após a hospitalização por EVALI tinham mais história de doença do coração, doença pulmonar crônica, múltiplas comorbidades, diabetes e idade avançada. A maioria das pessoas afetadas por EVALI usaram produtos contendo THC e 14% dos pacientes com EVALI relataram uso exclusivo de produtos contendo nicotina ⁽⁸⁾. DEFs (E-cigarros, ou vapings) testados pelo FDA mostraram que 50% continham THC, e destes, 50% continham acetato de vitamina E (VEA). CDC identificou VEA no fluido pulmonar de 94% dos pacientes. VEA está incluído em uma variedade de produtos orais e dérmicos e é clivada em vitamina E durante a

absorção pelo corpo, e é usado na indústria de alimentos como antioxidante e conservante ⁽²⁰⁾.

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

Efeito cardiovascular

Atualmente, evidências diretas de ensaios clínicos e estudos de coorte de longo prazo em relação aos efeitos cardiovasculares dos cigarros eletrônicos não estão disponíveis e as consequências de seu uso crônico são em grande parte desconhecidas. A única evidência epidemiológica disponível baseia-se nos dados observacionais de dois estudos. As pesquisas nacionais de entrevista de saúde de 2014 (N=36.697) e 2016 (N=33.028) sugerem um aumento risco de infarto do miocárdio (MI) em usuários de cigarros eletrônicos (odds ratio 1,79, IC95% 1,20 a 2,66), embora em menor grau do que fumar o cigarro convencional (2,72; 2,29 a 3,24). Na ausência de evidências robustas de longo prazo sobre o impacto dos cigarros eletrônicos nas doenças cardiovasculares, apenas estimativas indiretas podem ser feitas. Estas são baseadas ensaios de cessação de fumo que usaram terapias de reposição de nicotina (NRTs), ou estimando os níveis de várias substâncias nocivas em E-líquidos e vapores/aerossóis, bem como por estudos experimentais em animais e humanos e estudos in vitro que investigam as respostas à exposição a essas substâncias que são conhecidas por aumentar o risco cardiovascular ⁽²¹⁾.

Estudo incluindo 11.647 pacientes descobriram que a terapia de reposição nicotínica (NRT) estava associada com um risco aumentado de qualquer evento

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

Os efeitos cardiovasculares prejudiciais dos cigarros eletrônicos também foram avaliados indiretamente, com base na toxicidade de vários constituintes, bem como sobre marcadores substitutos que são conhecidos por aumentar o risco cardiovascular. Um recente estudo examinando os efeitos agudos dos cigarros eletrônicos no sistema cardiovascular (5-30 minutos após o uso) e após a mudança do tabagismo para o consumo crônico de cigarro eletrônico (tempo médio de avaliação de 245 dias), mostrou que a exposição a cigarros eletrônicos leva a aumento agudo da frequência cardíaca (FC), pressão sistólica arterial (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Ao mudar do tabagismo para o uso crônico de cigarros eletrônicos não afetou a FC, e significativamente reduziu tanto PAS quanto a PAD. A estimulação atomizada da nicotina também pode ter um impacto prejudicial a longo prazo no crescimento da parede vascular. Em um estudo observacional entre jovens fumantes o tabagismo eletrônico aumentou a rigidez arterial (medido pela velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral) 5 minutos após o uso. Além disso, fumar cigarros eletrônicos por mais de 30

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

A evidência indireta disponível em relação ao efeito no sistema cardiovascular dos E-cigarros é atualmente baseada principalmente em estudos observacionais não randomizados de pequenos tamanhos de amostra, qualidade geral moderada e curto prazo de acompanhamento. A maioria dos estudos sugere

potenciais danos cardiovasculares de cigarros eletrônicos por meio de mecanismos que aumentam o risco de trombose e aterosclerose ⁽²¹⁾.

Efeito gastrointestinal

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

Efeito neurológico

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

Efeito urogenital

Insuficiência renal aguda pode ocorrer. Há evidências de vários estudos de que a urina de usuários de cigarros eletrônicos contém substâncias cancerígenas. Vários dos biomarcadores urinários carcinogênicos têm uma forte ligação com o câncer de bexiga. O grau em que as exposições a substâncias tóxicas relacionadas ao cigarro eletrônico influenciam o desenvolvimento do câncer de bexiga merece pesquisas adicionais. As implicações a longo prazo da exposição urológica crônica a carcinógenos urinários de usuários de cigarros eletrônicos são desconhecidas e exigirão acompanhamento em longo prazo. No entanto, a análise atual fornece uma justificativa científica útil para considerar os aspectos específicos carcinogênicos do uso de cigarros eletrônicos. Embora o potencial maligno dos cigarros eletrônicos para o câncer de bexiga permaneça

desconhecido e seja provavelmente menor do que o dos cigarros combustíveis, a mera presença desses biomarcadores urinários fortemente associados à carcinogênese é altamente preocupante ⁽²²⁾.

Efeito dermatológico

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

Questão 4

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

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

A forma de nicotina normalmente usada em E-líquidos é denominada como nicotina de "base livre". A nicotina de base livre é volátil. Como resultado, quando um aerossol de cigarro eletrônico é inalado por um usuário, a nicotina tem maior probabilidade de eliminar as gotículas do gás de aerossol, depositando-se na

boca e no trato respiratório superior, onde será absorvida pelo sangue. A necessidade de um cigarro eletrônico mais eficaz e atraente com produtos fornecendo alternativas satisfatórias para fumar tem levado ao recente desenvolvimento e comercialização de E-líquidos contendo "sais de nicotina". Os sais de nicotina são formados pela reação da nicotina com um ácido adequado e são menos voláteis do que a nicotina de base livre. Como resultado, uma fração maior de nicotina na forma de sal deveria permanecer em gotículas de aerossol inaladas até que o aerossol atinja os alvéolos para absorção pulmonar. Para absorção pulmonar, uma vez depositados, os sais de nicotina devem primeiro se dissociar em base livre e ácido, para permitir a nicotina de base livre, não polar, solúvel em lipídios, entrar nos alvéolos ⁽²³⁾.

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

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

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

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

Específico para os jovens, o vício e a dependência da nicotina que levam ao uso de tabaco por toda a vida são uma grande preocupação quando se considera o uso de cigarros eletrônicos. Noventa por cento dos fumantes de cigarros adultos começaram a fumar antes dos 18 anos, e o cérebro do adolescente é mais suscetível ao vício da nicotina, mesmo com exposição intermitente. A nicotina é um ingrediente na maioria das soluções de cigarro eletrônico e é o ingrediente principal em produtos de tabaco que causa dependência. As ações psicoativas primárias da nicotina estão relacionadas à sua ligação ao receptor colinérgico da nicotina no cérebro para liberar dopamina, que é parte da via envolvida na

recompensa induzida por drogas. A dependência da nicotina é uma adaptação à exposição à nicotina durante tempo e, portanto, as altas concentrações de nicotina nos cigarros eletrônicos são uma grande preocupação. Estudos sobre o uso de cigarros eletrônicos revelaram que, dependendo da duração do uso e da topografia de inalação do usuário, os níveis séricos de nicotina podem ser tão altos com o uso de cigarros eletrônicos quanto com o uso de um cigarro convencional. Em 1 estudo, as concentrações de cotinina urinária (um biomarcador para exposição à nicotina) entre adolescentes que usam JUUL foi ainda maior do que as concentrações de cotinina urinária daqueles que fumavam cigarros convencionais. A terapia de reposição de nicotina aprovada pela FDA aumenta as concentrações séricas de nicotina gradualmente e em níveis mais baixos do que os cigarros, diminuindo assim o potencial de dependência ⁽²⁶⁾.

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

Carcinogênese

Os efeitos dos cigarros eletrônicos não se limitam aos cânceres de cabeça e pescoço, e há evidências crescentes que sugerem que eles podem desempenhar papéis ativos na patogênese de outras doenças malignas, como câncer de pulmão e bexiga. Por exemplo, há relatos que cigarro eletrônico age nas células do pulmão humano e da bexiga, sugerindo suscetibilidade dessas células à transformação oncogênica e carcinogênese. Outros experimentos in vitro usando células epiteliais das vias aéreas humanas e experimentos in vivo

em pulmões de camundongos demonstraram que o aerossol dos cigarros eletrônicos induz estresse oxidativo, esgota a glutathione e regula positivamente a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, a exposição ao cigarro eletrônico mostrou promover transição epitelial para mesenquimal em células de câncer de pulmão, sugerindo eles podem contribuir para a metástase em indivíduos com risco de câncer de pulmão. Usuários do E-cigarro demonstraram maiores concentrações de aminas aromáticas carcinogênicas, sugerindo um papel potencial do cigarro eletrônico na patogênese do câncer de bexiga. A pesquisa atual sobre o papel dos cigarros eletrônicos no câncer concentra-se principalmente em cabeça e pescoço, câncer de bexiga e pulmão, e a maioria de evidência na literatura é limitada a estudos *in vitro* ou *in vivo*. O perfil de segurança dos cigarros eletrônicos nesses tipos de câncer precisa ser avaliado em mais detalhes usando estudos clínicos para entender melhor os efeitos toxicológicos dos cigarros eletrônicos na promoção da carcinogênese ⁽²⁷⁾.

Questão 5

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

Desde o lançamento do cigarro eletrônico de primeira geração, que era em forma de cigarro, três gerações se seguiram. A segunda geração de dispositivos exibiu uma mudança de estilo, bem como introduziram elementos de baterias recarregáveis maiores e tanques de fluido de cigarro eletrônico recarregáveis. Dispositivos de terceira geração adicionaram a capacidade de modificar a voltagem fornecida ao atomizador para alterar a temperatura do atomizador, geralmente até 212 °C, com consequentes efeitos na quantidade de produção de vapor. Além disso, dispositivos de terceira geração, com maior capacidade de bateria e o tamanho da unidade, permitiu a fixação de tanques maiores permitindo maior armazenamento de líquidos para cigarros eletrônicos. Estas mudanças operacionais, bem como a capacidade do usuário avançado de pessoalmente modificar os dispositivos adicionando uma variável difícil de se controlar na avaliação do risco da unidade de cigarro eletrônico, especialmente considerando o potencial de abuso de drogas ⁽²⁸⁾.

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

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

Cannabis

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

Cannabis aproximadamente uma vez por semana durante vários anos, mas nunca tinha fumado ⁽²⁸⁾.

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

Além de usar dispositivos de vaporização, como cigarros eletrônicos, para vaporizar E-líquidos e material vegetal de Cannabis, os dispositivos também são empregados para consumir concentrados de Cannabis de alta potência que contêm conteúdo de Δ -9-THC significativamente maior (~80% c.f. ~10%), e pode ser facilmente vaporizado. Os concentrados podem ser divididos em quatro categorias: **kief** de processos de extração a seco, como gelo seco; óleo de haxixe (também conhecido como bolha) da extração de água; óleo de mel butano (BHO) (também conhecido como cera, quebra ou broto) de extração de solvente de butano (outros solventes orgânicos também podem ser usados); e óleo de CO₂. Porque o processo de extração não é regulamentado e muitas vezes realizado em laboratórios clandestinos, existe uma ampla variação na pureza e potência desses produtos. Vapers de Cannabis experientes relataram

preferência por óleo de haxixe (45,5%), e botões secos (39,4%) sobre cera Δ -9-THC (15,2%). A análise dos concentrados revelou que 83,3% das amostras continha alguns solventes residuais, sendo isopentano o mais comum solvente residual identificado (29,8%) e pesticidas (33,3% das amostras de concentrado). Um novo método de envolvimento em canabinóides é por meio de uma técnica conhecida como “dabbing”, que envolve aquecer um concentrado de Cannabis, muitas vezes BHO, em altas temperaturas e inalando o vapor resultante, e muitas vezes, a “pincelada” de óleo é vaporizada na extremidade de uma haste de vidro que foi aquecida com um maçarico ou usada em um vaporizador ou cigarro eletrônico ⁽²⁸⁾.

Canabinóides sintéticos

Os canabinoides sintéticos (SCs) consistem em centenas de drogas sintéticas com base na estrutura de Δ -9-THC, e são particularmente atraentes para os jovens devido a: falta de disponibilidade métodos de detecção em fluidos corporais, amplamente causados por um influxo regular de novas entidades estruturantes para o mercado; a percepção de que as drogas são naturais e, portanto, legais e/ou inofensivas; e a facilidade de acesso, muitas vezes através de lojas de conveniência e da Internet. Os nomes das ruas para SCs variam de acordo com país; os mais comuns são “K2”, “Spice” e “Kronic”. As vias usuais de administração são inalatórias, intranasais e orais. A maior afinidade de SCs e a presença de múltiplos ativos metabólitos podem explicar o aumento da morbidade e mortalidade visto com abuso de SC quando comparado com Cannabis ⁽²⁸⁾.

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

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

Metanfetamina

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

Inquietação, insônia, hipertermia, convulsões, agitação, psicose, paranoia, sede, diaforese, parestesia, dores de cabeça, agressão, angina, náuseas e vômitos, alucinações, palpitações, dispneia, fibrilação ventricular, infarto do miocárdio, cárie dentária (boca de metanfetamina), coma e insuficiência renal, bem como rabdomiólise e ideação suicida foram relatados. Um aumento na taxa de acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico em jovens (<45 anos) também foi relatado com acidente vascular cerebral isquêmico notado como mais comum com uma via de administração inalatória ⁽²⁸⁾.

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

3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA)

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

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

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

Catinonas sintéticas

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

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

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

Os efeitos adversos do uso de mefedrona incluem uma mudança na temperatura corporal, agitação, midríase, fala arrastada, visão turva, náusea, vômito e convulsão. Os efeitos tóxicos agudos incluem hipertensão, taquicardia, dor torácica, paranoia, psicose e ideação suicida. Houve pelo menos 12 casos documentados em que a morte foi atribuída à mefedrona ou intoxicação por múltiplas drogas envolvendo mefedrona ⁽²⁸⁾.

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

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

Cocaína

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

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

Fóruns de drogas ilícitas sugerem que a cocaína em sua forma de base livre (crack) está sendo usada em dispositivos do tipo cigarro eletrônico com usuários afirmando que os E-líquidos contendo cocaína estão disponíveis para compra. Os dados da pesquisa revelaram que 10,9% dos usuários de DEFs vaporizaram cocaína em pó e 8,4% vaporizaram crack de cocaína. O ponto de fusão do sal cloridrato da cocaína é 195° C, no entanto, na temperatura de vaporização a cocaína se decompõe. A cocaína pode ser convertida de sal cloridrato para a forma de base livre que pode ser volatilizada em ~100 °C, porém em temperaturas superiores a 200 °C a perda do grupo benzoíla através de uma reação de eliminação começa a ocorrer e os degradantes termolíticos que podem ser gerados no processo de aquecimento à vaporização, para cocaína e metanfetamina, incluem potenciais cancerígenos e produtos psicoativos de pirólise ⁽²⁸⁾.

Heroína

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

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

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

Fentanil

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

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

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

Questão 6

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

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

O uso de qualquer produto do tabaco por jovens é inseguro, incluindo cigarros eletrônicos (E-cigarros). A maioria dos E-cigarros contém nicotina, que é altamente viciante, pode prejudicar o desenvolvimento do cérebro do adolescente e pode aumentar o risco de dependência futura de outras drogas. O uso de cigarros eletrônicos aumentou consideravelmente entre os jovens dos EUA desde 2011. Vários fatores contribuíram para esse aumento, incluindo sabores atraentes para os jovens e inovações de produtos. Em meio ao uso generalizado de cigarros eletrônicos e à popularidade de certos produtos entre os jovens, em 6 de fevereiro de 2020, a Food and Drug Administration (FDA) implementou uma política que prioriza a fiscalização contra a fabricação, distribuição e venda de certos produtos pré-preenchidos com sabor não autorizado ou cigarros eletrônicos com cartucho (exceto tabaco ou mentol). O CDC e a FDA analisaram dados nacionalmente representativos da Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2020 (NYTS), uma pesquisa transversal, baseada nas escolas, e auto administrada no ensino médio (6^a a 8^a séries) e no superior (9^a série), de 16 de janeiro a 16 de março de 2020. O uso atual de cigarros eletrônicos (últimos 30 dias) foi avaliado de maneira geral e por tipo de dispositivo e sabor. Estimativas de prevalência ponderada e totais populacionais foram calculados. Em 2020, 19,6% dos alunos do ensino médio (3,02 milhões) e 4,7% dos alunos do ensino superior (550.000) relataram uso atual de cigarro eletrônico. Entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos, 38,9% dos alunos do ensino médio e 20,0% dos alunos do ensino superior relatou uso de cigarros eletrônicos em 20 ou mais dos últimos 30 dias; 22,5% dos usuários do ensino médio e 9,4% dos usuários do ensino superior relatou uso diário. Entre todos os usuários atuais de cigarros eletrônicos, 82,9% usaram cigarros eletrônicos com

sabor, incluindo 84,7% dos usuários do ensino médio (2,53 milhões) e 73,9% dos usuários do ensino médio (400.000). Entre os atuais usuários de cigarros eletrônicos do ensino médio, o mais comum tipo de dispositivo usado foi de cápsulas ou cartuchos pré-cheios (48,5%; 1,45 milhões), seguido por descartáveis (26,5%; 790.000), e tanques (14,8%; 440.000). Entre as correntes do ensino médio usuários de cigarros eletrônicos, o tipo de dispositivo mais comumente usado foi pods ou cartuchos pré-preenchidos (41,3%; 220.000), seguidos por tanques (21,5%; 110.000) e descartáveis (15,2%; 80.000). Entre os alunos do ensino médio que atualmente usavam qualquer tipo de cigarros eletrônicos com sabor, os tipos de sabor mais comumente usados eram frutas (73,1%; 1,83 milhão); hortelã (55,8%; 1,39 milhões); mentol (37,0%; 920.000); e doces, sobremesas ou outros doces (36,4%; 910.000). Entre os alunos do ensino superior que atualmente usa qualquer tipo de cigarro eletrônico com sabor, o mais comum tipo de sabor usados foram frutas (75,6%; 290.000); doce, sobremesas ou outros doces (47,2%; 180.000); hortelã (46,5%; 180.000); e mentol (23,5%; 90.000). Entre os usuários atuais de cápsulas ou cartuchos pré-preenchidos com sabor, os sabores mais utilizados foram frutas (66,0%; 920.000); hortelã (57,5%; 800.000); mentol (44,5%; 620.000); e balas, sobremesas ou outros doces (35,6%; 490 mil). Entre os atuais usuários de cigarros eletrônicos descartáveis com sabor, o os tipos de sabor mais comumente usados foram frutas (82,7%; 650.000), hortelã (51,9%; 410.000); doces, sobremesas ou outros doces (41,7%; 330.000); e mentol (23,3%; 180.000). Em 2020, aproximadamente um em cada cinco alunos do ensino médio e um em cada 20 alunos do ensino superior atualmente usa cigarros eletrônicos. Em comparação, em 2019, 27,5% do ensino médio alunos (4,11 milhões) e 10,5% dos alunos do ensino superior (1,24 milhões) relataram o uso atual de cigarros eletrônicos. Apesar desses dados refletirem um declínio no uso atual de cigarros eletrônicos desde 2019, 3,6 milhões de jovens norte-americanos ainda usavam cigarros eletrônicos em 2020, e entre os usuários atuais, mais de oito em cada 10 relataram usar cigarros eletrônicos com sabor. Consistente com 2019, pods ou cartuchos pré-preenchidos eram os tipos de dispositivo mais comumente usado em 2020; no entanto, durante 2019-2020, o uso de cigarros eletrônicos descartáveis aumentou aproximadamente 1.000% (de 2,4% a 26,5%) entre o ensino médio usuários atuais de cigarros eletrônicos

e aproximadamente 400% (de 3,0% a 15,2%) entre os cigarros eletrônicos atuais do ensino superior. Embora o uso de e-cigarros com sabor de frutas fosse comum entre os usuários em 2020, as descobertas também sugerem mentol como sabor proeminente no uso de cigarro eletrônico, incluindo quase metade dos aromatizados usuários de cápsulas ou cartuchos pré-preenchidos e um quarto de sabores usuários de produtos descartáveis. Implementação abrangente de estratégias baseadas em evidências nos níveis nacional, estadual e local, em coordenação com a regulamentação da FDA, pode prevenir e reduzir o uso do produto de tabaco juvenil. Estratégias para abordar os fatores que impulsionam os jovens no uso de cigarros eletrônicos são particularmente críticas. Além do FDA política de aplicação que proíbe a venda de cápsulas pré-preenchidas ou cigarros eletrônicos à base de cartuchos em qualquer sabor diferente de tabaco ou mentol, vários estados e comunidades restringiram todas as vendas de cigarros eletrônicos com sabor, incluindo mentol ⁽²⁹⁾.

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

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

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

Entre os produtos químicos identificados nos aerossóis estão os aldeídos, que são categorizados como irritantes primários do trato respiratório. Além disso, dois produtos químicos derivados do óleo essencial da casca de canela foram particularmente citotóxicos em doses encontradas nos líquidos de recarga, que são compostos altamente bioativos, tendo sido utilizados como um agente anticâncer, inseticida, bactericida, e comercialmente como aditivo em muitos alimentos e fragrâncias ⁽¹⁷⁾.

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

Os agentes aromatizantes em e-líquidos representam outra ameaça à saúde. A adição de agentes aromatizantes aumenta o apelo e reduz a percepção de risco dos cigarros eletrônicos em fumantes jovens e nascentes, o que é em parte uma contribuição para a tendência epidemiológica discutida do uso de cigarros

eletrônicos por jovens. Semelhante ao PG / VG, esses agentes são designados como seguros pelo FDA, mas têm dados de segurança de exposição inalatória limitados. Por exemplo, o diacetil (butanediona ou butano-2,3-diona), um produto químico com um intenso sabor amanteigado, tem toxicidade pulmonar conhecida, causando bronquiolite obliterante ou “pulmão pipoca” em trabalhadores de pipoca de microondas por exposição por inalação. Vários estudos detectaram diacetil e seu análogo de dicetona, 2,3-pentanediona, em “*vape e-liquids*”. Embora a exposição a dicetonas em cigarros eletrônicos com sabor seja evitável e desnecessária, a exposição quantitativa estimada permanece menor do que a de cigarros combustíveis. Por uma estimativa, o diacetil gerado como um produto de degradação da combustão em cigarros tradicionais pode ser 100 vezes maior do que o presente em cigarros eletrônicos. Atualmente, nenhuma orientação estabelece um risco aceitável para a inalação de diacetil ou seus análogos em cigarros eletrônicos. A extrapolação dos níveis de risco ocupacional de diacetil para estimativas de exposição à vaporização está repleta de suposições potencialmente imprecisas, especialmente quando aplicada a adolescentes ⁽³²⁾.

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

bronquiolite obliterante e exposições aéreas a produtos químicos com sabor de manteiga na instalação. Diacetil foi o mais proeminente produto químico nos aromatizantes da manteiga. Dois outros compostos aromatizantes de interesse, acetoína e 2,3-pentanodiona, estiveram presentes em significativas amostras⁽³³⁾.

Uma investigação de acompanhamento às seis outras fabricas de pipoca de micro-ondas descobriram que, em cinco das seis fábricas, misturadores de aroma de manteiga e funcionários trabalhando em área de embalagem perto de tanques de óleo aquecido, com exposição ao diacetil tão baixo quanto 0,2 ppm, tinham obstrução fixa das vias aéreas consistente com bronquiolite obliterante. Com base nessa ocorrência a bronquiolite obliterante (e algumas doenças respiratórias relacionadas das pequenas vias aéreas) tornaram-se comumente conhecidas como “pulmão pipoca”. O CDC em 2007 então, identificou sete casos de bronquiolite obliterante em trabalhadores em uma empresa de fabricação de aromatizantes, descobrindo que o diacetil está contido em uma variedade de sabores além do sabor da manteiga, e seu uso não se limita a instalações de pipoca de micro-ondas ou de condimentos alimentares, mas o Diacetil, 2,3-pentanodiona (uma substituição estruturalmente relacionada para diacetil), e acetoína são usados na fabricação de muitos outros alimentos para uma ampla gama de sabores além dos aromatizantes de manteiga (por exemplo, caramelo, pina colada, morango) ⁽³³⁾.

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

O aquecimento, vaporização e subsequente inalação desses produtos químicos aromatizantes em DEFs (E-cigarros) constitui um caminho de exposição para

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

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

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

Tabela de sabores que contêm diacetil

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

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

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

Aromas de álcool: “*brandy*”, rum, uísque, tequila, pina colada, etc.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Os agentes aromatizantes em e-líquidos representam outra ameaça à saúde. A adição de agentes aromatizantes aumenta o apelo e reduz a percepção de risco dos cigarros eletrônicos em fumantes jovens e nascentes, o que é em parte uma contribuição para a tendência epidemiológica discutida do uso de cigarros eletrônicos por jovens. Além disso a toxicidade está presente por exemplo no

diacetil - um composto aromatizante associado ao desenvolvimento do "pulmão pipoca" em trabalhadores após a exposição por inalação – detectado em 80% dos DEFs. Qualidade da evidência: moderada.

REFERÊNCIAS

1. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Beghrakis P. A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respiriologist. *Int J Environ Res Public Health* 2020 Mar 27;17(7):2248. doi: 10.3390/ijerph17072248. PMID: 32230711.
2. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: <https://www.fda.gov>.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: <https://www.cdc.gov>.
4. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: <https://www.who.int>.
5. European Medicine Agency (EMA). Disponível em URL: <https://www.ema.europa.eu/en>.
6. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: <https://www.canada.ca/en/public-health.html>.
7. Australian Government Department of Health. Disponível em URL: <https://www.health.gov.au>.
8. Public Health England. Disponível em URL: <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>.
9. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: <https://www.nhs.uk>.
10. AMSTAR tool. Disponível em URL: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>.

11. Risk of bias tools. Disponível em URL: <https://www.riskofbias.info>.
12. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>.
13. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from grade.pro.
14. Hendricks KJ, Temples HS, Wright ME. JUULing Epidemic Among Youth: A Guide to Devices, Terminology, and Interventions. *J Pediatr Health Care* 2020; 34: 395-403. Disponível em URL: <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.12.008>.
15. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. Public Health Service. Office of the Surgeon General, issuing body. | National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (U.S.). Office on Smoking and Health, issuing body. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. Description: Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016.
16. Szumilas K, Szumilas P, Grzywacz A, Wilk A. The Effects of E-Cigarette Vapor Components on the Morphology and Function of the Male and Female Reproductive Systems: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 24;17(17):6152. doi: 10.3390/ijerph17176152. PMID: 32847119.
17. Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press. Disponível em URL: <https://doi.org/10.17226/24952>.

18. Seiler-Ramadas R, Sandner I, Haider S, Grabovac I, Dorner TE. Health effects of electronic cigarette (e-cigarette) use on organ systems and its implications for public health. *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Jul 20. doi: 10.1007/s00508-020-01711-z. Epub ahead of print. PMID: 32691214.
19. Jonas AM, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. *Chest.* 2020 Oct;158(4):1555-1565. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.085. Epub 2020 May 19. PMID: 32442559.
20. Kiernan E, Click ES, Melstrom P, Evans ME, Layer MR, Weissman DN, et al. A Brief Overview of the National Outbreak of E-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury and the Primary Causes. *Chest.* 2020 Aug 3: S0012-3692(20)32095-X. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.068. Epub ahead of print. PMID: 32758560.
21. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2020 Jul 29:2047487320941993. doi: 10.1177/2047487320941993. Epub ahead of print. PMID: 32726563.
22. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2020 Mar 7: S2588-9311(20)30029-8. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.004. Epub ahead of print. PMID: 32192941.
23. O'Connell G, Pritchard JD, Prue C, Thompson J, Verron T, Graff D, et al. A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic profiles of cigarettes and e-cigarettes with nicotine salt formulations in US adult smokers. *Intern Emerg Med.* 2019 Sep;14(6):853-861. doi: 10.1007/s11739-019-02025-3. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30712148.

24. Talih S, Salman R, El-Hage R, Karaoghlanian N, El-Hellani A, Saliba N, et al. Effect of free-base and protonated nicotine on nicotine yield from electronic cigarettes with varying power and liquid vehicle. *Sci Rep.* 2020 Oct 1;10(1):16263. doi: 10.1038/s41598-020-73385-6. PMID: 33004992.
25. Fadus MC, Smith TT, Squeglia LM. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Aug 1; 201: 85-93. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011. Epub 2019 May 23. PMID: 31200279.
26. Walley SC, Wilson KM, Winickoff JP, Groner J. A Public Health Crisis: Electronic Cigarettes, Vape, and JUUL. *Pediatrics.* 2019 Jun;143(6): e20182741. doi: 10.1542/peds.2018-2741. PMID: 31122947.
27. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. *Clin Otolaryngol.* 2019 Sep;44(5):749-756. doi: 10.1111/coa.13384. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31148389.
28. Breitbarth AK, Morgan J, Jones AL. E-cigarettes-An unintended illicit drug delivery system. *Drug Alcohol Depend.* 2018 Nov 1; 192:98-111. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.031. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30245461.
29. Wang TW, Neff LJ, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, King BA. E-cigarette Use Among Middle and High School Students — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1310–1312. Disponível em URL: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e1>.
30. Huang LL, Baker HM, Meernik C, Ranney LM, Richardson A, Goldstein AO. Impact of non-menthol flavours in tobacco products on perceptions and use among youth, young adults and adults: a systematic review. *Tob Control.* 2017 Nov;26(6):709-719. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053196. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27872344.

31. Meernik C, Baker HM, Kowitt SD, Ranney LM, Goldstein AO. Impact of non-menthol flavours in e-cigarettes on perceptions and use: an updated systematic review. *BMJ Open*. 2019 Oct 16;9(10):e031598. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031598. PMID: 31619431.

32. Cao DJ, Aldy K, Hsu S, McGetrick M, Verbeck G, De Silva I, Feng SY. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol*. 2020 Jul;16(3):295-310. doi: 10.1007/s13181-020-00772-w. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32301069.

33. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect*. 2016 Jun;124(6):733-9. doi: 10.1289/ehp.1510185. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26642857.

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