

2021

Dispositivos Eletrônicos para Fumar

OS 01/2021 GGTAB

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 03
OBJETIVO	03
MÉTODO	04 a 06
RESULTADOS	06
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	07
QUESTÃO 1	07 a 35
QUESTÃO 2	35 a 68
QUESTÃO 3	68 a 151
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	151 a 154
REFERÊNCIAS	154 a 171

INTRODUÇÃO

Atualmente, no meio da pandemia SARS-CoV-2, há um interesse renovado na relação entre os produtos de tabaco e suscetibilidade a vírus respiratórios, especialmente aqueles que podem causar doenças graves, como vírus da gripe e SARS-CoV-2.

Os fumantes têm mais doenças respiratórias, incluindo resfriados, do que não fumantes. A taxa de influenza é o dobro em fumantes e eles também aumentaram as taxas de pneumonia bacteriana e tuberculose. Não tem sido dada atenção suficiente ao papel do tabagismo na transmissão e na taxa de mortalidade do SARS-CoV-2 ou COVID-19.

Os fumantes têm maior suscetibilidade ao COVID-19, já que o próprio ato de fumar aumenta a possibilidade da transmissão do vírus de mão para boca. Fumar também pode aumentar o risco de outros fatores de gravidade para COVID-19, como as comorbidades cardiovasculares. Além disso, a lesão pulmonar induzida por fumo aumenta a suscetibilidade a infecções pulmonares virais e bacterianas.

O uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) tem sido proposto como uma alternativa mais saudável, ou simplesmente uma substituição, nas tentativas tradicionais de cessação do tabagismo. No entanto, a exposição aos DEFs tem sido atribuído aumento da inflamação pulmonar, estresse oxidativo, inibição do sistema imunológico, hipersecreção de muco, e dano pulmonar, semelhante à patogênese observada a partir da exposição aos produtos de tabaco combustível.

Os DEFs tem sido associado para morte do epitélio respiratório e dano celular, e a alteração nas respostas inflamatórias. O líquido do cigarro eletrônico também tem efeitos inflamatórios, aumenta a suscetibilidade à infecção viral nas células das vias aéreas humanas e pode alterar a resposta imune antiviral. Os mecanismos de imunossupressão, a exemplo daquele ocorrido nos cigarros combustíveis, tem sido também estendido ao uso de DEFs.

Uma das lesões pulmonares induzidas pelos DEFs (EVALI) bem reconhecida e descrita tem componentes francamente inflamatórios, identificados por marcadores como a proteína C reativa sérica (PCR), reproduzidos em pacientes com síndrome respiratória relacionada à COVID-19 grave. Então, se houver uma conexão entre tal exposição (entrega de nicotina por DEFs) e o risco de sucumbir à COVID-19, então este risco se estende não apenas ao tabagismo, mas possivelmente também vaporizar através do uso de cigarro eletrônico.

A imunossupressão pulmonar, fatores inflamatórios, além da facilitação na transmissão pelo hábito de uso de cigarros convencionais e/ou dispositivos eletrônicos para fumar, tem sido motivo de preocupação das agências de controle de doenças em todo o mundo, principalmente porque jovens adultos compõem uma grande parte das hospitalizações por COVID-19, e entre os fatores considerados relacionados ao agravamento da doença pode estar a epidemia mundial de vaporização associada ou não ao uso de cigarros combustíveis.

OBJETIVO

Este produto (OS 01/2021 – GG TAB) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (3 questões problema):

1. Há evidências de que o uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), tanto do tipo cigarro eletrônico com refis líquidos, quanto do tipo “heat not burn”, aumente a morbi/mortalidade de pacientes contaminados pelo Sars-Cov-2?
2. Há estudos que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio pelo Sars-Cov-2?
3. Há evidências que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio e aumento da morbi/mortalidade por outras doenças infecciosas transmissíveis?

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, sua possível associação à COVID-19 e a outras infecções transmissíveis.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 01/2021 GG TAB) foram:

- Pacientes (adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos) em uso de dispositivos de fumar (do tipo cigarro eletrônico com refis líquidos ou do tipo “heat not burn”);
- 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 e Lilacs. Busca manual nas referências das referências selecionadas, e busca da informação não publicada (cinzenta).

Estratégia de busca utilizada

Infections OR Infected OR Infectious OR Mycoses OR Tuberculosis OR Bacterial OR Viral OR Coinfection OR Communicable Diseases OR Pneumonia OR Fungal OR Infection OR Severe Acute Respiratory Syndrome OR Sepsis OR Bacteremia OR Fungemia OR Septic OR Vaccine-Preventable Diseases OR Virus Diseases OR Viremia OR Infestation OR Infestations OR COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS OR COVID-19) AND (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 OR Tobacco Heating System OR heat-not-burn OR HNB OR Heated tobacco OR Heating tobacco)

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.

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.

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).

Apesar de idealmente dever-se utilizar o instrumento GRADE ⁽¹⁾ 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 **2.830**, sendo na base Medline **2.151** publicações, na Embase **678** e na Lilacs **1**. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **339** trabalhos (Tabela 1/OS 01/2021). Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 01/2021 GG TAB) **103 trabalhos**⁽²⁻¹⁰⁴⁾. O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/OS 01/2021). Foram excluídos **236** estudos e os motivos estão explicitados na Tabela 1/OS 01/2021.

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos **103** estudos ⁽²⁻¹⁰⁴⁾ avaliando O tema e/ou pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar, relacionado à COVID-19 e/ou outras infecções transmissíveis.

Questão 1

Há evidências de que o uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), tanto do tipo cigarro eletrônico com refis líquidos, quanto do tipo “heat not burn”, aumente a morbi/mortalidade de pacientes contaminados pelo Sars-Cov-2?

Diferentes relatos têm apontado que fumantes e vapers são mais vulneráveis a SARS-CoV-2 (Infecções Graves por Síndrome Respiratória Aguda por Coronavírus 2) ou mais propensos a resultados adversos se sofrerem COVID-19. A maioria desses relatos vinculando COVID-19 a efeitos nocivos com fumar ou vaporizar, são baseados em sua capacidade de aumentar a expressão da enzima angiotensina-conversora 2 (ACE2) no pulmão. Sabe-se que a ACE2 é a porta de entrada do SARS-CoV-2 às vias aéreas e é principalmente expressa nas células epiteliais alveolares tipo 2 e macrófagos alveolares².

Até o momento, a maioria dos estudos neste campo indicam que fumantes têm maior expressão de ACE2 nas vias aéreas do que não fumantes saudáveis. No entanto, embora relato recente indique que a vaporização do e-cigarro também causa a sobre regulação de ACE2 dependente de nicotina, outros revelam que nem a aguda inalação de vapor de cigarro eletrônico nem usuários de cigarro eletrônico tem aumento da expressão de ACE2 pulmonar, independentemente da presença de nicotina no E-líquido. Em relação a essas contradições, o conhecimento atual sugere que o aumento da expressão de ACE2 não é necessariamente ligado a maior suscetibilidade à infecção de SARS-CoV-2 e resultado adverso. Na verdade, a população idosa expressa níveis mais baixos de ACE2 do que os jovens e a interação SARS-CoV-2 / ACE2 diminui ainda mais a expressão ACE2. Na verdade, a maioria das mortes provocadas por COVID-

19 ocorreu em pessoas com mais de 60 anos de idade. Portanto, é plausível que o aumento da suscetibilidade para a progressão da doença e o subsequente fatal desfecho nesta população está relacionado à baixa geração de angiotensina 1-7 (Ang-1-7), o principal peptídeo gerado por ACE2, e provavelmente à sua inacessibilidade ao seu efeito anti-inflamatório. Além disso, parece que todos os esforços para aumentar a expressão de ACE2 podem resultar em uma melhor resolução do processo pneumônico associado a esta doença pandêmica. No entanto, complicações adicionais associadas a COVID-19 são eventos trombóticos aumentados e a tempestade de citocinas. Nos pulmões, o consumo de cigarro eletrônico tem sido correlacionado à toxicidade, estresse oxidativo e processos de resposta inflamatória. Mais recentemente, estudo revelou que enquanto o uso de cigarros eletrônicos contendo nicotina / aroma levam a desregulação significativa de citocinas e potencial ativação do processo inflamatório, nenhum desses efeitos foi detectado em cigarros eletrônicos não aromatizados e não contendo nicotina. Portanto, tomadas em conjunto essas observações, o uso de cigarro eletrônico ainda pode ser um fator de risco potente para o desenvolvimento de COVID-19 grave, dependendo do sabor e conteúdo de nicotina. Em resumo, parece que fumar ou vaporizar nicotina pode ter um impacto adverso no resultado da COVID-19².

Ao contrário dos produtos de tabaco convencionais, para os quais o FDA exige que advertências de saúde devem ser colocadas nos produtos, não há regulamentação clara ou advertências nas embalagens de cigarros eletrônicos, e seu uso a longo prazo e os efeitos à saúde resultantes permanecem em grande parte desconhecidos. Posteriormente, existem estudos limitados sobre os microbiomas de líquidos e cartuchos de cigarros eletrônicos. Embora nenhum estudo mostre evidência direta da presença de doenças inflamatórias por endotoxina bacteriana ou fungos em E-líquidos, um estudo recente detectou a presença de endotoxina bacteriana e glucano da parede celular fúngica em 23% e 81% dos produtos testados, respectivamente. Concentrações de endotoxinas foram encontradas em frequência 3,2 vezes maior nos cartuchos do que nos E-líquidos. Concentrações de glucano em E-líquidos com sabor de tabaco e mentol foram 10 e 3,5 vezes maiores do que em E-líquidos de aroma de frutas, respectivamente. Demonstrou-se um significativo efeito do vapor do cigarro

eletrônico no biofilme na formação de patógenos pulmonares e secreção de citocinas, potencialmente aumentando inflamação do pulmão. O microbioma oral de fumante de cigarro eletrônico também mostrou espécies bacterianas significativamente maiores e diferentes comunidades bacterianas quando comparadas a não fumantes. Os elementos bacterianos na saliva estavam intimamente associados à ingestão de nicotina entre os usuários de cigarros eletrônicos, e infecção bacteriana oral foi significativamente acelerada com a exposição a aerossóis de cigarros eletrônicos³.

Na última década, o microbioma do tabaco recebeu crescente atenção científica, e vários estudos têm caracterizado as comunidades bacterianas que colonizam uma variedade de produtos de tabaco fumado e sem fumaça. No entanto, existem lacunas em nossa compreensão do complexo bacteriano nesses produtos, bem como seus potenciais efeitos adversos nos microbiomas orais e pulmonares dos usuários e na saúde geral. Uma das questões mais importantes que exigem a pesquisa é se essas bactérias são ou não viáveis e capazes de transferir para o trato respiratório do usuário via fumaça. Outra área que permanece pouco explorada é a de comunidades de fungos presentes nos produtos do tabaco. Múltiplos gêneros de fungos são patógenos humanos conhecidos que são responsáveis por causar doenças orais e pulmonares associadas. Além disso, faltam pesquisas voltadas para caracterizar o microbioma potencial de líquidos eletrônicos³.

Vários estudos se concentraram nas áreas físicas e químicas dos constituintes desses líquidos e cartuchos. Estudos anteriores mostraram que sabores ou aditivos em produtos de tabaco têm afetado significativamente a diversidade bacteriana. No entanto, existe falta de dados sobre os efeitos dos vários sabores de narguilé que estão disponíveis no mercado no microbioma do tabaco. Especificamente, os efeitos da menta e do mentol continuam a ser explorados. No entanto, é importante notar que um estudo recente sugeriu o papel do vírus do tabaco (TMV) como mediador imunológico para resistência contra o vírus SARS-CoV-2. Dada a corrente crise de pandemia global, pode ser ainda mais importante do que nunca estudar as potenciais comunidades virais dos produtos de tabaco, bem como seus efeitos na saúde geral dos usuários³.

O tabagismo ainda é a principal causa de doenças evitáveis e morte nos EUA e em todo o mundo. Debaixo da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos dos EUA, as empresas fabricantes de tabaco precisam relatar as quantidades de constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais (HPHCs) em todos os produtos do tabaco. Embora a extensa lista de HPHC de 2012 inclui 93 produtos químicos, que são classificados como tóxicos cancerígenos, respiratórios, cardiovasculares ou reprodutivos ou compostos viciantes, esta não inclui microrganismos (bactérias e fungos) que comprovadamente contribuem para problemas de saúde resultados entre os usuários de tabaco. No entanto, nos últimos 50 anos, os pesquisadores estudaram microrganismos em uma variedade de produtos de tabaco usando técnicas baseadas e independentes de cultura. No geral, estudos caracterizaram mais de 89 gêneros bacterianos únicos e 19 gêneros de fungos em cigarros, charutos, cigarrilhas, narguilé e tabaco sem fumaça. Os gêneros bacterianos mais predominantes são Bacilos, Pseudomonas e Staphylococcus. Os gêneros de fungos identificados incluem Aspergillus, Penicillium, Alternaria, Cladosporium, Streptomyces e Candida, para citar alguns. Enquanto alguns dos microrganismos identificados são patógenos humanos conhecidos, outros são patógenos oportunistas em potencial. Dada a vasta gama de microrganismos que estão presentes em diversos tipos de produtos de tabaco, pesquisas futuras devem se concentrar na viabilidade desses microrganismos, como sua capacidade de transferência para o trato respiratório do usuário, potencialmente contribuindo para desfechos de problemas de saúde³.

O aparecimento do novo vírus SARS-CoV-2 fez com que os outros se esquecessem de epidemias que surgiram em 2019, com risco de subdiagnóstico das mesmas, como a EVALI, ou lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos (e-cig) ou vaporização. No verão de 2019, a primeira grande série foi publicada de casos diretamente relacionados ao uso desses produtos com o desenvolvimento de uma doença pulmonar, que foi definida como «pacientes que relatam o uso de cigarros eletrônicos ou outros produtos de vaporização, nos 90 dias antes de começar sintomas e lesões radiológicas com infiltrados pulmonares que não pode ser atribuído a outras causas. Uma das principais

causas do surto EVALI foram associadas ao acetato de vitamina E, encontrada no lavado broncoalveolar de pacientes com EVALI, mas não em lavado broncoalveolar de sujeitos saudáveis. Em fevereiro de 2020, 2.807 casos de pacientes foram relatados hospitalizados por EVALI, confirmando 60 mortes em 2 estados dos Estados Unidos e do Distrito de Columbia, mas desde então a notificação de casos diminuiu, o que sugere que COVID-19 diminuiu o diagnóstico de suspeita desta doença⁴.

Semelhança de sintomas entre a doença SARS-CoV-2 e EVALI pode ser um dos motivos de subdiagnóstico. Entre as apresentações clínicas de EVALI mais frequentes encontram uma combinação de sintomas respiratórios, gastrointestinais e sistêmicos. Ao nível de pacientes respiratórios apresentam dispneia, tosse e dor torácica, sendo descrito em alguns dos casos hipoxemia e taquicardia. Os sintomas gastrointestinais incluem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Outros sintomas que podem estar presentes são perda de peso, astenia, febre ou dor de cabeça. Toda esta clínica aparece em pacientes com SARS-CoV-25. Além disso, o curso da doença EVALI pode ser grave e até metade dos pacientes hospitalizados são admitidos na UTI mesmo intubados requerendo ventilação mecânica, evolução que pode ser semelhante ao de pacientes COVID-19⁴.

Em relação aos exames de imagem, embora os padrões da imagem EVALI pode ser heterogênea e apresentar-se como imagens sugestivas de pneumonite por hipersensibilidade ou pneumonias eosinofílicas agudas, as manifestações radiológicas características são o aparecimento de infiltrados bilaterais na radiografia de tórax que são vistos na tomografia axial computadorizada como opacidades de vidro fosco bilaterais, que são os mesmos achados que são descritos em pacientes com COVID-19. Tudo isso mostra que as manifestações clínicas, evidências de imagem e a evolução são semelhantes nas duas doenças, e por isso é necessário identificar os elementos-chave que permitem realizar um diagnóstico diferencial correto⁴.

Quanto aos parâmetros de laboratório, em COVID-19, muitas vezes a contagem de leucócitos é normal ou baixa, enquanto a maioria dos pacientes com EVALI

apresentam leucocitose, e portanto, em pacientes com a leucopenia pode ser mais provavelmente COVID-19. Outra informação é a idade. Jovens com doença grave devido a COVID-19 são menos frequentes, porém a suspeita de EVALI deve aumentar em jovens que vomitam e têm insuficiência respiratória, embora a idade não deva ser considerada como o único dado, pois ambas as entidades foram descritas em todas as idades⁴.

Apesar de todos esses recursos que ajudam a diferenciar ambas as doenças, não se pode ignorar de que o principal dado é o histórico médico correto, incluindo não apenas tabagismo em cigarros convencionais, mas em novas formas de consumo nos 90 dias anteriores ao quadro, investigando onde eles adquiriram esses produtos. No caso de sujeitos que consomem e-cig ou produtos semelhantes, e na presença de sintomas respiratórios de início súbito, acompanhado por infiltrados pulmonares, é fundamental suspeitar de EVALI, ao mesmo tempo que deve ser descartado causa infecciosa, pois o diagnóstico é de exclusão. Isso deve ser feito pela reação em cadeia da polimerase SARS-CoV-2, embora a exclusão de COVID-19 em pacientes com esta clínica às vezes é complexa e trabalhos publicados mostram como em 12 casos de suspeita de EVALI, um total de 31 testes de reação foram enviados cadeia de polimerase antes de descartar completamente a doença COVID-19. Em conclusão, não se esquecer de que o EVALI existe e continuará existente em 2021, visto que para esta doença não temos, nem teremos vacina, sendo a conscientização essencial da sociedade sobre o risco desses produtos de vaporização. O diagnóstico do EVALI é de exclusão e a probabilidade clínica, então é importante por meio de um histórico médico correto que inclua todas as formas de fumar e a exclusão de doenças infecciosas⁴.

O tabagismo surgiu como um fator de risco para aumentar a suscetibilidade à infecção de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) por meio de expressão aumentada da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2) no pulmão, ligada à doença coronavírus 2019 (COVID-19). Dada a natureza modificável dos cigarros eletrônicos e a entrega de altas concentrações da nicotina, investigamos se a vaporização do cigarro eletrônico tem potencial para aumentar a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2. Nós expusemos células

BEAS-2B (epitélio brônquico transformado com Ad12-SV40 2B) e células epiteliais primárias das pequenas vias aéreas (SAECs) ao aerossol de cigarro eletrônico condensado produzidos a partir de propilenoglicol / glicerina vegetal ou E-líquidos comprados comercialmente (adição de nicotina) e extrato de fumaça de cigarro para investigar se a exposição ao cigarro eletrônico, como a fumaça de cigarro, aumenta a expressão de ACE2 nas células epiteliais do pulmão. Em células BEAS-2B, a citotoxicidade (CCK-8), a integridade da membrana (LDH) e a expressão da proteína ACE2 (imunofluorescência) foram medidos para ambos os tratamentos de 4 e 24 h em células BEAS-2B e 4 h em SAECs; a expressão do gene ACE2 foi medida usando reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) para tratamento de 4 h em células BEAS-2B. Condensados livres de nicotina e maiores concentrações de condensados contendo nicotina foram citotóxicos para células BEAS-2B. Maior liberação de LDH e integridade de membrana reduzida foram observadas em células BEAS-2B tratadas por 24 h com concentrações mais altas de condensados contendo nicotina. A expressão da proteína ACE2 aumentou em todos os tratamentos em comparação com os controles celulares, particularmente para exposições de 24 horas. A expressão do gene ACE2 foi significativamente aumentada em células expostas ao local com condensação de E-líquidos com alta concentração de nicotina e extrato de fumaça de cigarro em comparação com controles de células. O estudo sugere que vaporizar sozinho e fumar sozinho pode resultar em um aumento na expressão de ACE2 no pulmão. Vapor e fumo são fatores de risco evitáveis para COVID-19, que, se evitado, poderia ajudar a reduzir o número de casos de COVID-19 e a gravidade da doença⁵.

Os riscos percebidos dos produtos do tabaco para a saúde podem mudar durante a pandemia de COVID-19 em andamento. Este estudo teve como objetivo examinar os riscos percebidos do uso de tabaco na infecção e gravidade do COVID-19, e possível mudanças nas percepções sobre o uso do tabaco e a saúde em geral relacionadas ao COVID. Foi realizada uma pesquisa online com adultos nos Estados Unidos em junho de 2020 (n = 2.097). A pesquisa cobriu cigarros, charutos, cigarros eletrônicos e narguilé. Também se avaliou mudanças no uso de qualquer um dos quatro produtos do tabaco. Para todos os quatro produtos do tabaco, os riscos percebidos para a saúde geral foram ligeiramente

mais altos durante a pandemia do que antes da pandemia (77% vs. 79,5% para cigarros) e o risco percebido de gravidade COVID-19 foi maior do que o risco percebido de infecção por COVID-19 (73,3% vs. 56,2% para cigarros). As medidas variaram com os produtos do tabaco de forma consistente, com os riscos mais elevados para cigarros, depois charutos, seguidos de e-cigarros e narguilé. Mulheres e pessoas com maior renda ou educação eram mais propensas a endossar os riscos do tabaco. Pessoas que perceberam maiores riscos do uso de cigarros (OR = 1,65; IC 95%: 1,20-2,27) e charutos (OR = 1,63; IC 95%: 1,17-2,27) para a gravidade do COVID-19 tinha maior probabilidade de ter diminuído ou interrompido seu uso. O uso de tabaco / nicotina foi percebido como aumentando o risco da gravidade de COVID-19 e o risco percebido do uso de tabaco / nicotina para a saúde geral foi alto durante a pandemia, especialmente para cigarros. A mudança de riscos percebidos parecia estar levando a mudanças que reduzissem os danos no uso de produtos de tabaco⁶.

No geral a COVID-19 está aumentando os riscos percebidos entre o público de usar os quatro tipos de produtos de tabaco. Consistente com a evidência inicial, o risco percebido do uso de tabaco na gravidade da COVID-19 foi muito maior do que o risco percebido de infecção por COVID-19, e a maioria dos participantes endossou que o uso de tabaco aumenta a gravidade da COVID-19. Mulheres e pessoas com maior renda ou nível de educação eram mais propensas a perceber os riscos do uso do tabaco do que suas contrapartes. A descoberta que o risco percebido do uso de tabaco para a infecção de COVID-19 oscilou em torno de 50% para vários tipos de tabaco produtos reflete a confusão entre o público adulto. O aspecto positivo é que essas percepções - seja preciso ou não - parece estar solicitando mudanças redutoras de danos no uso de produtos de tabaco⁶.

Embora a atual preponderância de evidências indique a toxicidade associada ao fumo de produtos de tabaco por meios convencionais, menos se sabe sobre o papel da “vaporização” nas doenças respiratórias. “Vaping” é descrito como o uso de cigarros eletrônicos (E-Cigarettes ou E-Cigs), que só mais recentemente foi disponibilizado ao público (10 anos), mas rapidamente emergiu como um meio popular de consumo de tabaco em todo o mundo. A Organização Mundial

da Saúde (OMS) declarou o surto de SARS-CoV-2 como uma pandemia global em março de 2020. O SARS-CoV-2 pode ser facilmente transmitido entre pessoas nas proximidades por meio de contato direto ou gotículas respiratórias para desenvolver doença infecciosa por coronavírus 2019 (COVID-19). Os sintomas de COVID-19 variam de uma doença semelhante a uma gripe leve com febre alta a síndrome de dificuldade respiratória grave e morte. Os fatores de risco para o aumento da gravidade da doença permanecem obscuros. Aqui, utilizamos um coronavírus com trópico murino (beta coronavírus) MHV-A59 juntamente com um modelo de camundongo e medidas de patologia (peso pulmonar / razões secas e histopatologia) e inflamação (ELISAs e painéis de matriz de citocinas) para examinar se a vaporização pode exacerbar a gravidade da doença pulmonar da doença por coronavírus. Embora a vaporização isolada tenha resultado em alguma patologia conhecida, os camundongos expostos com E-líquidos vaporizados intranasal sofreram mortalidade mais grave devido à inflamação pulmonar do que os controles quando expostos à infecção por coronavírus. Nossos dados sugerem um papel para vaping no aumento da doença pulmonar por coronavírus em um modelo de camundongo. Além disso, nossos dados indicam que a exacerbação da doença pode envolver a desregulação do cálcio (Ca^{2+}), identificando potencial intervenção terapêutica⁷.

Aqui, desenvolvemos um modelo de camundongo para avaliar a exposição à vaporização / E-Cig como um fator de risco para doença pulmonar dependente de coronavírus. Durante a exposição de camundongos ao E-líquidos vaporizados, observou-se níveis crescentes, embora não significativos, de inflamação aguda, demonstrando patologia. Usando este modelo, passou-se a avaliar os efeitos da vaporização na patogênese pulmonar dependente de coronavírus usando uma cepa de coronavírus com tropismo de camundongo, MHV-A59. Conforme nossa hipótese, nossos estudos preliminares indicam que os E-líquidos vaporizados aumentam a mortalidade e a patologia da infecção pulmonar induzida por MHV. No entanto, a vaporização parece desregular a ativação de citocinas em nossos estudos, sugerindo um papel complexo e complicado para a mobilização de Ca^{2+} relacionada à vaporização na inflamação e talvez, em última instância, no desenvolvimento de doenças respiratórias. Esta observação é pertinente e tópica, visto que as taxas de uso

de E-Cig (particularmente entre menores e adultos jovens) estão aumentando, potencialmente indicando que essa população está em maior risco de hospitalização devido à infecção por coronavírus⁷.

A especulação de evidências observacionais sobre tabagismo, vaping e COVID-19 começou no início da pandemia. Embora as evidências anteriores, por exemplo, as conclusões dos relatórios do Surgeon General, levem à hipótese de que fumar aumentaria o risco de COVID-19 e desfechos mais desfavoráveis em pessoas com a doença, várias observações levantaram a hipótese concorrente de que fumar pode diminuir o risco. As séries clínicas de pacientes no início da epidemia na China mostraram uma prevalência de tabagismo substancialmente menor do que na população em geral. Uma observação semelhante foi feita em um hospital na França, levando à implementação de um ensaio de administração de nicotina entre funcionários e pacientes do hospital. A literatura relevante está sendo rastreada em uma revisão de “evidências vivas” que está em sua 7ª versão no momento. A pesquisa sobre o tema foi complicada pelas restrições impostas pela pandemia, incluindo a obtenção de dados de alta qualidade no contexto de doenças agudas e graves. Até 25 de agosto de 2020, os autores identificaram 233 estudos, dos quais 32 foram considerados “bons” ou “regulares” em qualidade e foram incluídos nas metanálises. Os fumantes atuais apresentavam risco 25% reduzido de infecção e os ex-fumantes apresentavam risco aumentado de hospitalização, maior gravidade da doença e morte. Notavelmente, a baixa prevalência de tabagismo em alguns dos estudos, em comparação com os dados nacionais, pode refletir informações incompletas sobre o tabagismo e possivelmente confundir pela idade, com pacientes mais velhos sendo menos propensos a fumar ativamente⁸.

Existem várias vias, não exclusivas, pelas quais o tabagismo pode aumentar o risco de infecção por SARS-CoV-2 e resultados piores para COVID-19. Existem os efeitos gerais do fumo nas defesas do hospedeiro, o aumento da inflamação em fumantes e os efeitos específicos no receptor ACE2. Além disso, o tabagismo aumenta causalmente a frequência de doenças crônicas ligadas ao aumento do risco de resultados ruins em COVID-19: doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca coronária e diabetes mellitus tipo 2. O aumento do risco de

COVID-19 mais grave pode ser mediado por doenças crônicas causadas pelo fumo. As descobertas do estudo Open SAFELY com 17 milhões de pessoas no Reino Unido fornecem insights com relação a essas vias. Para o desfecho de morte durante a hospitalização, houve um gradiente positivo acentuado com a idade, e o risco também aumentou pela presença de uma doença pulmonar diferente de asma (doença pulmonar obstrutiva crônica presumivelmente), doença cardíaca, diabetes e obesidade. Em relação ao tabagismo, o risco dependeu do modelo considerado, ajustado apenas para idade e sexo ou totalmente ajustado com inclusão das variáveis do estado da doença. Para o fumo atual, a estimativa mudou de acima para abaixo de um com ajuste para fatores de risco, sugerindo que o efeito de ser fumante atual pode ser mediado pelas doenças crônicas causadas pelo tabagismo. Para ex-fumantes, o risco permaneceu aumentado com o ajuste, talvez refletindo o pior estado de saúde dos ex-fumantes em geral que foram motivados a parar por causa do declínio do estado de saúde⁸.

Com relação à vaporização, a revisão não chamou a atenção para os resultados de estudos específicos. Os mesmos mecanismos gerais para fumar foram citados como potencialmente levando ao aumento do risco de COVID-19 por vaporização, mas faltam evidências. Os resultados de um painel nacional baseado na Internet receberam atenção substancial; esta pesquisa transversal baseada em autorrelato de diagnóstico, teste e sintomas de COVID-19 mostrou fortes associações de diagnóstico com vaporização, tabagismo e uso de produto duplo. Este estudo é limitado pela origem da população de estudo, sua confiança no autorrelato e o desenho transversal. No entanto, as associações encontradas são fortes e justificam uma pesquisa de acompanhamento. Ainda não surgiu um nexo da pandemia de COVID-19 com EVALI⁸.

Não há dúvida de que a fumaça do cigarro tem efeitos colaterais cardiovasculares graves, levando à disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. Também há evidências de que o vapor do cigarro eletrônico é menos tóxico do que a fumaça do tabaco. No entanto, o tabagismo agudo aumenta a pressão arterial, causa disfunção endotelial e aumenta o estresse oxidativo vascular e cerebral. Apesar

de ser menos tóxico, a afirmação proposta 95% menos prejudicial do Public Health England e do Royal College of Physician deve ser reavaliada rapidamente devido ao crescente corpo de evidências sobre os danos causados pelos e-cigarros. Fumar narguilé não é menos prejudicial do que fumar tabaco e, portanto, não pode ser considerado uma alternativa saudável. A fumaça do narguilé tem efeitos colaterais cardiovasculares significativos, causa disfunção endotelial, estresse oxidativo na vasculatura e hipertensão arterial. Os maiores volumes de fumaça expelidos das sessões de narguilé podem levar a uma exposição ainda maior a tóxicos em comparação com o fumo do cigarro. Em geral, o aumento do uso de cigarros eletrônicos e narguilé é preocupante e, como recomendado recentemente, esforços mais amplos de controle do tabaco, aumentando os impostos sobre o tabaco, adotando leis antifumo, conduzindo campanhas na mídia de massa e restringindo o marketing do tabaco devem ser implementados para melhor proteção da saúde de a população em geral. Pesquisas futuras devem focar em particular os efeitos adversos de longo prazo do cigarro eletrônico e narguilé no sistema cardiovascular ou doenças respiratórias e câncer, pois ainda faltam fortes evidências. Em particular, os indivíduos expostos ao fumo passivo irão se beneficiar de qualquer maior conhecimento sobre o impacto do tabaco / narguilé (shisha) e fumo / vaporização de cigarros eletrônicos sobre as doenças cardiovasculares. Não há dúvida, no entanto, de que a cessação do tabagismo é e continuará sendo a abordagem mais poderosa para prevenir doenças cardiovasculares e respiratórias induzidas pelo fumo. Isso pode ser ainda mais importante à luz da verdadeira pandemia de COVID-19, pois aumenta o risco de COVID -19 complicações cardiovasculares associadas e outras complicações graves em fumantes e vapores⁹.

Recentemente, surgiram evidências indicando que o uso do tabaco pode aumentar o risco de resultados adversos à saúde em pacientes com doença coronavírus em 2019 (COVID-19). Conforme descrito pela OMS, fumar cigarro e narguilé pode contribuir para o aumento da carga de sintomas devido ao COVID-19 em comparação com o não-tabagismo, incluindo internação em cuidados intensivos, necessidade de ventilação mecânica e sofrendo graves consequências para a saúde. Sendo um fator de risco bem estabelecido para

infecções respiratórias e aumentar a probabilidade de doenças pré-existentes, como DCV, poderia tornar os pacientes com COVID-19 mais suscetíveis a sintomas graves, levando a um aumento da mortalidade. Consequentemente, considerando a potencial toxicidade pulmonar e cardiovascular aguda dos cigarros eletrônicos, o uso desses produtos pode colocar os pacientes em maior risco de doenças graves devido ao COVID-19. Como uma base mecanística potencial para complicações cardiovasculares associadas ao COVID 19, dados recentes por microscopia eletrônica revelaram estruturas de inclusão viral em células endoteliais levando à endotelite que foi associada a um acúmulo de células inflamatórias no endotélio, bem como corpos apoptóticos no coração, com a consequência de função microcirculatória prejudicada. Os autores explicam que a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) infecta o hospedeiro usando o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é expresso em vários órgãos, incluindo pulmão, coração, rim e intestino. Digno de nota, ACE2 também é expresso pelas células endoteliais. Assim, o endotélio deve ser direcionado com substâncias antivirais e drogas cardiovasculares com efeitos pleiotrópicos anti-inflamatórios, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina e estatinas. Além disso, esta estratégia terapêutica pode ser implementada principalmente em indivíduos com disfunção endotelial já existente devido ao sexo masculino, tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade e DCV estabelecida, todos os quais estão associados a resultados adversos no COVID-19⁹.

Em 18 de fevereiro de 2020, um total de 2.807 casos de e-cigarro, ou vaping, e lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) e 68 mortes atribuídas foram relatados aos Centros dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças. Critérios de diagnóstico para EVALI consiste em uma mistura de sintomas sistêmicos não específicos (por exemplo, febre, calafrios e vômitos) e sintomas respiratórios (por exemplo, falta de ar, tosse, dor no peito, dispneia e hipóxia), juntamente com a detecção de opacidades pulmonares nas imagens. O diagnóstico também depende da identificação de uma história de vaporização e da exclusão cuidadosa de condições alternativas. Um exame de urina para drogas positivo para tetraidrocanabinol, embora não específico para a doença, pode ser útil nesse aspecto, identificando cigarros eletrônicos contendo

maconha e uso de vapor. Os achados laboratoriais do paciente mostram marcadores inflamatórios elevados e são sugestivos de um processo inflamatório ativo inespecífico. O diagnóstico radiológico de EVALI costuma ser desafiador devido à grande sobreposição de suas características radiológicas com outros processos de doença, particularmente infecções pulmonares virais. A tomografia computadorizada do tórax pode fornecer pistas diagnósticas, pois os pacientes com EVALI frequentemente apresentam uma lesão por inalação aguda centrada nas vias aéreas, apresentando-se como uma combinação de opacidades em vidro fosco simétricas bilaterais e consolidação pulmonar com preservação subpleural. Em 2019, os resultados da broncoscopia de 19 pacientes com EVALI foram descritos. Os achados sugeriram que, embora os resultados do lavado broncoalveolar (LBA) fossem inespecíficos, eles foram úteis na exclusão de processos infecciosos alternativos por meio de testes bacterianos, fúngicos, virais e de bacilos álcool-ácido resistentes. A presença qualitativa de macrófagos carregados de lipídios no BAL mostrou ter baixa especificidade e não pode ser sugerida como um marcador laboratorial para EVALI. Uma alternativa mais promissora pode ser o teste de acetato de vitamina E no fluido de BAL, que foi encontrado em 48 de 51 pacientes com EVALI em um estudo de 2020. O teste foi negativo em 52 não usuários de cigarros eletrônicos e, ainda mais importante, em 18 usuários de cigarros eletrônicos sem doença pulmonar evidente. Esses achados são um caso forte para a detecção de acetato de vitamina E no BAL como o padrão de laboratório para o diagnóstico de EVALI¹⁰.

Os achados histológicos no EVALI geralmente apresentam uma forma de pneumonite química centrada nas vias aéreas com vários padrões de lesão pulmonar aguda, como pneumonite fibrinosa aguda, dano alveolar difuso ou pneumonia em organização. Macrófagos espumosos e vacuolização de pneumócitos foram relatados em muitos casos e são considerados mais específicos para o diagnóstico no contexto clínico. Considerando a presença de vastas áreas de parênquima pulmonar afetado na maioria dos pacientes, a biópsia pulmonar transbrônquica com ou sem orientação de ultrassom endobrônquico parece ser um acréscimo razoável à investigação broncoscópica. Apesar da exigência legal de 18 anos para a compra de cigarros eletrônicos, o

uso de produtos vaping tem aumentado entre os adolescentes. Como resultado, casos de EVALI foram relatados em crianças, que também podem apresentar insuficiência respiratória grave que requer terapia intensiva. Em um estudo de 98 pacientes com EVALI, relataram que 26% tinham menos de 18 anos. A pandemia de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) tornou o diagnóstico diferencial de EVALI ainda mais desafiador devido a alta taxa de diagnóstico de SARS-CoV-2 em fumantes de cigarros eletrônicos (5 vezes mais probabilidade entre usuários diários) e grande sobreposição de características clínicas e radiológicas das duas condições. Adicionando outro nível de dificuldade é o recente surgimento de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) com COVID-19. Semelhante ao EVALI, o MIS-C é clinicamente caracterizado por sintomas sistêmicos inespecíficos e altas concentrações de marcadores inflamatórios. Pelo menos 18% das crianças com MIS-C apresentam falta de ar e outros sintomas respiratórios, 10 não muito diferente dos de EVALI. Infelizmente, as características do BAL e a patologia pulmonar de MIS-C não são bem descritas e o diagnóstico depende fortemente de uma história de infecção ou exposição recente a SARS-CoV-2, que é comum para crianças e adultos jovens que residem em locais prevalentes de COVID-19, e muito mais comum ainda em quem usa produtos vape. A sobreposição de características clínicas semelhantes, uso de produtos vape e provável exposição a SARS-CoV-2 tornam a distinção do diagnóstico diferencial de EVALI de MIS-C desafiadora em crianças e adultos, especialmente quando MIS-C apresenta sintomas respiratórios. Em resumo, a apresentação clínica de EVALI é bastante inespecífica e o diagnóstico diferencial é desafiador, particularmente na era pandêmica da SARS-CoV-2. No entanto, a detecção radiológica de lesão pulmonar por inalação aguda centrada nas vias aéreas, juntamente com a presença de vacuolização de macrófagos e pneumócitos e, mais importante, a detecção de acetato de vitamina E no líquido LBA, fornecem pistas diagnósticas importantes para essa condição¹⁰.

O papel de fumar na COVID-19 levanta a questão de saber se isso também se relaciona a indivíduos interessados em fumar narguilé e aqueles que estão mudando para cigarros eletrônicos e dispositivos "Eu Parei de Fumar Original" (IQOS) coloquialmente referidos como dispositivos "aquecem-não-queimam"

nos quais os produtos do tabaco são aquecidos por um sistema de aquecimento alimentado por bateria, com a suposta vantagem de reduzir o número de substâncias químicas nocivas liberadas. Atualmente, há pouca evidência direta mostrando o efeito do uso de cigarro eletrônico nos resultados do COVID-19. Certos meios de comunicação começaram a especular sobre as ligações entre os e-cigarros e o agravamento do COVID-19, principalmente com base em evidências que sugerem que o uso de e-cigarros leva a danos nos pulmões e também que as pessoas com problemas pulmonares têm sintomas mais graves, do que os cigarros eletrônicos que se supõe levar a resultados piores para pacientes com COVID-19¹¹.

Um estudo recente demonstrou que camundongos expostos à fumaça / vapor de cigarro eletrônico tiveram mais complicações da influenza do que camundongos não-vapor. O vaping pode ter prejudicado as respostas imunológicas em camundongos, mas não está claro se os resultados do estudo podem ser aplicados a humanos e pacientes com COVID-19. Ensaio clínico e outros estudos demonstraram que esses dispositivos não são "mais seguros" e causaram danos ao epitélio das vias aéreas, bem como reduções consideráveis na tensão transcutânea de oxigênio em jovens fumantes, e diminuição da tensão arterial de oxigênio em curto prazo em pacientes fumantes pesados. Devido ao seu design, esses produtos são levados à boca e ao rosto para inalar repetidamente, e muitos usuários têm uma necessidade maior de tossir ou expectorar, o que pode aumentar a transmissão de COVID-19. Além disso, os aerossóis e vapores gerados por sistemas eletrônicos de distribuição de substâncias podem contribuir para a transmissão do SARS-CoV-2. Outra forma de fumar é o narguilé (shisha ou narguilé), um instrumento de haste única ou múltipla normalmente usado por várias pessoas ao mesmo tempo. Nos Estados Unidos (EUA), as "barras de narguilé" ganharam popularidade nos últimos anos, com quase 2,6 milhões de pessoas fumando produtos de narguilé e também há um número estimado de 100 milhões de usuários de narguilé em todo o mundo. Em virtude de seu projeto, os narguilés são vetores ideais para a disseminação viral e podem aumentar o risco de infecções mais graves por COVID-19 por meio do uso público, requisitos de limpeza complexos e um reservatório de água fria, adequado para transmissão de SARS-CoV-2. Além disso, a fumaça do narguilé

contém alguns produtos químicos prejudiciais que podem danificar o revestimento respiratório e predispor os fumantes a infecções respiratórias, como MERS-CoV¹¹.

Devido aos riscos para a saúde pública decorrentes da transmissão do SARS-CoV-2, alguns países já impuseram restrições ao uso do hooka. O uso de cigarros eletrônicos e narguilé / narguilé deve ser interrompido durante o ciclo de transmissão do SARS-CoV-2 ou pelo menos desde o início dos sintomas. Pesquisas adicionais sobre esses produtos e sua influência na virulência de COVID-19 ainda são necessárias¹¹.

Lesões pulmonares e dificuldades respiratórias agudas graves associadas à vaporização surgiram abruptamente em 2019. EVALI foi efetivamente contido por meio da mobilização de agências de saúde estaduais e federais nos Estados Unidos, que puderam iniciar rapidamente a vigilância e o monitoramento da doença. Como resultado, os casos de EVALI continuaram a cair de um máximo em meados de setembro de 2019 até fevereiro de 2020. Esses esforços também levaram à identificação de produtos contendo THC como a principal fonte de lesão e, posteriormente, à identificação de acetato de vitamina E como um provável agente causador de danos aos pulmões. Embora o acetato de vitamina E seja uma causa provável de EVALI, outros agentes também podem estar envolvidos porque existem pacientes que não têm história de uso de THC ou níveis detectáveis de acetato de vitamina E no líquido BAL. Essa história provavelmente teria parecido muito diferente se a COVID-19 tivesse surgido em dezembro de 2018 em vez de 2019. O COVID-19 teria sobrecarregado o sistema público de saúde. A semelhança da apresentação clínica entre EVALI e COVID-19 teria tornado as duas doenças difíceis de distinguir, especialmente quando o teste viral para SARS-CoV-2 era limitado. Em tal ambiente, o surto de EVALI provavelmente teria se expandido para incluir muito mais casos e mortes antes que pudesse ser identificado, se fosse. Em uma era pós-COVID-19, provavelmente será mais difícil reconhecer agentes, como o acetato de vitamina E, que podem causar dificuldade respiratória aguda quando inalados. Portanto, é essencial ter e manter as redes adequadas em funcionamento para identificar e rastrear os agrupamentos dessas doenças respiratórias que surgem, como

aquelas que geriram efetivamente o surto EVALI. Os cigarros eletrônicos e os produtos de vaporização são frequentemente considerados uma alternativa menos prejudicial aos cigarros combustíveis, mas a história do EVALI destaca o fato de que podem surgir perigos ocultos para esses produtos. O acetato de vitamina E é um fator que pode alertar sobre futuras doenças respiratórias, como EVALI, que estão associadas a produtos de vaporização e cigarros eletrônicos, comerciais ou ilícitos. Produtos ilícitos contendo THC pareciam ser a principal fonte do surto EVALI. As doenças respiratórias agudas, como EVALI, provavelmente continuarão se os mercados ilícitos para esses produtos continuarem a florescer sem restrições¹².

Regulamentação governamental, rotulagem transparente de produtos, vigilância ativa e educação do consumidor são garantidos para prevenir ou mitigar futuras lesões respiratórias associadas à vaporização e cigarro eletrônico. À medida que novos aditivos químicos para esses produtos se tornam disponíveis, semelhantes ao acetato de vitamina E, podem ocorrer lesões pulmonares. Recentemente, a venda de cigarros eletrônicos com sabor foi proibida em vários estados, incluindo Massachusetts, Nova Jersey, Nova York e Rhode Island, mas tais proibições podem ter influência limitada na redução de futuros surtos do tipo EVALI que parecem surgir do mercado ilícito. Embora as proibições de cigarros eletrônicos possam ter benefícios para a saúde pública e possam ajudar a reduzir o uso de cigarros eletrônicos entre os jovens, uma maneira melhor de prevenir outros surtos do tipo EVALI é por meio de uma melhor regulamentação e monitoramento dos mercados de substâncias ilícitas, especialmente aqueles de THC e cannabis. Duas políticas eficazes para coibir o uso de vaping seriam proibir mundialmente a venda de cigarros eletrônicos a menores de 21 anos e aumentar os impostos sobre esses produtos. A Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão, em novembro de 2019, emitiu uma declaração de política sobre cigarros eletrônicos e vaping. Em resumo, eles sugerem que todas as pessoas, incluindo pacientes com câncer, deve parar de fumar usando uma estratégia de cessação clinicamente comprovada, ou seja, farmacoterapia ou aconselhamento, os componentes dos líquidos do cigarro eletrônico podem contribuir para efeitos adversos à saúde associados à vaporização, e os cigarros eletrônicos não devem ser usados por adolescentes ou adultos que o fazem

atualmente não fumar. O EVALI parece estar intimamente ligado aos produtos de THC adquiridos no mercado ilícito e ao acetato de vitamina E, mas alguns pacientes com EVALI relatam apenas o uso de produtos contendo nicotina e não uso de nicotina nem de produtos contendo THC. Uma variedade de efeitos sobre a saúde associados aos e-cigarros e vaping foram relatados; no entanto, essas doenças estão frequentemente na forma de relatos de casos ou pequenos relatos de séries de casos de eventos infrequentes. Há uma necessidade de mais estudos clínicos para abordar adequadamente a segurança e as complicações potenciais associadas aos e-cigarros e vaping para prevenir condições do tipo EVALI de surgirem no futuro. Também há necessidade de regulamentação desses produtos e de esforços mundiais para reduzir o consumo por meio de educação, impostos e outros esforços¹².

A pandemia COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, coincide com a epidemia em curso de tabagismo e vaporização de cigarros eletrônicos (e-cig). No entanto, há poucos dados relacionados aos riscos e resultados do COVID-19 com o uso de cigarro ou e-cig. Neste estudo, extraímos três conjuntos de dados de expressão de RNA independentes de fumantes e vapers para entender a relação potencial entre vaping / fumar e a desregulação de genes e vias principais relacionados a COVID-19. Descobrimos que fumar, mas não vaporizar, regula positivamente o ACE2, o receptor celular que o SARS-CoV-2 requer para a infecção. Tanto o tabagismo quanto o uso de nicotina e cigarros eletrônicos contendo sabores levaram à regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias e genes relacionados ao inflamassoma. Especificamente, quimiocinas incluindo CCL20 e CXCL8 são reguladas positivamente em fumantes, e CCL5 e CCR1 são reguladas positivamente em usuários de e-cig contendo sabor / nicotina. Também descobrimos que genes implicados em inflamassomas, como CXCL1, CXCL2, NOD2 e ASC, são regulados positivamente em fumantes e usuários de e-cig. O sabor vaping e os cigarros eletrônicos sem nicotina, no entanto, não levaram a uma desregulação significativa de citocinas e ativação de inflamassoma. A liberação de produtos do inflamassoma, como IL-1B, e tempestades de citocinas são marcas registradas da infecção por COVID-19, especialmente em casos graves. Portanto, nossos achados demonstraram que fumar ou vaporizar pode

exacerbar criticamente a inflamação relacionada ao COVID-19 ou aumentar a suscetibilidade ao COVID-19¹³.

Em seguida, examinamos se os níveis de citocinas são desregulados em fumantes ou usuários de e-cig. Descobrimos que os fumantes atuais de tabaco apresentam desregulação significativa de 18 genes de citocinas, incluindo 12 citocinas pró-inflamatórias e seis anti-inflamatórias, em comparação com ex-fumantes. Das citocinas pró-inflamatórias, as seguintes são de particular interesse: CCL20, que foi associada ao primeiro coronavírus de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), e IL-1B, CXCL1, CXCL2 e CXCL8, que estão associados com COVID-19. O CCL20 foi altamente expresso em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) saudáveis infectadas com SARS-CoV. Dadas as semelhanças na fisiopatologia da infecção por SARS-CoV e SARS-CoV-2, mais pesquisas devem ser feitas para determinar se o CCL20 também está regulado positivamente em pacientes com COVID-19, contribuindo assim para uma potencial tempestade de citocinas. Foi demonstrado que a infecção por COVID-19 do trato respiratório superior e inferior libera citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1B, e também está associada a níveis aumentados de CXCL8, CXCL1 e CXCL2, que são conhecidos por desempenhar papéis no recrutamento de neutrófilos. CXCL8 também foi positivamente correlacionado com o número de neutrófilos recuperados em pacientes com SDRA. Esse recrutamento excessivo de neutrófilos durante a SDRA está associado a resultados clínicos piores e maior gravidade da doença. Portanto, a regulação positiva dessas citocinas em fumantes de tabaco pode torná-los mais vulneráveis à migração excessiva de neutrófilos, uma resposta inflamatória mais grave e deixá-los mais suscetíveis a tempestades de citocinas. Do anti-inflamatório citocinas, CXCL17 é regulado positivamente em pacientes com COVID-19 também, mas mais pesquisas devem ser feitas para investigar seu papel na patogênese do COVID-19¹³.

Em conclusão, o estudo demonstrou que o uso de tabaco e e-cig aromatizado ou contendo nicotina poderia levar ao aumento da resposta inflamatória, mas apenas o tabaco regula positivamente a ECA2. A inflamação e a regulação positiva de ACE2 podem aumentar a suscetibilidade ao COVID-19. Embora mais

experimentos e dados epidemiológicos sejam necessários para confirmar nossos resultados, acreditamos que nosso estudo seja um passo inicial crítico para avaliar as implicações do uso de tabaco e cigarros eletrônicos durante a pandemia de COVID-19¹³.

Em 2019, os Estados Unidos experimentaram um surto de doenças respiratórias associadas ao uso de cigarros eletrônicos. A lesão pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI) resultou em > 2.800 hospitalizações e 68 mortes, mas os números diminuíram recentemente. Esse declínio pode estar relacionado a uma diminuição em produtos de alto risco, produtos predominantemente ilícitos de tetraidrocannabinol que contêm acetato de vitamina E, um adulterante que é adicionado para melhorar as margens de lucro dos revendedores. Relatórios de EVALI continuam apesar das mudanças nos padrões de uso e do diagnóstico foi complicada pelo surgimento da doença coronavírus em 2019 (COVID-19). Como EVALI, COVID-19 pode causar insuficiência respiratória aguda, queixas constitucionais e opacidades em vidro fosco no tórax. Aqui, relatamos uma série de casos de pacientes com diagnóstico de EVALI desde o início da pandemia de COVID-19 e fornecemos estratégias para o diagnóstico e tratamento de pacientes com EVALI na época de COVID-19. Todos os pacientes com EVALI foram tabulados desde junho de 2019. Incluímos todos os pacientes com diagnóstico de EVALI que tiveram teste de influenza negativo e pelo menos um teste COVID-19 negativo¹⁴.

Doze pacientes preencheram os critérios de inclusão, 11 dos quais preencheram os critérios do Centro de Controle de Doenças para EVALI “confirmado” e um “provável”. Os achados estão de acordo com relatórios anteriores: os pacientes eram predominantemente jovens (idade média, 30,8 anos; variação, 18 a 53 anos), brancos (100%; dos quais 2 de 12 [17%] eram hispânicos) e do sexo masculino (67%) e usaram produtos de tetraidrocannabinol (67%). A gravidade da doença variou: nove pacientes foram internados em UTI; dois pacientes foram admitidos em enfermarias e um paciente foi tratado no pronto-socorro. Metade dos pacientes tinha comorbidades psiquiátricas que incluíam ansiedade e depressão. Os médicos descartaram influenza em todos os pacientes; as reações em cadeia da polimerase do vírus respiratório expandido (PCRs) foram

negativas em dez pacientes (83%), e os resultados do teste do vírus sincicial respiratório foram negativos em outro. Dois pacientes foram descobertos à broncoscopia, e a PCR do SARS-coV-2 foi negativa em ambos, o que mostra contagens de macrófagos e células predominantes de neutrófilos com investigação infecciosa negativa. Todos os pacientes receberam antibióticos para pneumonia e oito pacientes (67%) receberam corticosteroides. Os pacientes permaneceram internados em média 6,0 dias. Vários pacientes relataram ansiedade substancial, que é uma comorbidade frequente no EVALI, o que os levou a vaporizar mais para lidar com os estressores pandêmicos¹⁴.

Seu agente preferido, o óleo de tetraidrocannabinol, continua proibido em muitos estados, o que indica que os pacientes podem obtê-lo por meio de fontes não regulamentadas. As investigações em andamento pelas autoridades federais lançam dúvidas sobre um agente causal distinto, o que sugere que as causas podem ser heterogêneas e que os casos podem persistir, apesar dos esforços para reduzir o acetato de vitamina E. Definitivamente, associamos apenas dois pacientes ao acetato de vitamina E por meio de exames laboratoriais estaduais. Esta convergência de fatores sociais e médicos sugere que continuaremos a ver pacientes com EVALI no futuro próximo. Esta experiência destaca a dificuldade de diagnosticar EVALI durante a pandemia de COVID-19. As apresentações podem parecer muito semelhantes e corremos o risco de um fechamento prematuro diagnosticando COVID-19 em pacientes que apresentam insuficiência respiratória aguda. A maioria dos pacientes foi tratada inicialmente como tendo COVID-19, e EVALI não foi considerado em vários casos porque os pacientes não forneceram sua história de vaporização até o início da doença. O diagnóstico de EVALI ainda é considerado de exclusão, o que tem se mostrado problemático. A dificuldade do médico para diagnosticar EVALI, dada a disponibilidade variável do teste SARS-coV-2 e sensibilidades e especificidades imperfeitas e barreiras à broncoscopia devido a problemas de aerossolização¹⁴.

Além de excluir diagnósticos alternativos “usuais”, como hemorragia alveolar, quando os médicos sentem que “descartaram” satisfatoriamente o COVID-19 e a probabilidade de EVALI o substitui? Nossa experiência ilustra essa dúvida, porque enviamos um conjunto de 31 testes para garantir que esses 12 pacientes

não tinham COVID-19, apesar da primeira positividade do PCR em > 95% dos casos (dados internos). Mesmo assim, os médicos ainda experimentavam uma apreensão significativa ao diagnosticar EVALI e administrar corticosteroides sistêmicos. Avaliar pacientes com um amplo diagnóstico diferencial e obter história e fatores de risco relevantes, além de compreender as características locais do teste SARS-coV-2, são fundamentais para fazer o diagnóstico correto em pacientes que apresentam sintomas respiratórios¹⁴.

Embora nenhum achado patognomônico possa distinguir EVALI de COVID-19, observamos algumas características diferenciadoras. Primeiro, COVID-19 frequentemente leva a contagens normais ou baixas de leucócitos, frequentemente com linfopenia. Em contraste, a maioria dos pacientes com EVALI apresenta leucocitose, assim como 11 de 12 pacientes (92%) aqui (leucócitos médios, 15,3 k / uL); portanto, o paciente com leucopenia parece mais propenso a ter COVID-19. Em segundo lugar, existe uma grande discrepância de idade entre o EVALI “típico” e os pacientes com COVID-19. Jovens que ficam gravemente doentes por COVID-19 são relativamente incomuns, e as suspeitas de EVALI devem aumentar em pacientes jovens que vapores e apresentam insuficiência respiratória. Não se pode, entretanto, usar a idade como o único discriminador entre as doenças, porque o EVALI pode afetar pacientes mais velhos e ser mórbido. Esforços repetidos para obter uma história vaping continuam a ser a chave para fazer o diagnóstico. Terceiro, a administração de corticosteroides sistêmicos parece útil porque ambos são um esforço terapêutico e diagnóstico. Enquanto os especialistas debatem a utilidade dos corticosteroides na pneumonia COVID-19, 10 séries de casos sugerem sua utilidade no tratamento de EVALI, e reconhecemos que alguns pacientes têm um fenótipo clínico comparável à pneumonia eosinofílica. Em pacientes com características clínicas indistinguíveis, descobrimos que a melhora em 1 a 3 dias com corticosteroides é altamente sugestiva de EVALI. Recomendamos um curso curto de corticosteroides em dose moderada (prednisona 40-60 mg por 5-10 dias) quando o diagnóstico de EVALI parece provável¹⁴.

Em resumo, EVALI ainda existe em 2020. Um único agente causal unificador para EVALI não é aparente e permanece um diagnóstico de exclusão e

probabilidade clínica. As ramificações psicológicas da pandemia COVID-19 podem promover mais casos de EVALI. COVID-19 complica o cuidado de pacientes com EVALI por confundir o diagnóstico e semear dúvidas na mente do médico ao considerar o tratamento com corticosteroides. Na época do COVID-19, continua sendo essencial considerar os diagnósticos diferenciais que incluem EVALI e obter histórias de vaporização cuidadosas em pacientes que apresentam queixas respiratórias¹⁴.

Esses casos servem para nos lembrar que os surtos de EVALI persistem e há potencial para aumento da incidência com distanciamento social e precauções de isolamento implementadas durante a atual pandemia de COVID-19. Existem semelhanças entre EVALI e COVID-19 na sintomatologia clínica, resultados laboratoriais e achados radiológicos. EVALI, embora não seja suspeito na apresentação inicial com nossos casos, foi revelado após questionamento adicional e obtenção de uma história vaping. Desde março de 2019, ocorreram surtos de EVALI definidos como o uso de um cigarro eletrônico ("vaporização") ou enxugamento dentro de 90 dias do início dos sintomas e infiltrado pulmonar, como opacidades na radiografia torácica ou opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada de tórax e ausência de infecção pulmonar na investigação inicial e nenhuma evidência de diagnósticos alternativos plausíveis (por exemplo, processos cardíacos, reumatológicos ou neoplásicos). Desde a introdução dos e-cigarros nos Estados Unidos em 2007, a incidência de vaping aumentou significativamente em adolescentes, provavelmente devido à popularidade recente de e-cigarros indefinidos em formato de unidade flash USB, bem como sabores que atraem os jovens. Aproximadamente 4,9% dos alunos do ensino médio e 20,8% dos alunos do ensino superior se autodeclararam usuários atuais de cigarro eletrônico, definido como uso nos últimos 30 dias. EVALI está mais associado ao uso de produtos de vaporização à base de cannabis, especialmente aqueles obtidos de fontes informais como família, amigos e revendedores presenciais ou online. O acetato de vitamina E, um aditivo em alguns produtos de vaporização contendo THC, está fortemente relacionado aos surtos de EVALI. A legalização do uso recreativo de maconha pode ter reduzido o número de casos de EVALI em alguns estados, mas a

maioria dos adolescentes provavelmente acessa esses produtos de fontes informais, levando a surtos contínuos nessa população menor de idade¹⁵.

Desde março de 2019, mais de 2.600 casos de EVALI e 60 mortes foram relatados nos Estados Unidos. Durante os surtos de EVALI, COVID-19, uma nova doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2, emergiu causando doença respiratória significativa e morte. O surto global de COVID-19 é um importante problema de saúde pública que foi declarado uma pandemia mundial em março de 2020. Em 14 de setembro de 2020, os dados do CDC mostraram que havia 6.503.030 casos no total e 193.705 mortes no total nos Estados Unidos. O espectro clínico de COVID-19 varia de assintomático a insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica. Os casos pediátricos de COVID-19 representam uma pequena porcentagem dos pacientes, embora a incidência esteja aumentando; 2,4% dos casos confirmados e suspeitos de COVID-19 na China foram relatados em crianças em fevereiro de 2020. As crianças com COVID-19 geralmente apresentam sintomas mais leves quando comparadas aos adultos. EVALI e COVID-19 compartilham os sintomas clínicos de febre, tosse e sintomas gastrointestinais não específicos, como náusea, dor abdominal e diarreia, bem como os achados físicos de dificuldade respiratória e hipoxemia. Nossos casos apresentavam uma variedade de sintomas pulmonares, gastrointestinais e constitucionais. Os sintomas pulmonares foram mais marcantes com rápida progressão em 48 horas em dois dos três pacientes. Há elevação de marcadores inflamatórios, embora leucocitose e neutrofilia sejam mais comuns em EVALI. Opacidades em vidro fosco multifocais bilaterais, com ou sem consolidação, e predominância do lobo inferior são observadas na TC de tórax em ambas as condições. Preservação subpleural e possível "sinal de atol" (opacidade em vidro fosco central cercada por consolidação densa de forma crescente) são comumente relatados em EVALI, enquanto a distribuição mais periférica e subpleural de opacidades ("sinal de halo") é comum em COVID-19, embora estes os achados são frequentemente misturados. Essas semelhanças reforçam a importância de extrair qualquer história vaping em adolescentes que apresentam desconforto respiratório inexplicável para diferenciar o diagnóstico subjacente. O tratamento de EVALI difere de COVID-19, e o início precoce de

esteroides em EVALI pode salvar vidas e pode minimizar a duração da internação hospitalar, como foi visto em nossos casos¹⁵.

Com a implementação das precauções de distanciamento social e isolamento devido ao COVID-19, muitos adolescentes estão frequentando a escola à distância. O isolamento do ambiente escolar, a solidão, o estresse da pandemia atual e a falta de apoio social podem aumentar o potencial para o uso de substâncias, incluindo o uso de cigarro eletrônico em adolescentes, particularmente aqueles com problemas de saúde mental preexistentes. Portanto, durante esta pandemia de COVID-19, é extremamente importante obter uma história social completa, incluindo o uso de cigarros eletrônicos e produtos de vaporização, em adolescentes que apresentam sinais e sintomas suspeito para EVALI. Os médicos devem continuar a desaconselhar o uso de cigarros eletrônicos e produtos de vaporização, pois a abstinência continua sendo a melhor maneira de prevenir lesões pulmonares. Ao mesmo tempo, não há recomendação para a suspensão do teste COVID-19, pois EVALI é um diagnóstico de exclusão e EVALI e COVID-19 podem coexistir em alguns casos. As precauções de distanciamento social e isolamento devem continuar a ser aplicadas para limitar a propagação de COVID-19 durante a pandemia¹⁵.

Os dados de nossa série de dez casos reconheceram que as características clínicas em pacientes EVALI hospitalizados com achados radiológicos de lesão pulmonar podem incluir sintomas respiratórios e gastrointestinais ou constitucionais e, com base na literatura atual, podem ser diagnosticadas incorretamente. Em uma era de novas doenças que afetam o sistema respiratório, como a COVID 19, o clínico deve estar ciente dos achados laboratoriais e de imagem exclusivos associados ao EVALI. O reforço e a padronização da importância do e-cigarro e da história de vaporização em ambientes ambulatoriais e hospitalares são altamente recomendados, especialmente em grupos de alto risco como adultos jovens. Com base em nossos dados e na literatura existente, a presença de linfocitose e os dados epidemiológicos, como a idade do paciente, podem contribuir no diagnóstico da doença. Estudos futuros enfocando a comparação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem de pacientes EVALI com pacientes apresentando

condições respiratórias semelhantes, com manifestações clínicas semelhantes, como COVID-19, contribuirão significativamente no desenvolvimento de abordagem padronizada para diagnóstico e tratamento EVALI¹⁶.

Recentemente, um número crescente de lesões pulmonares induzidas por cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI) foi relatado em todo o país. Dada a epidemia em curso, foi sugerido que substâncias químicas específicas usadas como aditivos em cigarros eletrônicos podem estar altamente relacionadas ao EVALI. Uma história de vaporização com alterações radiográficas positivas e baixa suspeita de infecção ativa são requisitos para o diagnóstico, mas permanece um diagnóstico de exclusão. O curso da doença, o mecanismo de lesão pulmonar e as opções de manejo ideais precisam ser mais bem compreendidos. Nosso objetivo aqui foi discutir as características clínicas reconhecidas em uma série de casos de dez pacientes EVALI hospitalizados com achados radiológicos de lesão pulmonar e fornecer um resumo até hoje da literatura conhecida de lesão pulmonar induzida por EVALI. Uma revisão retrospectiva dos prontuários foi realizada em dez pacientes que se apresentaram ao Hospital da Universidade de Saint Peter em New Brunswick, NJ, de julho de 2019 a fevereiro de 2020, com uma permanência hospitalar média de cinco dias. De acordo com a definição da doença recomendada pelo CDC, nossos casos atenderam à definição de trabalho atual de casos confirmados ou prováveis de EVALI. Dez pacientes, com idade média de 30,8 anos (50% homens) e anos médios de vaporização de 1,708 com 60% endossando uma história simultânea de uso de produtos relacionados à cannabis, foram submetidos a uma revisão retrospectiva. 3/10 (30%) tinham história documentada de doença pulmonar tratada clinicamente, 8/10 (80%) apresentavam queixa respiratória principal relacionada, 6/10 (60%) apresentavam sintomas gastrointestinais e 7/10 (70%) apresentavam sintomas constitucionais. Todos os pacientes (100%) apresentaram opacidades em vidro fosco bilaterais na imagem do tórax. 9/10 foram admitidos, 6/10 (60%) tinham uma saturação de oxigênio de <95%, necessitando de suplementação de oxigênio com 4/10 gerenciados na unidade de terapia intensiva. Os doentes EVALI com achados radiológicos de lesão pulmonar, embora apresentem principalmente sintomas respiratórios, podem muitas vezes apresentar sintomas

constitucionais e gastrointestinais. Com base na literatura existente e em nossos dados, argumenta-se que EVALI pode ser diagnosticado incorretamente e que um monitoramento mais próximo é necessário para determinar o diagnóstico ideal e o manejo terapêutico dessa condição. Nossos dados e a literatura existente sugerem que achados laboratoriais e epidemiológicos podem contribuir para o diagnóstico da doença¹⁶.

Uma melhor identificação de indivíduos suscetíveis (particularmente com histórias de tabagismo e vaporização) e sua detecção precoce, bem como direcionar o receptor ACE2 (e-isoformas), proteases de superfície e outros alvos imunológicos / inflamatórios pode ser um grande fator de mudança no gerenciamento da disseminação desta pandemia e outras infecções. Embora muitas questões ainda permaneçam sem resposta que precisam ser consideradas para pesquisas futuras. Considerando que muitos fumantes / ex-fumantes com obstruções das vias aéreas apresentam resistência a esteroides (por exemplo, asmáticos graves e pacientes com DPOC), o uso de esteroides para o tratamento de COVID-19 deve ser reconsiderado. Não está claro se a gravidade da doença surge devido à produção excessiva de respostas pró-inflamatórias ou redução de mediadores anti-inflamatórios (mediadores pró-resolução), afetando a inflamação alveolar, e devido ao fenótipo de senescência associado à secreção (SASP) em pulmões em envelhecimento. As células senescentes podem abrigar componentes de RNA ou vírus de RNA podem sequestrar as células hospedeiras e liberar exossomos / vesículas extracelulares contendo miRNA pró-inflamatório e / ou genoma viral / proteína spike / receptor ACE2. O exame cuidadoso das respostas dos macrófagos na infecção por COVID-19 com a avaliação da troca fenotípica pode ser de interesse no futuro. Mais estudos são necessários para determinar a contribuição de NETs na inflamação alveolar, papel da permeabilidade epitelial e proteases na entrada epitelial Cov2 da SARS. Além disso, as implicações para a saúde desta infecção entre a população recuperada permanecem desconhecidas (por exemplo, eles desenvolverão mais infecções recorrentes e remodelação pulmonar / reparo prejudicado levando a fibrose pulmonar ao longo de um período). Dado o polimorfismo ACE2, o papel dos fatores genéticos e epigenéticos no controle da suscetibilidade à doença (particularmente em pacientes com hipertensão) é

outra consideração para orientar pesquisas futuras. De modo geral, a compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese da infecção por SARS-CoV2 com subsequente pneumonia com tempestades de citocinas pulmonares e a identificação das estratégias terapêuticas emergentes fornecerão tratamento oportuno para essa doença devastadora¹⁷.

A atual pandemia de COVID-19 causou morbidade e mortalidade graves em todo o mundo. Pessoas com histórico de tabagismo apresentam evolução grave da doença pela infecção por COVID-19. Estudos epidemiológicos mostram que a idade avançada e as doenças preexistentes (hipertensão e diabetes) resultam em evolução grave da doença e mortalidade entre os pacientes com COVID-19. As evidências sugerem que o domínio S1 do pico de membrana SARS-CoV-2 (agente causador de COVID-19) tem uma alta afinidade para o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) encontrado no epitélio pulmonar do hospedeiro. Da mesma forma, a protease TMPRSS2 mostrou ser crucial para a ativação viral, facilitando assim o envolvimento viral. Foi demonstrado que a entrada viral causa "tempestade de citocinas" envolvendo a produção excessiva de citocinas / quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-7, IP-10, MCP-3 ou GM-CSF, que é potencializado pelo fumo. Pesquisas futuras podem ter como alvo essas respostas inflamatórias-imunológicas para desenvolver uma terapia eficaz para COVID-19¹⁷.

Questão 2

Há estudos que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio pelo Sars-Cov-2?

As evidências sobre a associação do uso de produtos de tabaco e a infecção COVID-19, curso da doença e resultados clínicos ainda são "incompletas", mas estão crescendo rapidamente. Assim é o conhecimento sobre o envolvimento mecanicista de fumar e vaporizar na fisiopatologia da COVID-19. Quase quinze meses após o início da pandemia, aprendeu-se que as comorbidades causadas por ou associadas ao uso de produtos de tabaco são fatores de risco para infecção por COVID-19, sintomas graves e resultados ruins da doença. Ao

mesmo tempo, começou-se a entender as associações entre fumar e vaping, o curso da doença COVID-19 e os resultados clínicos. Mas ainda se tem muito a aprender sobre o envolvimento mecanicista do uso de produtos do tabaco na fisiopatologia desta doença. Enquanto se aguarda a caracterização completa do risco dos fumantes para COVID-19, esse risco está se tornando cada vez mais claro que, se os fumantes contraírem a doença, esses têm maior probabilidade de ter doenças e consequências graves. Por enquanto, a conclusão é: para mitigar o risco de desenvolver condições de saúde conhecidas por predispor a COVID-19 e por minimizar as chances de ter sintomas graves e mau prognóstico se / quando infectado com COVID-19, fumantes e possivelmente vapers devem considerar seriamente parar de fumar ou, pelo menos, reduzir o uso de produtos de tabaco¹⁸.

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaping (EVALI) é um diagnóstico de sobreposição adicional que deve ser considerado em crianças mais velhas que se apresentam para avaliação de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C), especialmente no cenário de teste SARS-CoV-2 negativo e história de vaping. O risco de complicações vaping no contexto da pandemia de COVID-19 não é surpreendente, uma vez que os pacientes EVALI relataram estar vaporizando mais para lidar com os estressores e a ansiedade associados à pandemia. Esses fatores podem explicar parcialmente a distribuição geográfica correspondente de casos EVALI hospitalizados e casos COVID - 19 relatados atualmente. Os efeitos psiquiátricos e psicológicos de longa duração da pandemia COVID - 19 na saúde mental de crianças e adolescentes ainda não foram totalmente descritos, no entanto, isso poderia ser um fator adicional para colocar os pacientes em risco de EVALI recorrente ou outras complicações do sistema respiratório relacionados à vaporização. Recomenda-se fortemente a busca por um trabalho multidisciplinar e abordagem focada psicossocial para a gestão desses pacientes para minimizar esse risco. Acredita-se que essas descobertas tenham resultados diretos e implicações para os prestadores de cuidados de saúde quando confrontados com um potencial caso de MIS-C. Dado a sobreposição de características de pacientes com EVALI, a investigação do uso de cigarro eletrônico pode ajudar aos pacientes receberem prontamente o diagnóstico e o tratamento¹⁹.

Danos induzidos pela fumaça do cigarro levam a problemas de saúde de longo prazo, incluindo maior risco de desenvolver doenças crônicas e infecções. A expressão de ACE-2 é aumentada em fumantes e pacientes com doença pulmonar de obstrução crônica. A ACE-2 facilita a entrada de SARS-CoV-2 através do epitélio das vias aéreas. Pode haver diferenças baseadas no sexo relacionadas ao desenvolvimento de COVID-19. Este estudo confirma os perigos da vaporização na fisiologia do pulmão, causando inflamação e aumento da obstrução do fluxo de ar. Mostramos ainda que a vaporização aumenta a expressão de ACE-2 no pulmão, que é ainda mais intensificada pela exposição à nicotina em camundongos machos. Estes resultados destacam as diferenças baseadas no sexo na expressão ACE-2 no pulmão induzido por vapor que pode ser relevante para a susceptibilidade e infecção humana por SARS-CoV-2²⁰.

Fumar é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de infecções, incluindo vírus, e os dados emergentes sugerem que a vaporização pode não ser diferente. Além disso, os perigos de vaporização foram estabelecidos durante o EVALI 2019 (lesão pulmonar induzida por vapor de e-cigarro) como epidemia nos Estados Unidos. O aumento da prevalência de vaporização, especialmente nas populações mais jovens e masculinas, potencialmente representa um risco ainda maior durante a pandemia COVID-19. Se a vaporização na população humana induzir de forma semelhante a expressão de ACE-2 pulmonar, então a vaporização em si pode ser um fator de risco subestimado para infecção por SARS-CoV-2. Identificar riscos evitáveis, como uso de cigarro eletrônico e vaporização, com subsequente validação na população humana, pode ajudar a prevenir e / ou mitigar a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de COVID-19²⁰.

A pandemia COVID-19 afetou mais de 114 milhões de pessoas e resultou em mais de 2,5 milhões de mortes até agora. Algumas pessoas têm maior suscetibilidade, o que influencia tanto a infectividade do SARS-CoV-2 quanto a gravidade do COVID-19. Fumar está associado ao aumento da ACE-2, o receptor do SARS-CoV-2, que facilita sua entrada pelo pulmão. No entanto, apesar do uso generalizado de e-cigarros, também conhecido como 'vaping',

pouco é conhecido sobre os efeitos da vaporização na expressão de ACE-2 e como isso afeta a infecção por SARS-CoV-2. Além disso, o efeito adicionado da nicotina no vapor também é desconhecido. Assim, testou-se se a vaporização induz a expressão de ACE-2 no pulmão de camundongo. Os camundongos expostos ao vapor do cigarro eletrônico (\pm nicotina) resultaram em um aumento significativo na inflamação peribronquiolar e no influxo de células do sistema imunológico para as vias aéreas. O vapor aumentou os níveis de proteína-1 quimioatraente de monócitos, interleucina 1 β e KC no fluido de lavagem broncoalveolar em ambos os sexos, que foram posteriormente aumentados pela nicotina (enquanto o aumento na interleucina 6 foi independente do sexo e da nicotina). A redução da capacidade inspiratória basal com a exposição ao vapor ocorreu independentemente do sexo ou nicotina. O aumento da hiper-responsividade das vias aéreas induzida por metacolina foi independente do sexo; no entanto, em camundongos fêmeas, foi significativo apenas no grupo exposto à nicotina. A expressão de ACE-2 no pulmão foi aumentada em camundongos machos em uma maneira dependente de nicotina em comparação com os ratos fêmeas. Coletivamente, enquanto a vaporização (\pm nicotina) induziu inflamação das vias aéreas e comprometimento da função pulmonar, a indução de ACE-2 do pulmão ocorreu em um grau significativamente maior no masculino exposto a vapor contendo nicotina em comparação com feminino. Assim, por meio desses efeitos na expressão de ACE-2 nos pulmões e nas vias aéreas, a própria vaporização pode facilitar a entrada do SARS-CoV-2 nas vias aéreas²⁰.

Avaliando os riscos potenciais de vaping para a saúde em jovens, as análises químicas do vapor JUUL / e-cig revelaram a presença de alguns dos mesmos tóxicos e cancerígenos encontrados no cigarro combustível, incluindo compostos de carbonil (por exemplo, aldeídos: formaldeído, acetaldeído, acroleína), radicais livres, compostos orgânicos voláteis, embora geralmente em concentrações substancialmente mais baixas. Os níveis comparativamente reduzidos destes produtos químicos no vapor JUUL / e-cig é consistente com o fato de que, ao contrário cigarros tradicionais que "queimam" tabaco, JUUL ou outros dispositivos eletrônicos 'aquecem' um líquido para produzir um aerossol (vapor) que os usuários inalam em seus pulmões. Os níveis reduzidos de tóxicos e

carcinógenos no vapor JUUL / e-cig podem implicar em menor risco à saúde; no entanto, eles não podem equivaler a nenhum risco. Na verdade, a exposição a muitos dos mesmos constituintes de vapor JUUL / e-cig, em várias concentrações, foi associado a uma ampla gama de doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, relacionadas com doença de imunidade (inflamatória) e câncer. Deve-se ressaltar que os efeitos de longo prazo do uso de JUUL / e-cig na saúde ainda não foram totalmente determinados. Portanto, é imperativo investigar as consequências para a saúde do uso crônico de JUUL / e-cig, particularmente entre os jovens com maior probabilidade de ter pouco ou nenhum histórico de tabagismo. Porque os usuários JUUL adultos são mais propensos a serem usuários duplos (ou seja, alternam entre vaporização e tabagismo) ou ter uma história anterior de tabagismo (ex-fumantes), é importante descobrir a influência de (JUUL) vaporização em usuários jovens sem os efeitos de confusão de fumar no passado. A literatura existente sobre os riscos potenciais para a saúde da vaporização é muitas vezes criticada pelo fato de que os sujeitos do estudo em muitos relatos, principalmente consistem em usuários adultos de e-cig com histórico anterior ou atual de tabagismo, ou seja, ex-fumantes de vapores ou usuários duplos, respectivamente. Isso complicou a interpretação dos resultados, pois não está claro se os efeitos observados nos usuários do e-cig são: (I) devido aos efeitos persistentes do tabagismo anterior (em ex-fumantes) ou tabagismo atual (em usuários duplos); (II) causado unicamente por vaporização atual; ou (III) uma combinação dos dois fatores. Investigar as consequências para a saúde do uso de JUUL em jovens fornece uma oportunidade única para separar os efeitos biológicos de vaporização 'exclusiva' enquanto descarta o tabagismo como um fator de confusão²¹.

Análise recente da Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2020 (NYTS) mostrou declínios no uso atual de e-cig entre os alunos dos EUA, quando 19,6% do ensino médio (3,02 milhões) e 4,7% dos alunos do ensino superior (550.000) relataram o uso atual de e-cig em 2020. Em comparação, em 2019, 27,5% dos alunos do ensino médio (4,11 milhões) e 10,5% do ensino superior (1,24 milhões) relataram o uso atual de e-cig. Mais recentemente, os resultados da pesquisa Monitorando o Futuro (MTF), que é uma amostra transversal anual representativa nacionalmente de alunos da 10^a e 12^a série dos EUA pesquisados

entre fevereiro e junho de 2017 a 2020, revelou tendências ligeiramente diferentes, mas consistentes. A pesquisa MTF em 2020 mostrou que a prevalência de vaporização para o 10^o e 12^o ano do ensino médio alunos foi de 22% para o uso nos últimos 30 dias, 32% para o uso nos últimos 12 meses e 41% para uso vitalício; esses níveis não são significativamente diferentes de aqueles encontrados pela mesma pesquisa em 2019. As diferenças em taxas de uso entre as pesquisas MTF 2020 e NYTS podem ter surgido devido a vários motivos. Por exemplo, o MTF pesquisou apenas o 10^a e 12^a série, em comparação com o NYTS pesquisando todos os níveis médio e alto níveis de escolaridade; a coleta de dados MTF em 2020 foi encurtada devido para a pandemia COVID-19; e os alunos podem diferir em sua disposição para responder com sinceridade a uma proposta acadêmica vs. inquérito. Ao todo, apesar dos declínios relatados pelo NYTS no uso atual de e-cig entre os alunos do ensino fundamental e médio dos EUA em 2020, é importante ressaltar que aproximadamente 3,6 milhões de adolescentes americanos ainda usaram e-cigs (usuários 'atuais'), dos quais 80% relataram o uso de produtos aromatizantes, como frutas, hortelã, mentol e doces, sobremesas ou outros E-líquidos com sabor de doces. Juntos, esses dados mostram que até o início de março de 2020, quase um em cada cinco alunos do ensino médio e um em cada dez alunos do ensino superior nos EUA usou ativamente e-cigs, o que é indicativo de uma epidemia contínua de vaping juvenil²¹.

Desde o surto da doença coronavírus 2019 (COVID-19), causada por síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), em Wuhan, China, em dezembro de 2019, a doença se espalhou para 192 países, e se tornou uma pandemia global. A partir de 1^o de abril de 2021, a doença infectou mais de 129 milhões e matou mais de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo (dados JHU CSSE COVID-19, 2021). Os EUA detêm o recorde nada invejável de ter aproximadamente um quarto dos casos globais e um quinto de todas as mortes relacionadas a esta doença. A pandemia global de COVID-19 causou estragos em praticamente todos os aspectos da vida diária, incluindo hábitos de vida, como o uso de substâncias, especificamente fumar e vaporizar. Preocupações sobre fumar e vaporizar predispondo a COVID-19 causou mudanças no uso de cigarro de tabaco e a frequência e padrões de uso de e-cig em diversas

populações. Além disso, mandatos de permanência em casa e relacionados à pandemia e de restrições, especialmente em reuniões sociais, onde o uso do produto tabaco e o compartilhamento de dispositivos e-cig são mais comuns (particularmente entre os jovens), impactaram a acessibilidade, o ponto de compra e ambiente de uso para e-cigs e cigarros. Além disso, os investigadores começaram a decifrar como os mecanismos biológicos subjacentes e fatores comportamentais envolvidos no fumo e na vaporização podem modular a infecção por COVID-19, a transmissão e os resultados clínicos²¹.

É biologicamente plausível que fumantes e vapers possam estar em aumento do risco de COVID-19 devido ao uso crônico de cigarros de tabaco e que cigs eletrônicos podem enfraquecer o sistema respiratório e comprometer a resposta do sistema imunológico. A inalação de muitos produtos químicos presentes em ambos (cigarros combustíveis e vapor eletrônico) é conhecida por provocar processos de resposta inflamatória, o que pode exacerbar a inflamação causada por COVID-19. Isso pode, por sua vez, acionar / promover “tempestades de citocinas” e resposta imune hiperinflamatória que são características de casos graves de COVID-19. Além disso, COVID-19 afeta principalmente os pulmões porque o SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras através da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é mais abundante nas células alveolares do tipo II dos pulmões. O vírus usa uma glicoproteína de superfície especial para se ligar a ACE2 (indistintamente denominado "receptor ACE2"), e entrar na célula hospedeira. Assim, o receptor ACE2 fornece o ponto de entrada para o coronavírus entrar nas células, exercer seus efeitos, e causar COVID-19. De significância, o ACE2 é regulado positivamente (mais abundante) em fumantes em comparação com não fumantes. Fatores comportamentais envolvidos tanto em fumar quanto em vaporizar, como movimentos manuais e tocar o rosto, pode elevar o risco de infecção por COVID-19 e de transmissão, especialmente quando praticada na ausência de comportamentos de proteção, como lavagem adequada das mãos. Além disso, compartilhamento de dispositivos e-cig, o que é comum entre os vapers, especialmente os jovens (provavelmente reduzido devido a “ficar em casa” e restrições a encontros sociais), podem ajudar a espalhar doença, por facilitar a transmissão de casos assintomáticos. Também é apresentada uma hipótese concorrente de que a

nicotina protege contra COVID-19 com base na premissa de que (I) a nicotina exerce efeitos anti-inflamatórios contra a COVID-19 ao ativar o receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR); e (II) nicotina regula negativamente a expressão de ACE2 através da modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. No entanto, deve ser enfatizado que há uma distinção clara entre a utilidade "potencial" de nicotina para prevenção ou tratamento de COVID-19, quando administrada através de adesivos transdérmicos, em oposição à nicotina sendo inalada via fumo ou vaporizada. No mínimo, o primeiro dos dois (ou seja, fumar) é um fator de suscetibilidade para, se não uma causa de, muitas comorbidades que predisõem a infecção por COVID-19 e desfechos desfavoráveis. Essas comorbidades incluem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer, doença cardiovascular (DCV) [por exemplo, cardiomiopatia, artéria coronária doença e insuficiência cardíaca], doença renal crônica, diabetes tipo 2 mellitus e obesidade. Portanto, independentemente da utilidade hipotética de nicotina para prevenção ou tratamento de COVID-19, simplesmente não é uma opção encorajar as pessoas a 'fumar' como forma de proteção contra a doença²¹.

Considerando que a Juul Labs Inc. relatou \$ 1,9 bilhão em vendas nos primeiros nove meses de 2019, a receita da empresa caiu para US \$ 1,1 bilhão durante o mesmo período em 2020. A receita estimada para Juul Labs Inc. no último trimestre de 2020 foi de US \$ 340 milhões. Embora as razões subjacentes para as mudanças observadas na JUUL, as vendas ainda precisam ser investigadas, as preocupações com a segurança da vaporização, especialmente na sequência de "e-cig, ou vaporização, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI), proibição de produtos de vaporização com sabor, juntamente com a orientação de permanência em casa e restrições relacionadas à pandemia, afetando acessibilidade, compra e ambiente de uso podem merecer atenção. Significativamente, a queda nas vendas da JUUL durante a pandemia coincidiu com um aumento nas vendas de cigarros de tabaco. Relatos recentes mostram que o declínio de décadas nos EUA as vendas de cigarros pararam durante a pandemia. Ao todo, a relação altamente complexa entre vaporização e tabagismo, que existia antes da era COVID-19, parece ter evoluído ainda mais durante a pandemia, com vários fatores que conduzem a prevalência de vaping

e tabagismo, em direções semelhantes ou diferentes, conforme relatado para várias populações. A prevalência de vaping e tabagismo, bem como tendências de venda para JUUL e outros produtos de vaporização e cigarros de tabaco nos EUA e em todo o mundo no (s) próximo (s) ano (s) dependerá de uma ampla gama de determinantes de quais questões relacionadas ao COVID-19 provavelmente estarão no topo da lista²¹.

A relação entre o uso atual exclusivo de cigarro, de cigarro eletrônico (E cigarro) e do uso duplo, e a COVID-19 ainda não estão claras. Este estudo visa avaliar a associação entre diferentes padrões de uso de tabaco e doença coronavírus 2019 (COVID-19), sintomas, testes, infecção autorrelatada e comportamentos de distanciamento social nos Estados Unidos e no Reino (Reino Unido). Os dados vêm da primeira onda do Centro de Estudos Longitudinais (CLS) de pesquisa COVID-19, compreendendo quatro coortes de nascimento (N = 13.077, com idades entre 20-63 anos) pesquisadas entre 2 a 31 de maio de 2020, durante a pandemia COVID-19. Características sociodemográficas e resultados relacionados a COVID-19 (sintomas, testes, diagnóstico e comportamentos de distanciamento social) foram comparados em diferentes grupos de usuários de produtos (não usuários, usuários exclusivos de cigarros, usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e uso duplo). Em todas as quatro coortes, 12,6% e 4,9% dos entrevistados eram usuários de cigarros exclusivos atuais e usuários de cigarros eletrônicos, respectivamente, com aproximadamente 3% dos respondentes sendo usuários duplos. Significativas diferenças na prevalência foram observadas entre diferentes padrões de uso de tabaco e sintomas de COVID-19 ($p = 0,02$), infecção autorreferida ($p = 0,04$) e comportamentos de distanciamento social ($p < 0,001$). O uso atual de cigarro e e-cigarro duplo foi associado a chances 2,15 vezes maiores de relatar infecção por COVID-19 (aOR = 2,15; CI [1,15–4,05]). A conformidade de comportamentos de distanciamento social foram as mais baixas para usuários duplos atuais (aOR = 0,58; IC [0,41–0,83]) e usuários de cigarros exclusivos (aOR = 0,72; IC [0,63–0,92]). Achados de coortes de nascimento nacionalmente representativas destacam maior número de usuários duplos (cigarro e DEFs) e prevalência de sintomas de COVID-19, infecção autor referida e não aderência a comportamentos de distanciamento social. Associações significativas de infecção por COVID-19 com duplo uso do

produto, e que usuários duplos, bem como usuários exclusivos de cigarros, estavam ligados a adesão a comportamentos de distanciamento social. Como evidências crescentes sugerem que o uso de produtos de tabaco está fortemente associado a infecções e progressões de COVID-19, o apoio à cessação do tabagismo e o monitoramento adicional do uso de tabaco múltiplo devem ser reforçados como medidas preventivas para enfrentar a pandemia²².

Foi identificada uma regulação positiva na expressão de mRNA de ACE2 e densidade celular com inalação de vapor de cigarro eletrônico em pulmões de homens, mas não em mulheres. Esses efeitos mediados pela nicotina não foram refletidos na análise de expressão de ACE2 no plasma sanguíneo, limitando assim o potencial de ACE2 circulante para ser usado como um biomarcador representativo de níveis pulmonares. Mais estudos devem ser direcionados para determinar se o cigarro eletrônico e a inalação de nicotina subsequentemente levam a patologia de função pulmonar alterada após infecção viral ativa por SARS-CoV-2, e se esses efeitos no ACE2 podem persistir a longo prazo após a interrupção do uso de e-cigarro. Finalmente, dado o aumento dramático no uso de E-cigarros por adolescentes nos Estados Unidos e maior incidência de infecção por COVID-19 encontrada em usuários de cigarros eletrônicos, esses achados revelam uma base biológica putativa que provavelmente atenua esse aumento de suscetibilidade, portanto destacando a necessidade de informar a política para restringir ainda mais o uso de cigarros eletrônicos entre os jovens²³.

Evidências em humanos sugerem uma correlação entre o tabagismo de nicotina e sintomas respiratórios graves com o contágio por COVID-19. No tecido pulmonar, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) parece estar mecanicamente subjacente à entrada viral. Foi investigado se a inalação de vapor de cigarro eletrônico altera ACE2 e a expressão do receptor acetilcolina nicotínica (nAChR) em camundongos machos e fêmeas. No pulmão masculino, a inalação de vapor de nicotina induziu um significativo aumento em ACE2 mRNA e proteína, mas surpreendentemente, essas diferenças não foram encontradas em mulheres. Além disso, tanto a inalação de veículo quanto de vapor de nicotina regulou negativamente as subunidades $\alpha 5$ nAChR em ambos os sexos, enquanto não foram encontradas diferenças na expressão da

subunidade $\alpha 7$ nAChR. Finalmente, os níveis sanguíneos de ACE2 não diferiram com a exposição, indicando que a amostragem de sangue não é um indicador suficiente de alterações pulmonares de ACE2. Juntos, esses dados indicam uma ligação direta entre a vaporização do cigarro eletrônico e o aumento da expressão de ACE2 no tecido pulmonar masculino, que assim, revela um mecanismo subjacente de maior vulnerabilidade à infecção por coronavírus em indivíduos com vaporização da nicotina²³.

A doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) é uma crise de saúde pública, mas seus efeitos sobre os usuários do tabaco permanecem mal definidos. Este relato teve como objetivo avaliar a relação entre o tabaco e as percepções de risco específicas do produto para COVID-19, e mudanças no uso do tabaco desde o início da pandemia. Uma amostra (n = 776) de fumantes exclusivos nos últimos 30 dias (n = 238), de usuários exclusivos de cigarro eletrônico (n = 143) e de usuários duplos (n = 395) residentes nos EUA e com 18 anos ou mais foram coletados de 27 de abril a 8 de junho de 2020. Associações ajustadas entre tabaco e percepções de risco de COVID-19 específicas do produto (ou seja, risco de fumantes / vapores para COVID-19 relativo para não fumantes / não vapers) e as mudanças no uso do tabaco desde o início da pandemia foram avaliadas usando modelos de probabilidades proporcionais parciais. A maioria dos que usavam cigarros (63,7%) e e-cigarros (56,1%) considerou que o risco de COVID-19 foi maior para usuários de seus produtos de tabaco do que para não usuários. Vinte e quatro por cento dos fumantes aumentaram o uso de cigarros desde o início da pandemia e 28,0% diminuíram. Da mesma forma, 27,3% dos usuários de cigarros eletrônicos aumentaram o uso de cigarros eletrônicos desde o início da pandemia e 23,8% diminuíram. Percepções de risco mais elevadas para COVID-19 foram associadas a reduções no uso de tabaco desde o início da pandemia para usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e usuários duplos²⁴.

Descobriu-se que as percepções de risco para COVID-19 atribuídas a um produto específico do tabaco (cigarro ou e-cigarro) foram um significativo preditor de mudanças no uso desse produto do tabaco desde que a pandemia começou. Entre ambos os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e os usuários duplos, maior será o nível de risco percebido para COVID-19 pelos usuários de um

determinado produto do tabaco, e maior a probabilidade de os entrevistados terem diminuído o uso desse produto desde o início da pandemia. Além disso, também foi observado que os usuários diários de tabaco eram geralmente mais propensos a ter aumentado o uso de tabaco desde a pandemia do que os usuários não diários. Esta é uma descoberta importante, pois mostra que, pelo menos no curto prazo, usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e usuários duplos estão dispostos a mudar seus comportamentos de uso de tabaco com base em suas percepções de risco COVID-19 específicas de produtos de tabaco, mas esse usuário diário pode estar mais propenso a aumentar seu consumo de tabaco²⁴.

Essas descobertas enfatizam a importância da disseminação de informações de saúde para usuários de tabaco no risco para COVID-19, pois as percepções de risco específicas do produto do tabaco podem ser um importante determinante das mudanças no uso do tabaco durante uma crise de saúde pública. Este resultado é consistente com trabalho recente, que descobriu que: as mensagens que ligam o fumo a COVID-19 podem ser promissoras para desencorajar o fumo e pode ter o benefício adicional de também desencorajar a vaporização. No entanto, também reconhecemos que neste caso específico, a elaboração de mensagens de saúde pública é complicada pelo trabalho contínuo que tenta definir o impacto do uso do tabaco na incidência e gravidade do COVID-19. Pesquisas futuras devem ser direcionadas para como as mensagens de saúde pública podem alcançar melhor os usuários de tabaco durante surtos de doenças respiratórias infecciosas e por que fumantes exclusivos parecem ser menos responsivos à percepção de riscos para COVID-19²⁴.

Apresentamos 3 casos de um quadro respiratório febril, cuja doença inicialmente foi considerada como devida a COVID-19. Os sintomas de COVID-19 são inespecíficos e podem ser vistos em uma variedade de outras doenças infecciosas e condições não infecciosas. É substancial a sobreposição nos sinais e sintomas de apresentação de EVALI e COVID-19, e sintomas constitucionais são uma característica tão comum de EVALI quanto eles são de COVID-19. Isso destaca a importância de uma história completa. Todos os pacientes que apresentam esses sintomas devem ser questionados sobre o uso de

substâncias. Considerando que EVALI é um diagnóstico de exclusão, a identificação do uso de vaporização ou E-cigarro na história, altera o diagnóstico diferencial e posterior avaliação no tratamento. Além da história, o uso de tomografia computadorizada de tórax é também importante para diferenciar essas 2 entidades. No entanto, embora a TC possa ser útil, não é recomendado como um teste diagnóstico de primeira linha. Além de um histórico preciso, para COVID-19, o "padrão ouro" de diagnóstico permanece o teste de amplificação de ácido nucleico, cujas sensibilidade e especificidade são altas em condições ideais. No entanto, o desempenho do teste depende da qualidade da amostra e a duração da doença no momento do teste, com taxas de falso-negativo variando de menos de 5% a 40%, dependendo da fonte da amostra. Este relato destaca a importância de uma história precisa, bem como o risco de erro diagnóstico e preconceito na definição de um diagnóstico em uma situação de pandemia. Dados os sinais e sintomas semelhantes, a maioria dos médicos irá considerar COVID-19 primeiro, em vez de outra causa. Isso é apropriado durante uma pandemia, mas também é imperativo considerar diagnósticos alternativos se o resultado do teste repetido é negativo. Os clínicos devem estar cientes do potencial de viés cognitivo, incluindo o viés de ancoragem e disponibilidade. A ancoragem ocorre quando os médicos colocam ênfase nas características da apresentação inicial do paciente que pode levar à dispensa de informações aprendidas mais tarde no curso clínico. O viés de disponibilidade se refere ao julgamento de um médico sobre a probabilidade um diagnóstico baseado na facilidade com que um exemplo desse diagnóstico é gerado mentalmente. Eventos recentes ou emocionais são frequentemente considerados mais prováveis de ocorrer novamente pela clareza com que são lembrados. Isso é especialmente verdadeiro durante a COVID-19. Considerando que COVID-19 é uma condição que deve estar no topo de um diagnóstico diferencial de uma doença respiratória febril, uma história completa é fundamental para identificar os fatores e características de risco para outros diagnósticos, então solicite o diagnóstico e intervenções terapêuticas podem ser realizadas e vieses de ancoragem e disponibilidade evitados²⁵.

Durante o estado de alerta e assim que o confinamento decretado pela pandemia COVID-19 terminou, um estudo Inter setorial foi realizado na Espanha entre 4 e

22 de maio de 2020 por voluntários que concluíram uma pesquisa online autoadministrada. O objetivo deste estudo era saber como o período de confinamento afetou o consumo de tabaco e outros produtos relacionados, na população espanhola adulta. A pesquisa consistiu em 18 questões relativas a características sociodemográficas, do consumo de tabaco e de outros produtos relacionados, à exposição a fumo passivo e a percepção de risco de COVID-19 associado com o consumo. Perguntas sobre tabaco e outros produtos relacionados foram colocados a fim de comparar consumo antes e durante o confinamento. A pesquisa foi concluída por 17.017 pessoas. Houve redução na prevalência de tabagismo diário e nenhuma mudança foi observada nos produtos consumidos em ambos os períodos (6,73%). A prevalência de exposição ao fumo passivo em casa durante o confinamento entre não fumantes diminuiu (61,83%). A maioria dos respondentes da pesquisa relatou que o consumo de tabaco e o E-cigarro aumentou o risco de contrair COVID-19 e de sofrer complicações graves (39,09% e 31,80% respectivamente)²⁶.

Então, em pesquisa transversal online com 2.791 adultos do Reino Unido recrutados no ano de 2020, colheu dados autorrelatados pelos participantes sobre características sociodemográficas, diagnóstico e suspeita de COVID-19, estado de vaporização, mudanças em vaporização e motivação para parar de vaporizar desde a COVID-19. Não houve diferenças no diagnóstico ou na suspeita de COVID-19 entre nunca, atual ou ex-vapers. Fatores indicaram que havia evidência suficiente para descartar pequenas associações negativas (protetoras) entre o estado de vaporização e o diagnóstico / suspeita de COVID-19. Entre os vapers atuais (n = 397), 9,7% (IC 95% 6,8-12,6%) da vaporização autorreferida foi menor do que o normal desde a COVID-19, 42,0% (37,2-46,9%) da vaporização autorreferida foi maior e 48,3% (43,4-53,2%) não relataram nenhuma mudança. Em análises ajustadas, vaping foi menos associado às mulheres (aOR = 3,40, IC 95% 1,73-6,71), não morar com filhos (aOR = 4,93, 1,15-21,08) e tabagismo simultâneo (aOR = 8,77, 3,04-25,64), enquanto vaporizar mais foi associado a ser mais jovem (aOR = 5,26, 1,37-20,0), morando sozinho (aOR = 2,08, 1,14-3,85) e diagnosticado / suspeito de COVID-19 (aOR = 4,72, 2,60-8,62). Entre vapers atuais, 32,2% (IC 95% 27,5-36,8%) foram motivados a parar desde a COVID-19, parcialmente motivado pela COVID-19, e

21,0%, (10,5–31,4%) dos ex-vapers recentes pararam de vaporizar devido à COVID-19²⁷.

Quando avaliado por autor relato em uma amostra da população do Reino Unido, a suspeita de Covid-19 não foi associada ao status de vaporização. Entre os atuais vapers, metade não alterou seu consumo de vaporização desde COVID-19, com cerca de 40% relatando um aumento na vaporização e 10% relatando uma diminuição. Vaping menor foi associado às mulheres, não viver com crianças e tabagismo simultâneo, enquanto vaping foi mais associado com ser mais jovem, morar sozinho e diagnóstico ou suspeita de COVID-19. A motivação para parar de vaping estava parcialmente relacionada à COVID-19. Um pequeno número de ex-vapers recentes pararam de vaporizar devido à COVID-19, enquanto quase metade dos ex-vapers recentes estava pensando em retomar a vaporização. Diferente trabalho anterior sobre o tabagismo, concluiu que parece não haver uma forte associação entre vaporização e diagnóstico / suspeita de COVID-19 no presente estudo. Além disso, a COVID-19 pode ter contribuído para reforçar diferentes padrões de comportamento (conforme observado para o tabagismo e álcool) de tal forma que uma proporção de pessoas parou completamente desde COVID-19, com outros vapores mais²⁷.

A COVID-19 se tornou uma pandemia global, com mais de 81 milhões de casos em todo o mundo. Para avaliar as mudanças no uso do tabaco como resultado da pandemia, pesquisamos uma amostra de conveniência de usuários de tabaco atuais entre abril e junho de 2020. A amostra foi retirada de um registro de pesquisa de usuário de tabaco (n = 3396) da Penn State College of Medicine em Hershey, Pensilvânia, EUA. Os participantes que responderam à pesquisa e eram elegíveis para este estudo (n = 291) eram 25,6% do sexo masculino, 93% brancos e com média de idade de 47,3 (DP = 11,6) anos. Não houve relatos de participantes testando positivo para COVID-19, mas 21,7% relataram ter sintomas associados ao vírus²⁸.

A maioria dos participantes relatou acreditar que o risco de contrair COVID-19 era o mesmo para não usuários de tabaco e 58% acreditavam que eles estavam sob um risco maior de sofrer complicações graves em comparação com não

usuários de tabaco. As percepções de maiores riscos de infecção e complicações graves foram associadas a uma maior importância de parar de fumar, o que sugere que os fumantes podem ser motivados a sair devido à ameaça de COVID-19. Fumantes inscritos em testes de cessação de tabagismo durante a pandemia relataram que sua motivação para parar de fumar foi alterada pela pandemia. Um estudo entre fumantes do Reino Unido e Austrália descobriram que 45% dos entrevistados queriam mais informações sobre tabagismo e riscos à saúde por COVID-19. Mensagens baseadas na saúde sobre tabagismo e risco de COVID-19 podem ser importantes durante esse tempo, para capitalizar qualquer aumento do interesse em parar de fumar entre a população. Algumas mensagens baseadas em COVID-19 e cessação foram implementadas²⁸.

Os resultados deste estudo fornecem uma visão preliminar sobre a percepção dos usuários de tabaco e a ameaça de infecção por COVID-19, e como essas crenças influenciaram seus comportamentos de uso de tabaco durante os primeiros estágios da pandemia de COVID-19. Descobrimos que muitos usuários de tabaco aumentaram o uso de tabaco (tanto o uso de cigarros quanto de cigarros eletrônicos) em resposta à pandemia de COVID-19. Aumentos no uso do tabaco foram relatados em todo o mundo. Isso é preocupante porque as evidências preliminares sugerem que o uso do tabaco leva a uma maior suscetibilidade a complicações de COVID-19. Além disso, um maior uso pode levar a maior dependência, o que pode prolongar o uso e dificultar o abandono do hábito. As razões mais comumente relatadas para o aumento do uso foram estresse, mais tempo disponível para usar tabaco (por exemplo, trabalhar em casa) e tédio enquanto estão em quarentena. Outros relatos encontraram um raciocínio semelhante para o aumento do uso de cigarros e e-cigarros durante a pandemia. Enquanto muitos aumentaram o uso do tabaco, outros indicaram tentar desistir em resposta à pandemia, com sete (7/291; 2,4%) conseguindo parar. A maioria daqueles que tentaram parar relatou fazê-lo sem usar nenhum produto aprovado pelo FDA. O sucesso de parar de fumar pode ser melhorado se mais fumantes usarem medicamentos comprovados para aumentar a chance de alcançar a abstinência a longo prazo. É sabido que muitos adultos evitaram cuidados médicos durante a pandemia, até mesmo cuidados de rotina que

oferecem oportunidades para discussões sobre a cessação do uso do tabaco. Acesso a opções remotas comprovadas para cessação como entrega em domicílio de medicamentos ou aconselhamento de tele saúde, como está sendo usado em muitas outras áreas da medicina, seriam bem adequadas para o tratamento do tabaco durante a pandemia. Além disso, como as pessoas estão evitando ambientes públicos, deve-se considerar como isso afeta os sistemas de apoio social, como o aconselhamento em grupo²⁸.

O tabagismo convencional é conhecido por aumentar a suscetibilidade a infecções e conduzir inflamação nos pulmões. Recentemente, descobriu-se que os fumantes têm níveis mais elevados no risco de desenvolver formas graves de doença coronavírus 2019 (COVID-19). No cigarro eletrônico a inalação de aerossol (vaporização) foi associada a vários distúrbios pulmonares inflamatórios, incluindo a recente epidemia de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador (EVALI), e estudos recentes sugeriram que a vaporização altera a suscetibilidade do hospedeiro a patógenos como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Para avaliar o impacto da vaporização nas vias inflamatórias pulmonares, incluindo a conversão do receptor da enzima angiotensina 2 (ACE2) conhecido por estar envolvido na infecção por SARS-CoV-2, camundongos foram expostos a aerossóis de cigarros eletrônicos por 60 minutos diários por 1-6 meses e foram submetidos à análise de expressão gênica. O agrupamento hierárquico revelou que extensas mudanças de expressão gênica ocorreram nos pulmões de camundongos consanguíneos e não consanguíneos. Particularmente, grandes reduções em IgA e CD4 foram identificadas, indicando comprometimento das respostas do hospedeiro aos patógenos via reduções nas imunoglobulinas e células T-CD4. Também foram reduzidos outros componentes, consistente com a diminuição das defesas do hospedeiro através da diminuição dos neutrófilos e / ou monócitos nos pulmões. Gráficos de enriquecimento de conjunto de genes (GSE) demonstraram supra regulação da expressão gênica relacionada à ativação celular especificamente em neutrófilos. Como neutrófilos são um potencial condutor de lesão pulmonar aguda em COVID-19, aumento da ativação de neutrófilos nos pulmões sugere que os vapers estão em maior risco de desenvolver formas mais graves de COVID-19. O receptor através do qual o

SARS-CoV-2 infecta as células hospedeiras, ACE2, foi encontrado em ter regulação positiva moderada em camundongos expostos a canetas de vapor sem sabor, e posterior regulação positiva (seis vezes) com exposição ao aerossol de hortelã JUUL. Nenhuma mudança foi encontrada em camundongos expostos a aerossóis gerados pelo dispositivo Mod sem sabor. Estes achados sugerem que dispositivos de vaporização específicos e componentes de E-líquidos têm um efeito sobre a expressão de ACE2, aumentando potencialmente a suscetibilidade ao SARS-CoV-2. Esses dados demonstram que a crônica e diária inalação de aerossóis de cigarros eletrônicos altera fundamentalmente as condições inflamatórias e imunológicas dos pulmões. Assim, os usuários de vapores de cigarros eletrônicos podem estar em maior risco de desenvolver infecções e distúrbios inflamatórios dos pulmões²⁹.

Esta análise testou a hipótese de que o uso atual de cigarro eletrônico estava associado a um risco aumentado de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes que procuram atendimento médico. O uso de cigarro eletrônico e convencional foi verificado por meio de uma ferramenta de registro eletrônico de saúde, e o diagnóstico de COVID-19 foi verificado por um registro institucional validado. Um total de 69.264 pacientes com idade superior a 12 anos, fumaram cigarros ou vaporizaram-se e procuraram cuidados médicos na Mayo Clinic entre 15 de setembro de 2019 e 30 de novembro de 2020 foram incluídos. A idade média era de 51,5 anos, 62,1% eram mulheres e 86,3% eram brancos; 11,1% estavam fumando cigarros ou usando cigarros eletrônicos e 5,1% testaram positivo para SARS-CoV-2. Pacientes que usavam apenas cigarros eletrônicos não eram mais propensos a ter um diagnóstico de COVID-19 (OR 0,93 [0,69-1,25], P = 0,628), enquanto aqueles que usaram apenas cigarros tiveram um risco reduzido (OR 0,43 [0,35-0,53], P <0,001). O OR para usuários duplos ficou entre esses 2 valores (OR 0,67 [0,49-0,92], P = 0,013). Embora cigarros eletrônicos tenham o potencial bem documentado de causar danos, não parecem aumentar a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2. Este resultado sugere a hipótese de que quaisquer efeitos benéficos do tabagismo convencional sobre a suscetibilidade não são mediados pela nicotina³⁰.

No geral, as doenças pulmonares pediátricas continuam sendo uma fonte significativa de morbidade e mortalidade infantil. Embora os avanços tenham sido feitos no tratamento de distúrbios de sibilância e doenças pulmonares relacionadas à prematuridade, a carga de cuidados de saúde permanece alta. A patogênese dessas doenças pulmonares crônicas é complexa e multifatorial. Agora está claro que o ambiente de agravos desempenha um papel no aumento da suscetibilidade à asma pediátrica e a distúrbios de sibilância, agravando as doenças pulmonares pré-existentes. Entre os fatores ambientais que afetam o desenvolvimento do pulmão, a fumaça do cigarro é certamente uma das mais prevalentes, apesar de ser evitável. Enquanto o número de fumantes adultos e o consequente risco de exposição secundária ao fumo diminuiu ao longo tempo, a introdução de cigarros eletrônicos e outros dispositivos de vaporização trouxe à tona novas questões de saúde, como a EVALI e o aumento da suscetibilidade ao tabagismo tradicional subsequente entre os adolescentes. Os efeitos de longo prazo da exposição ao cigarro combustível são atribuíveis à inflamação crônica e disfunção imunológica que levam à remodelação e fibrose do tecido, susceptibilidade infecciosa e eventualmente declínio da função pulmonar. A síndrome respiratória aguda grave subsequente ao coronavírus 2 representa uma nova adição ao vasto número de doenças infecciosas que pode afetar as crianças, e a atual "dimensão pandêmica" torna a COVID-19 uma ameaça muito comum. O espectro clínico da COVID-19 em crianças é amplo, variando de assintomático a grave o comprometimento respiratório e a síndrome inflamatória multissistêmica. Determinantes das síndromes clínicas COVID-19 entre a população pediátrica ainda estão sob investigação e novos fatores contribuintes continuam a surgir à medida que avançamos na pandemia. As variadas manifestações sugerem um papel para predisposição genética ou adquirida a mais graves respostas inflamatórias. O impacto de longo prazo da infecção por SARS-CoV-2 na função respiratória de crianças com ou sem doenças pulmonares subjacentes ainda precisam ser observadas. Os dados epidemiológicos são fundamentais para identificar possíveis fatores contribuintes e para orientar a pesquisa para melhor compreender a patogênese do COVID-19. Destacar a possível interação entre o ambiente inflamatório crônico induzido pela fumaça do cigarro e o estímulo hiperinflamatório da COVID-19 é fundamental. Esta combinação tem o potencial para exacerbar

lesão pulmonar em pulmões em desenvolvimento já afetado por condições subjacentes, como doença do pulmão crônico da prematuridade, asma e distúrbios de sibilância. Enquanto evidências sobre a interseção da fumaça do cigarro e os efeitos pulmonares da COVID-19 permanecem limitados no momento, concorda-se com recomendações provenientes das principais associações de saúde para encorajar fortemente a cessação do tabagismo durante a pandemia de SARS-CoV-2 em andamento. Crianças e adolescentes com doenças pulmonares pré-existentes representam uma população extremamente vulnerável, em particular durante este período sem precedentes de acesso reduzido aos recursos de cuidados de saúde, mandatos para ficar em casa que podem aumentar o risco de exposição secundária ao fumo de membros da família e o isolamento social pode encorajar comportamentos viciantes, como vaping em jovens³¹.

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador (EVALI) é uma síndrome inflamatória complexa observada predominantemente em adolescentes e adultos jovens. O perfil clínico e laboratorial pode facilmente simular condições infecciosas e não infecciosas. A exclusão dessas condições é essencial para estabelecer o diagnóstico. Recentemente, a nova pandemia de doença coronavírus 2019 (COVID-19) introduziu a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C). O conhecimento do MIS-C está evoluindo. Os critérios atuais para estabelecer o diagnóstico não são específicos e têm características que se sobrepõem ao EVALI, tornando o diagnóstico preciso um desafio clínico durante a transmissão contínua de COVID-19 na comunidade. Relato de caso: Três adultos jovens avaliados em nosso departamento de emergência por febre prolongada e sintomas gastrointestinais e respiratórios foram avaliados inicialmente para possível MIS-C devido a ligações epidemiológicas com COVID-19 e foram eventualmente diagnosticados com EVALI. As características clínicas, laboratoriais e radiológicas de ambas as entidades são exploradas, bem como o manejo médico adequado. Por que um médico de emergência deve estar ciente disso? A consciência do médico sobre a sobreposição e diferenciação dos recursos EVALI e MIS-C é essencial para direcionar a avaliação diagnóstica apropriada e o manejo médico de

adolescentes e adultos jovens que apresentam resposta inflamatória sistêmica durante o desdobramento da pandemia de COVID-19³².

A proporção ponderada de vapers variou de 2,86% a 6,42% para os estados dos EUA. O número diário de casos COVID-19 infectados variou de 0 a 11.743 com uma média de 362 casos diários e uma mediana de 69 casos diários em todos os estados nos EUA durante o período de 21 de janeiro de 2020 a 25 de abril de 2020. O mapa indicou uma associação positiva entre a prevalência de vaporização e a incidência de COVID-19 por 10.000 em nível estadual. Durante o mesmo período, o número diário de mortes variou de 0 a 4.556 com o número médio de mortes diárias em 20 e o número médio de mortes diárias em 1 em todos os estados dos EUA. Os estados com maior proporção de vapores também apresentaram maior número de casos diários de COVID-19. Para cada aumento de um por cento na prevalência de vaporização, a prevalência de casos COVID-19 aumentou 0,3139 vezes (IC 95%: 0,0554–0,5723) em média na escala logarítmica. Tanto o tamanho da população em escala logarítmica em cada estado quanto a proporção de menos ensino médio tiveram uma associação positiva com os casos diários de COVID-19. Sexo masculino, saúde física deficiente, câncer e obesidade tiveram uma associação negativa com os casos diários de COVID-19. A proporção de fumantes atuais em cada estado não foi significativamente associada aos casos diários de COVID-19 em cada estado. Estados que tinham uma proporção maior de vapores também tiveram um número maior de mortes por COVID-19 diárias. Com um aumento de um por cento na prevalência de vaporização, a prevalência de mortes por COVID-19 aumentou 0,3730 vezes (IC 95%: 0,0815-0,6646) em média na escala logarítmica. Casos confirmados diariamente, tamanho da população do estado em escala logarítmica, proporção de brancos, negros e hispânicos foram positivamente associados ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado. A proporção de pessoas de 35 a 44 anos com câncer e obesidade foi associada negativamente ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado. A proporção de pessoas com 65 anos ou mais, a proporção de pessoas com doenças respiratórias e a proporção de fumantes atuais em cada estado não foram significativamente associadas ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado³³.

Existem associações positivas entre a proporção ponderada de vapores em cada estado dos EUA e o número diário de casos e mortes de COVID-19 em cada estado dos EUA. Essas associações positivas sugerem que os vapores podem ter uma suscetibilidade aumentada a casos e mortes de COVID-19. A avaliação sistemática da vaporização entre os pacientes, juntamente com estudos adicionais sobre as associações da vaporização com infecções e mortes por COVID-19 em nível individual são necessários para explorar mais esta associação positiva entre a vaporização e casos e mortes por COVID-19³³.

Uma amostra representativa da população na Inglaterra de abril a maio de 2020 foi estudada com os objetivos de estimar (1) associações entre COVID-19 autorrelatado, lavagem das mãos, tabagismo, uso de cigarro eletrônico e terapia de reposição de nicotina (NRT) e (2) a extensão em que a COVID-19 levou ao usuário de fumo e vapores a parar e a fumar mais dentro de casa. A amostra incluiu 3.179 adultos com idade ≥ 18 anos. Os participantes que relataram que definitivamente ou pensavam ter coronavírus foram classificados como tendo COVID - 19 autorreferido. Os participantes foram questionados com que frequência lavam as mãos ao voltar para casa, antes de preparar os alimentos, antes de comer ou antes de tocar o rosto. Eles também foram questionados se, devido ao COVID - 19, eles (1) tentaram parar de fumar, (2) tentaram parar de vaporizar e (3) mudaram a quantidade que fumam dentro de casa. As probabilidades de COVID-19 autorreferido foram significativamente maiores entre os fumantes atuais [20,9%, odds ratio ajustada (aOR) = 1,34, intervalo de confiança de 95% (IC) = 1,04-1,73] e longo prazo (> 1 ano) ex-fumantes (16,1%, aOR = 1,33, IC 95% = 1,05-1,68) em comparação com nunca fumantes (14,5%). Ex-fumantes recentes (< 1 ano) tiveram chances não significativamente maiores de COVID-19 autorreferido (22,2%, aOR = 1,50, IC 95% = 0,85-2,53). Os fatores indicaram que havia evidência suficiente para descartar grandes diferenças no COVID - 19 autorrelatado pelo uso de NRT e diferenças médias pelo uso de cigarro eletrônico. Com exceção da lavagem das mãos antes do toque facial, o envolvimento em comportamentos de lavagem das mãos foi alto ($> 85\%$), independentemente do uso de nicotina. Uma minoria (12,2%) das tentativas de parar de fumar nos últimos 3 meses foi supostamente desencadeada pelo

COVID-19, e aproximadamente um em cada 10 usuários atuais de cigarros eletrônicos relatou ter tentado parar de fumar por causa do COVID-19. Na Inglaterra, os fumantes atuais e ex-fumantes de longo prazo parecem ter maiores chances de COVID-19 autorreferidos em comparação com nunca fumantes em análises ajustadas, mas não houve grandes diferenças entre as pessoas que usaram terapia de reposição de nicotina ou cigarros eletrônicos. O envolvimento na lavagem das mãos parece ser alto, independentemente do uso de nicotina ou tabaco. Uma minoria de fumantes no último ano e usuários atuais de cigarros eletrônicos, respectivamente, relatam tentativa de parar de fumar / vaping devido ao COVID-19³⁴.

Em agosto de 2019, o primeiro caso de EVALI (cigarro eletrônico ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto) foi relatado aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC). O número de casos atingiu o pico em setembro de 2019 e, a partir de 18 de fevereiro de 2020, 2.807 casos EVALI foram relatados com 68 mortes. Devido ao declínio da incidência de casos EVALI e ao surgimento da pandemia COVID-19, as atualizações do CDC foram interrompidas em fevereiro. No entanto, mais recentemente, surgiram preocupações sobre a convergência de vaporização e seus efeitos com a infecção por COVID-19 - especialmente em jovens. Acredita-se que uma das principais causas do surto de EVALI seja o acetato de vitamina E, que foi adicionado para vaporizar produtos como diluente. Foi encontrado no fluido de lavagem broncoalveolar de casos, mas não em participantes saudáveis do controle. Produtos que contêm tetraidrocannabinol e a compra ou obtenção de produtos de fontes informais, como família e amigos, também foram observadas em muitos dos casos. Infelizmente, embora seja compreensível nas circunstâncias atuais, como novas atualizações EVALI não estão sendo publicadas pelo CDC, e os casos estão diminuindo, as causas exatas do surto, que são provavelmente multifatoriais, provavelmente permanecerão incertas, embora a pesquisa esteja em andamento. Um estudo publicado em 4 de agosto de 2020, descreve achados patológicos de amostras de autópsia e biópsia pulmonar de pacientes com EVALI, submetidas ao CDC, e fornece informações valiosas para auxiliar na compreensão do surto. O artigo enfatiza que EVALI continua sendo um diagnóstico de exclusão, destacando a importância de uma

anamnese completa, especialmente considerando que os sintomas e as manifestações clínicas se sobrepõem aos de algumas doenças respiratórias infecciosas, incluindo a COVID-19³⁵.

Os autores também observam que a série de casos de autópsia - que se provaram valiosos durante a pandemia COVID-19 - pode esclarecer em termos de diagnósticos alternativos, melhorar os esforços de vigilância e pode fornecer informações sobre o curso clínico da doença e patologia subjacente, o que pode apontar para novas direções de tratamento. Digno de nota, um estudo recente de base populacional publicado em 11 de agosto de 2020, que pesquisou 4.351 adolescentes e jovens adultos com idades entre 13–24 anos, destacou como os efeitos da vaporização podem agora estar colidindo com o risco de COVID-19. Aqueles que relataram o uso de cigarros eletrônicos apenas, ou uso duplo com tabaco, tiveram um risco cinco ou sete vezes maior, respectivamente, de um diagnóstico de COVID-19, em comparação com os não usuários. Essas descobertas foram ajustadas para vários fatores de confusão importantes, como idade, sexo e obesidade. Usuários duplos nos últimos 30 dias também correram um risco maior de apresentar sintomas semelhantes aos do COVID. Dado o conhecido dano aos pulmões em casos EVALI, destacado na série de autópsias descrita acima, o achado de um risco aumentado de um diagnóstico de COVID-19 em quem vape é pertinente. Evidências preliminares também sugeriram que a nicotina pode regular positivamente o receptor ACE2, o ponto de entrada do vírus SARS-CoV-2, e há trabalhos em andamento para estudar os efeitos da vaporização neste receptor³⁵.

O acúmulo de evidências para os riscos de COVID-19 em quem usa cigarros eletrônicos levou os legisladores a escrever uma carta ao comissário da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos pedindo que os cigarros eletrônicos fossem retirados do mercado durante a pandemia. Embora geralmente se acredite que os mais jovens correm um risco menor de desenvolver a doença COVID-19 do que os grupos de idade mais avançada, todos os esforços devem ser feitos para prevenir a vaporização de uma população jovem e suscetível. Passos na direção certa foram dados no ano passado. Isso inclui aumentar a idade em que os cigarros eletrônicos podem ser

comprados, a legislação US Tobacco 21, as medidas do FDA em fevereiro de 2020 para reduzir o número de sabores disponíveis e a tributação apropriada desses produtos nos EUA. Para muitos adultos, a pandemia foi um momento de parar de fumar e, de acordo com um estudo da Action and Smoking for Health e da University College London, mais de um milhão de pessoas pararam de fumar no Reino Unido durante a pandemia. Public Health England recomenda e-cigarros como uma opção para ajudar a parar de fumar; no entanto, certamente o princípio da precaução deve ser adotado para mitigar os danos potenciais aos pulmões e a suscetibilidade à infecção na era COVID-19. Os serviços de cessação do tabagismo devem se concentrar em ajudas tradicionais para parar de fumar enquanto o nível de evidência sobre segurança a longo prazo e uma possível interação entre COVID-19 e uso de cigarro eletrônico permanece incerto, e enquanto nosso conhecimento sobre as causas de EVALI continua a se desenvolver³⁵.

Um total de 4.351 participantes completaram a pesquisa online de 50 estados dos EUA, do Distrito de Columbia e de três territórios da união. Usuários duais nos últimos 30 dias tiveram 4,7 vezes mais probabilidade de apresentar sintomas relacionados ao COVID-19 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 3,07 a 7,16). Experimentar esses sintomas foi quase duas vezes mais provável entre participantes afro-americanos / negros, hispânicos, outros / multirraciais, com baixo peso e obesos; 1,8 vezes mais provável entre lésbicas, gays, bissexuais, transgêneros e jovens questionadores; e 1,6 vezes mais probabilidade entre aqueles que não cumprem o abrigo no local. Os usuários sempre de cigarros eletrônicos foram 3,3 vezes (IC 95%: 1,77 a 5,94), os usuários sempre duplos foram 3,6 vezes (IC 95%: 1,96 a 6,54) e os usuários sempre de cigarros apenas 3,9 vezes (IC de 95%: 1,43 a 10,86) mais probabilidade de fazer o teste de COVID-19. Usuários duais de 30 dias anteriores tiveram nove vezes (IC 95%: 5,43 a 15,47) e usuários de cigarros eletrônicos anteriores de 30 dias tiveram 2,6 vezes (IC 95%: 1,33 a 4,87) mais probabilidade de adquirir COVID-19 testado. O teste foi 2 a 3 vezes mais provável entre homens, afro-americanos / negros, outros / multirraciais e aqueles que estavam abaixo do peso. Os usuários sempre duplos foram sete vezes (IC 95%: 1,98 a 24,55), os usuários sempre de cigarros eletrônicos apenas cinco vezes (IC 95%: 1,82 a 13,96) e os usuários duais nos

últimos 30 dias foram 6,8 vezes (IC 95%: 2,40 a 19,55) com maior probabilidade de ser diagnosticado com COVID-19. Os fatores sociodemográficos associados a um diagnóstico COVID-19 positivo incluíram ser masculino, outro gênero / não binário, hispânico, outro / multirracial e conclusão da mãe de ensino superior ou pós-graduação. Como um possível fator de risco subjacente para baixa imunidade ao COVID-19 entre os jovens, estar abaixo do peso foi associado a um risco 2,5 vezes maior de um diagnóstico COVID-19 positivo (IC 95%: 1,05 a 6,20). Além disso, estar em um estado com 11% e 20% de casos COVID-19 positivos aumentava a probabilidade de uma pessoa ser diagnosticada como positiva (IC 95%: 1,19 a 21,39)³⁶.

Nossos resultados de uma amostra nacional de adolescentes e adultos jovens mostram que o uso de cigarros eletrônicos e o uso duplo de cigarros eletrônicos e cigarros são fatores de risco subjacentes significativos para COVID-19, o que não havia sido demonstrado anteriormente. As descobertas têm implicações diretas para os provedores de cuidados de saúde perguntarem a todos os jovens e jovens infectados com COVID-19 sobre o histórico de uso de cigarros e e-cigarros; para que pais, escolas e organizações baseadas na comunidade orientem os jovens a aprender mais sobre como os cigarros eletrônicos e o uso duplo afetam os sistemas respiratório e imunológico; para que a Food and Drug Administration regule efetivamente os cigarros eletrônicos durante a pandemia COVID-19; e para o desenvolvimento e disseminação de mensagens de prevenção COVID-19 voltadas para os jovens para incluir o cigarro eletrônico e o uso duplo³⁶.

Em 2019, os Estados Unidos experimentaram o surgimento da epidemia de lesão pulmonar associada a vapor (EVALI). Vaping é agora conhecido por resultar no desenvolvimento e progressão de doenças pulmonares graves em jovens e saudáveis. A falta de regulamentação sobre cigarros eletrônicos nos Estados Unidos resultou em mais de 2.000 pacientes e 68 mortes. Examinamos a representação clínica do EVALI e investigamos as evidências científicas de como a exposição aos cigarros eletrônicos pode ser mortal. Demonstrou-se que o vapor do cigarro eletrônico afeta vários processos celulares, o metabolismo celular e causa danos ao DNA (o que tem implicações para o câncer). O uso de

cigarro eletrônico está associado a um risco maior de desenvolver doenças pulmonares incapacitantes, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que se desenvolveria daqui a vários anos, aumentando a carga já existente relacionada ao fumo. O papel da vaporização e da suscetibilidade ao vírus ainda não foi determinado; no entanto, a vaporização pode aumentar a virulência e o potencial inflamatório de vários patógenos pulmonares e também está associada a um risco aumentado de pneumonia. Como surgiu para o tabagismo, grande cautela também deve ser dada à vaporização em relação à infecção por SARS-CoV-2 e a pandemia de COVID-19. Infelizmente, os cigarros eletrônicos são continuamente promovidos e vistos como uma alternativa mais segura ao tabagismo. Os cigarros eletrônicos e sua natureza modificável são prejudiciais, pois os pulmões não foram projetados para a inalação crônica de vapores de cigarros eletrônicos. É interessante notar que os cigarros eletrônicos demonstraram não ajudar na cessação do tabagismo. Um verdadeiro perigo reside na vaporização, que, se ignorada, levará a custos futuros desastrosos³⁷.

Fumar e / ou vaporizar aumenta o risco de morte por COVID-19? Dada a situação atual do mundo, no combate à pandemia de síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2 (SARSCoV-2), o papel da vaporização do cigarro eletrônico ainda não foi descoberto na suscetibilidade ao vírus. O tabagismo tradicional está progressivamente implicado no aumento da suscetibilidade ao vírus. Em observações iniciais com micrografias histopatológicas descritivas representativas de seis indivíduos, mostramos imuno-histoquimicamente que a expressão da proteína da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2) está aumentada nas pequenas vias aéreas do tecido pulmonar ressecado de fumantes atuais com DPOC e fumantes com função pulmonar saudável em comparação com controles. ACE2 é um membro do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), um sistema regulador vital para a homeostase cardiovascular e pulmonar. Vemos expressão aumentada de ACE2 localizada em pneumócitos tipo 2, macrófagos alveolares e a extremidade apical do epitélio das pequenas vias aéreas, que é limitada ou inexistente em tecido controle não-fumante. ACE2 foi identificado como o local de ligação para o vírus com afinidade surpreendente, e pesquisas emergentes sugerem que fumar e DPOC podem aumentar esse potencial. Além disso, experimentos em células epiteliais

brônquicas primárias revelam que o aumento induzido pelo fumo na expressão de ACE2 é mediado pela sinalização de 7-nAChR de uma forma dependente de nicotina³⁷.

A nicotina foi previamente implicada na interrupção do SRAA por meio da regulação positiva da ECA2, e é a razão pela qual os fumantes têm um risco aumentado de doença pulmonar crônica e doenças cardiovasculares. Na infância da pandemia de COVID-19, várias publicações sugeriram o bloqueio do SRAA como tratamento, abrindo discussão científica quanto à segurança e eficácia dessa via. Mais pesquisas são necessárias sobre o uso de tais inibidores em pacientes com COVID-19 e no período próximo a uma pandemia viral. O aumento da virulência do SARS-CoV-2 por meio da regulação positiva da ACE2 e de outras proteínas também pode ocorrer nos pulmões de quem vaporiza. A pesquisa nesta área é de imensa urgência, uma vez que a relação entre fumar e / ou vapores com infecção e transmissão de SARS-CoV-2 e progressão da doença COVID-19 deve ser revelada. Os pulmões não foram projetados para a inalação crônica de fumaça ou vapor, e a confirmação da suscetibilidade aumentada a um vírus tão mortal é uma reiteração enfática desse ponto³⁷.

Em abril de 2020, durante a pandemia da doença coronavírus precoce de 2019 (COVID-19), oito pacientes hospitalizados com e-cigarro, ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) foram relatados ao Departamento de Saúde Pública da Califórnia (CDPH). Os pacientes residiam em cinco condados e tinham entre 14 e 50 anos (mediana = 17 anos); sete tinham idade <21 anos. Todas as hospitalizações ocorreram em abril de 2020, uma mediana de 4 dias (variação = 4–13 dias) após o início dos sintomas. Quatro pacientes foram internados em uma unidade de terapia intensiva; dois necessitaram de ventilação mecânica. O teste de ácido nucléico para SARS-CoV-2, o vírus que causa COVID-19, foi realizado em todos os pacientes no momento da hospitalização; todos os testes deram resultados negativos. Sete pacientes foram testados duas ou mais vezes, e amostras do trato respiratório inferior foram testadas de pacientes intubados e ventilados mecanicamente. Os pacientes atenderam às definições de caso EVALI da Califórnia e do CDC, incluindo teste de patógeno respiratório negativo e achados de imagem do tórax

consistentes com EVALI. Os prestadores de cuidados de saúde documentaram pela primeira vez a suspeita de EVALI nas suas notas nos dias de hospital 1–8 (mediana = dia 3), depois de os testes para SARS-CoV-2 apresentarem resultados negativos. Seis pacientes relataram vaporizar produtos contendo tetraidrocanabinol (THC), um relatou vaporizar apenas produtos contendo nicotina e um não especificou os produtos vaporizados. Sete pacientes tiveram resultados positivos no teste de THC na triagem de drogas na urina; um paciente não testado na triagem de drogas na urina relatou vaping de THC. Nenhuma ligação epidemiológica foi identificada entre os pacientes. Dois pacientes relataram ter obtido seus produtos vaping de amigos; seis pacientes não foram questionados ou não revelaram a origem do produto de vaporização. O uso recreativo de cannabis é legal na Califórnia para adultos com idade ≥ 21 anos. Os produtos podem ter sido adquiridos de fontes informais ou não licenciadas por pacientes com idade < 21 anos que relataram o uso do produto THC³⁸.

A Califórnia identificou 210 casos EVALI hospitalizados durante 18 de junho de 2019 - 23 de fevereiro de 2020, e 65 de 87 (75%) pacientes entrevistados relataram o uso de produtos de vaporização de THC obtidos de fontes informais. As hospitalizações por EVALI atingiram o pico em todo o país em setembro de 2019. Por causa das quedas substanciais nos casos EVALI após seu pico em setembro de 2019, o CDC interrompeu a coleta de relatórios de casos EVALI em fevereiro de 2020. No entanto, os estados poderiam continuar a coletar dados sobre os casos EVALI. Não está claro se os casos EVALI continuaram a ocorrer e foram subnotificados ou perdidos ou se esses casos podem representar a incidência de fundo de EVALI conforme identificado anteriormente pela revisão de dados sindrômicos do CDC. Como os sinais e sintomas de EVALI e COVID-19 podem ser semelhantes (por exemplo, tosse, febre e diarreia), os profissionais de saúde devem manter a suspeita clínica de EVALI durante a pandemia de COVID-19. É importante que os profissionais de saúde perguntem aos pacientes com sintomas consistentes com EVALI, especialmente adolescentes e adultos jovens, sobre o uso de cigarros eletrônicos, ou vaporização, durante as avaliações do COVID-19³⁸.

Atualmente, os cigarros eletrônicos, ou e-cigarros, tornaram-se extremamente populares entre os jovens sob o pretexto de serem uma alternativa segura à fumaça do tabaco. Ele fornece nicotina ao aquecer um líquido de vapor contendo nicotina, agentes aromatizantes e diferentes solventes em um aerossol. O aerossol contém diferentes componentes prejudiciais, incluindo (mas não limitado) agentes aromatizantes, umectantes (como glicerina e propilenoglicol), contaminantes (como metais pesados) e subprodutos de solventes prejudiciais (incluindo formaldeído e acroleína), além de nitrosaminas específicas do tabaco. Todas essas substâncias podem prejudicar os sistemas cerebrovasculares e a barreira hemato encefálica (BBB) de uma forma não muito diferente do cigarro combustível (TS). Na verdade, relataram recentemente que o tabagismo crônico é responsável por interromper a integridade da BBB e promover a inflamação vascular. Além disso, pode facilitar o aparecimento de AVC e piorar o quadro de lesão cerebral pós-isquêmica. Outro estudo recente também relatou que a vaporização do cigarro eletrônico pode diminuir a utilização de glicose neuronal, o que pode resultar em risco aumentado de lesão cerebral isquêmica e acidente vascular cerebral. Recentemente, sugeriram que cigarros eletrônicos à base de nicotina ou vaporização podem contribuir para a regulação positiva de ACE2, que também pode desempenhar um papel importante na progressão e no resultado de COVID-19³⁹.

A pandemia COVID-19 atingiu tremendamente as vidas de indivíduos e famílias em todo o mundo em um curto período. Isso deixou os profissionais de saúde e pesquisadores despreparados e com uma infinidade de perguntas a serem respondidas. Por exemplo, quem é mais vulnerável a esta infecção? Quais são os fatores de risco associados à gravidade desta infecção? Como lidar com a gravidade e a disseminação desse tipo de infecção no futuro? Mais importante, quais são os órgãos que podem ser afetados pela infecção por SARS-CoV-2, visto que precisamos cuidar dos pacientes atuais e também dos pacientes recuperados no futuro. A partir dos relatos de casos mencionados acima, pode-se especular que esse vírus pode afetar o SNC junto com o pulmão, o coração e o sistema gastrointestinal. Esses relatos de caso mostram a presença de distúrbios neurológicos em até 36,4% dos pacientes com COVID-19. No entanto, o mecanismo de invasão do SNC por COVID-19 é desconhecido. Uma das

hipóteses prováveis é que pode chegar ao cérebro por meio do sistema nervoso olfatório presente na cavidade nasal. No entanto, a presença de SARS-COV, um membro da família do Coronavírus, no LCR sugere um mecanismo alternativo de invasão do SNC para essa classe de vírus. Uma vez que a BBB protege o parênquima cerebral de infecções virais e bacterianas, o dano a essa barreira biológica também pode levar ao acúmulo de vírus mortais como o SARS-CoV-2 no SNC. Vários estudos, inclusive em nosso laboratório, mostraram o efeito prejudicial do fumo e do cigarro eletrônico na integridade do BBB. Assim, pode-se especular que fumar pode levar ao aumento da gravidade da infecção por SARS-CoV-2, afetando a viabilidade e integridade da BBB, ao mesmo tempo que promove os níveis de expressão de ACE2 (o mediador responsável pela invasão de células SARS-CoV-2 e proliferação) em células endoteliais, glia e neurônios. Além disso, o aumento do nível circulatório no sangue de fator Willebrand (VWF) e a diminuição dos níveis de trombosmodulina promovidos pelo fumo e pela vaporização podem desregular a homeostase do sangue, promovendo a coagulação do sangue e a formação de coágulo de sangue indesejado, o que aumenta gravemente o risco de acidente vascular cerebral e doenças cardiovasculares. Nesse estágio, está claro que estudos adicionais serão necessários para validar essas hipóteses, incluindo análises adicionais de amostras de autópsia de pacientes com COVID-19 fumantes e não fumantes ou a realização de estudos in vivo. Ratinho transgênico K18-hACE2 desenvolvido para estudos de SARS-CoV junto com modelos de roedores de exposição à fumaça de tabaco podem ser modelos animais disponíveis úteis para estudar a patogênese de SARS-CoV-2 e avaliar o impacto do tabagismo e vaporização na disfunção cerebrovascular e neurológica em pacientes com COVID-19³⁹.

A vaporização de cigarros eletrônicos (e-cig) está aumentando rapidamente nos Estados Unidos, pois os cigarros eletrônicos são considerados menos prejudiciais do que os cigarros combustíveis. No entanto, pesquisas limitadas foram conduzidas para entender o possível mecanismo que medeia a toxicidade e os efeitos pulmonares dos cigs eletrônicos. Nossa hipótese é que a exposição subcrônica e-cig induz resposta inflamatória e reparo desregulado / remodelação da matriz extracelular (ECM), que ocorre através do receptor nicotínico $\alpha 7$ de acetilcolina (nAChR $\alpha 7$). Camundongos adultos selvagens (WT), nAChR $\alpha 7$

nocaute (KO) e células epiteliais pulmonares KO específicas (nAChR α 7 CreCC10) foram expostos a aerossol e-cig contendo propilenoglicol (PG) com ou sem nicotina. Fluidos de lavagem broncoalveolar (BALF) e tecidos pulmonares foram coletados para determinar a resposta inflamatória induzida por e-cig e remodelamento de ECM, respectivamente. A exposição subcrônica ao e-cig com nicotina aumentou o influxo celular inflamatório de macrófagos e linfócitos T, incluindo citocinas pró-inflamatórias aumentadas em BALF e aumento do receptor ACE2 Covid-19, enquanto camundongos nAChR α 7 KO mostram respostas inflamatórias reduzidas associadas à diminuição do receptor ACE2. Curiosamente, as metaloproteinases de matriz (MMPs), como MMP2, MMP8 e MMP9, foram alteradas tanto nos níveis de proteína quanto de transcrição de mRNA em fêmeas e machos, mas camundongos WT expostos apenas a PG mostraram um fenótipo dependente do sexo. Além disso, a MMP12 foi aumentada significativamente em camundongos machos expostos a PG com ou sem nicotina em um nAChR maneira dependente de α 7. Além disso, a exposição subcrônica ao e-cig com ou sem nicotina alterou a abundância de proteínas da ECM, como colágeno e fibronectina, significativamente de maneira dependente do sexo, mas sem o papel direto do gene nAChR α 7. Em geral, a exposição subcrônica ao cigarro eletrônico com ou sem inflamação pulmonar afetada pela nicotina e respostas de reparo / remodelação da ECM, que foram mediadas pelo nAChR α 7 de maneira dependente do sexo⁴⁰.

Existem associações positivas entre a proporção ponderada de vapores em cada estado dos EUA e o número diário de infecções e mortes por COVID-19 em cada estado dos EUA. Essas associações positivas sugerem que os vapores podem ter uma suscetibilidade aumentada a infecções e mortes por COVID-19. A avaliação sistemática da vaporização entre os pacientes, juntamente com estudos adicionais sobre as associações da vaporização com infecções e mortes por COVID-19 em nível individual, é necessária para confirmar a associação positiva identificada entre a vaporização e infecções e mortes por COVID-19⁴¹.

A proporção ponderada de vapores variou de 2,86% a 6,42% para os estados dos EUA. O número diário de casos COVID-19 infectados variou de 0 a 11.743 com uma média de 362 casos diários em todos os estados dos EUA durante o período

de 21 de janeiro de 2002 a 25 de abril de 2020. Durante o mesmo período, o diário o número de mortes variou de 0 a 4.556 com o número médio de mortes diárias em 20 em todos os estados dos EUA. Estados que tinham uma proporção maior de vapores também tiveram um número maior de casos de infecção por COVID-19 diários. Para cada aumento de um por cento na proporção de vapores, o número de log de casos diários infectados com COVID-19 aumentou em 0,3139 (IC de 95%: 0,0554 - 0,5723) em média. As covariáveis incluídas no modelo GEE foram o tamanho da população estadual em escala logarítmica, masculino, menor que o ensino médio, saúde física deficiente, câncer, obesidade e fumante. Tanto o tamanho da população em escala logarítmica em cada estado quanto a proporção de menos do que o ensino médio tiveram uma associação positiva com a infecção diária por COVID-19. Sexo masculino, saúde física deficiente, câncer e obesidade tiveram uma associação negativa com a infecção diária de COVID-19. A proporção de fumantes atuais em cada estado não foi significativamente associada aos casos diários de infecção por COVID-19 em cada estado. Estados que tiveram uma proporção maior de vapores também tiveram um número maior de mortes por COVID-19 diárias. Com um aumento de 1% na proporção de vapores, o número log de mortes de COVID-19 aumentará 0,3705 (IC de 95%: 0,0623–0,6786) em média. As covariáveis no modelo incluíram o número de casos confirmados diariamente em cada estado, tamanho da população do estado em escala logarítmica, proporção de pessoas com idade entre 35-44, proporção de brancos, negros e hispânicos, proporção de pessoas com doenças respiratórias, câncer, ser obeso e ser fumante. Casos confirmados diariamente, tamanho da população do estado em escala logarítmica, proporção de brancos, negros e hispânicos e proporção de pessoas com doenças respiratórias foram associados positivamente com o número diário de mortes por COVID-19 em cada estado. A proporção de pessoas de 35 a 44 anos com câncer e obesidade foi associada negativamente ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado. Da mesma forma, a proporção de fumantes atuais em cada estado não foi significativamente associada ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado⁴¹.

Apesar da presença de medidas de isolamento extraordinárias, a COVID-19 encontra-se em estado de expansão contínua em diferentes países e territórios

locais. Devido à sua natureza de transferência de pessoa para pessoa, o distanciamento social e os protocolos de higiene rígidos são as principais estratégias para limitar o COVID-19 entre as comunidades. Fumar tabaco com o uso de cigarros e outros dispositivos, incluindo cigarros eletrônicos, Vape, JUUL e narguilés, ameaça a disseminação de gotículas salivares na forma de aerossóis, especialmente em casos de fumantes assintomáticos infectados com SARS-CoV-2. Fumar em grupos envolve aproximação física frequente e contato com fluido salivar, o que o torna não apenas um fator de risco para COVID-19, mas também para outros agentes infecciosos adquiridos do ambiente por meio da respiração. Além disso, a transmissão da infecção devido ao compartilhamento de alguns dispositivos para fumar, incluindo narguilé e cigarros eletrônicos, pode ser catastrófica. A ocorrência de infecção passiva por fumaça e aerossol de fumantes infectados assintomáticos também é concebível. Portanto, os fumantes devem ser incentivados a abandonar o tabagismo, principalmente em público e em grupos. Além disso, as áreas para fumantes devem ser bem ventiladas e devem ser para uso individual. Os fumantes devem usar dispositivos descartáveis com etiquetas rígidas de fumar e medidas de higiene seguras. O governo e as autoridades devem fornecer diretrizes rígidas aplicadas ao público e aos locais de trabalho para encorajar o abandono e a proibição do fumo. Para fornecer dados de suporte, estudos futuros relatando achados de infecção por COVID-19 específicos para fumantes relacionados à transmissão da doença, início, padrão, progresso, manejo e recuperação são recomendados⁴².

Questão 3

Há evidências que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio e aumento da morbi/mortalidade por outras doenças infecciosas transmissíveis?

Os estudos que avaliam os efeitos da exposição ao dispositivo eletrônico para fumar do tipo IQOS na saúde são raros, especialmente em estudos epidemiológicos. Os estudos apresentados, tanto in vitro quanto em humanos, sugerem que pode haver uma correlação positiva entre o uso de produtos de

tabaco aquecidos (HTP) e a ocorrência de doenças respiratória, particularmente impactos negativos na fisiologia pulmonar, células epiteliais brônquicas humanas, pneumonia eosinofílica aguda (AEP), rinite alérgica e asma. Aumento do nível de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e aumento de infecções no trato respiratório, diminuição do risco de doenças cardiovasculares e diminuição da 11-desidrotromboxano B2 (um biomarcador de ativação plaquetária), 8-epi-prostaglandina F2 (um biomarcador de estresse oxidativo), colesterol total, proteína C reativa, plaquetas e leucócitos foram observados. Parece necessário realizar pesquisas para avaliar a frequência do uso de HTP e seu impacto potencial na saúde humana. Pesquisas futuras devem se concentrar nas emissões de tóxicos e substâncias cancerígenas de produtos de tabaco aquecidos, inclusive na emissão de carbonilos (acroleína, acetaldeído e formaldeído) e hidrocarbonos aromáticos policíclicos (PAHs). Estudos futuros devem ser concebidos como estudos longitudinais, que serão capazes de medir a exposição em diferentes janelas de exposição. Estudos futuros devem ser controlados para possíveis fatores de confusão. A metodologia, especialmente a definição de um fumante IQOS com informações adicionais sobre o tabagismo passado, se houver, deve ser claramente indicada. Nenhum produto do tabaco provou ser seguro e livre de riscos. A pesquisa mostrou que os benefícios do HTP são controversos. Mais pesquisas são necessárias para determinar o que é curto e efeitos de longo prazo na saúde do uso de produtos HTP. Os governos devem introduzir um sistema para avaliação pré-comercialização de novos produtos de tabaco, incluindo HTP. Produtos de tabaco aquecidos podem ser uma alternativa para fumantes pesados que falharam no tratamento abrangente para o vício da nicotina⁴³.

A evidência atual em torno do impacto potencial da exposição ao cigarro eletrônico nos macrófagos alveolares, neutrófilos e células epiteliais pulmonares é limitada, mas crescente. Até o momento, estudos têm sido pequenos e as durações de exposição curtas. Tem havido muitas variações no modelo de exposição, dispositivo de e-cigarro e e-líquido utilizados, e ainda há lacunas importantes a serem preenchidas. No entanto, existem sinais consistentes de danos a curto prazo no macrófago alveolar, neutrófilos e disfunção epitelial. É provável que esses efeitos de curto prazo tenham implicações de longo prazo

com a exposição repetida. Por exemplo, o declínio causado pelo cigarro eletrônico na esferocitose por macrófagos alveolares leva à redução da depuração de neutrófilos apoptóticos, levando à inflamação induzida por neutrófilos e à necrose secundária, que demonstrou contribuir para a fisiopatologia da DPOC. Além disso, a quimiotaxia de neutrófilos prejudicada e a suscetibilidade à formação de neutrófilos extracelulares (NET), como causada pela exposição ao cigarro eletrônico, também foram demonstradas em neutrófilos de pacientes com DPOC. Por fim, o aumento da secreção de interleucina-8 (IL-8) pelas células epiteliais pulmonares tem sido associado a pior obstrução na DPOC, com impacto multifatorial na fisiopatologia da doença. A demonstração da relação entre a disfunção celular relatada em estudos de cigarros eletrônicos e aqueles que conduzem a fisiopatologia em apenas uma doença pulmonar inflamatória crônica com cargas significativas de qualidade de vida destaca o potencial para o desenvolvimento de doenças crônicas com exposição persistente a cigarros eletrônicos. São necessários estudos extensivos que investiguem a contribuição dos receptores de nicotina, vias de sinalização, alterações transcricionais / epigenéticas e alterações metabólicas em todos os tipos de células. Embora grandes estudos longitudinais de vapers sejam necessários para determinar completamente os efeitos da vaporização crônica, esses estudos levarão anos, quando os cigarros eletrônicos podem ser incorporados à sociedade. Melhores estudos in vitro podem nos dar uma visão crucial sobre como os e-cigarettes afetam os principais tipos de células e, de maneira importante, como esses mecanismos diferem do tabagismo. Até que esses processos sejam compreendidos, não podemos informar com segurança aos formuladores de políticas, profissionais de saúde ou ao público sobre a segurança dos cigarros eletrônicos⁴⁴.

No uso de E-cigarro a lesão pulmonar induzida por vaporização (EVALI) causa um espectro de Tomografia Computadorizada (TC) com padrões de lesão pulmonar. Frequências relativas e associações com o comportamento de vaporização são desconhecidas. Tomografias computadorizadas de 160 indivíduos com EVALI de 15 instituições foram revisadas retrospectivamente. Foram definidos o padrão de pneumonia em organização do parênquima (OP) como regional ou difuso, e a consolidação de opacidade em vidro fosco (GGO)

sem nódulos centro lobulares (NCs). O padrão de OP centrado nas vias aéreas foi definido como NCs difusos com pouco ou nenhum GGO, enquanto um padrão OP misto foi uma combinação dos dois. Outros padrões incluíram dano alveolar difuso (DAD), pneumonia eosinofílica aguda e hemorragia pulmonar. Casos eram classificados como atípicos se não se enquadrassem em um padrão. Achados de imagem, frequências de padrão, e a gravidade das lesões foram correlacionados com a substância vaporizada (derivados de maconha [tetraidrocanabinol], derivados de nicotina e ambos), frequência de vaporização, e geografia regional. Um total de 160 pacientes (79,4% homens) com idade média de 28,2 anos (variação, 15-68 anos) com EVALI foram submetidos a tomografia computadorizada. Setenta e sete (48,1%), 15 (9,4%) e 68 (42,5%) pacientes utilizaram a vaporização de THC, nicotina ou ambos, respectivamente. Achados comuns incluídos foram de GGO difusa ou em lobo inferior, poupando as regiões subpleural (78,1%), lobular (59,4%) ou peribroncovascular (PBV) (40%). Espessamento septal (50,6%), linfadenopatia (63,1%) e NCs (36,3%) eram comuns. A preservação PBV foi associada à idade mais jovem ($P = 0,02$). De 160 sujeitos, 156 (97,5%) tinham um dos seis padrões definidos. Parenquimatoso, centrado nas vias aéreas e padrões mistos de OP foram observados em 89 (55,6%), 14 (8,8%) e 32 (20%) pacientes, respectivamente. A pneumonia eosinofílica aguda (seis de 160, 3,8%), DAD (nove de 160, 5,6%), a hemorragia pulmonar (seis de 160, 3,8%) e padrões atípicos (quatro de 160, 2,5%) eram menos comuns. O aumento da frequência de vaporização foi associado a lesões mais graves ($P = 0,008$). Uma associação negativa foi definida entre vaporização por mais de 6 meses e o padrão DAD ($P = 0,03$). Dois indivíduos (1,25%) com padrão DAD morreram. Não houve relação entre o padrão e gravidade da lesão, localização geográfica e legalidade do uso recreativo de THC⁴⁵.

Estudos pré-clínicos observaram a exposição ao cigarro eletrônico levando ao comprometimento da imunidade inata do pulmão. Embora alguns dos efeitos da exposição ao cigarro eletrônico no sistema imunológico inato sejam semelhantes aos da exposição ao tabaco combustível, a literatura emergente sugere diferenças em mecanismos específicos do tipo de célula e do patógeno entre a exposição ao cigarro eletrônico e ao cigarro combustível na desregulação de

imunidade inata. Os resultados identificados como específicos para o tipo de célula incluem: (I) função de barreira epitelial prejudicada, (II) esferocitose por macrófagos pulmonares prejudicada e (III) migração neutrofílica e fagocitose reduzida. Vários estudos pré-clínicos usaram células humanas primárias em cultura, bem como estudos de roedores in vivo inoculados com os patógenos respiratórios comuns de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* não tipável, *S. aureus*, *H. influenza* ou HRV. Pontos finais adicionais identificados que são importantes para a imunidade inata do pulmão incluem homeostase lipídica desregulada e sinalização anormal de citocinas. Coletivamente, essas descobertas sugerem que a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico prejudica significativamente a resposta imune inata do pulmão por meio de vários mecanismos propostos. Ter como alvo uma ou várias vias sozinhas ou em combinação pode fornecer desenvolvimento terapêutico futuro⁴⁶.

Embora avanços significativos tenham sido feitos no delineamento dos efeitos da exposição à inalação de cigarros eletrônicos no trato respiratório, ainda há trabalho adicional para esclarecer alguns dos mecanismos relacionados associados à doença pulmonar subjacente. Para fornecer maior consistência a esses mecanismos, pesquisas futuras são necessárias investigando: (I) os constituintes químicos dos líquidos dos cigarros eletrônicos, (II) os produtos aerossolizados dos líquidos dos cigarros eletrônicos e (III) componentes individuais, bem como misturas de componentes líquidos de cigarros eletrônicos e do cigarro que contribuem para a toxicidade. Estudos clínicos e translacionais adicionais são necessários para validar as vias identificadas observadas nos estudos pré-clínicos destacados nesta revisão. Evidências clínicas também são necessárias para avaliar se os usuários de cigarros eletrônicos, ou usuários de cigarros eletrônicos duplos e combustíveis, estão em maior risco de desenvolver infecção do trato respiratório em comparação com a população em geral⁴⁶.

Embora esses efeitos identificados na imunidade inata do pulmão não tenham sido estudados especificamente na população pediátrica, é plausível que essas alterações imunológicas adversas, ou mesmo inflamação sistêmica, possam ocorrer em nível subclínico em pacientes pediátricos com vaporização. Embora as implicações clínicas exatas dessas alterações adversas permaneçam

desconhecidas, os sintomas clínicos de suporte dos achados pré-clínicos podem incluir tosse prolongada, úmida e / ou produtiva, sibilância ou dispneia recorrente em um paciente não asmático ou pigarro recorrente. Os sinais clínicos podem incluir hipoxemia, taquipneia, voz rouca ou inflamação sistêmica inexplicada. Quando alguns ou todos esses sinais ou sintomas de suporte são identificados, os pacientes adolescentes e adultos jovens devem ser rastreados para o uso de cigarros eletrônicos, incluindo o uso de novos produtos de vaporização descartáveis. No contexto clínico apropriado de infecções respiratórias recorrentes, os profissionais de saúde podem avaliar os primeiros sinais de colonização do trato respiratório contribuindo para esses sinais e sintomas com imagens do tórax e avaliação microbiológica para patógenos bacterianos e virais comuns e marcadores inflamatórios sistêmicos básicos [como C- proteína reativa (CRP)]⁴⁶.

Futuros estudos clínicos são necessários para ajudar a validar os achados pré-clínicos da exposição ao cigarro eletrônico, contribuindo para um aumento da suscetibilidade a infecções do trato respiratório secundárias ao comprometimento da imunidade inata. Mais especificamente, são necessários estudos prospectivos que avaliem os resultados clínicos relevantes de infecção respiratória. Exemplos de desfechos pertinentes incluem sinais e sintomas respiratórios inferiores recorrentes, culturas respiratórias das vias aéreas superiores e inferiores, incluindo novos patógenos, alterações nas imagens do tórax, taxas de hospitalização, uso de antibióticos ou outros tratamentos para infecções do trato respiratório inferior. Futuros ensaios clínicos também ajudarão a identificar se certas populações são mais suscetíveis a infecções respiratórias, como aquelas com doenças respiratórias subjacentes, grupos de idade mais jovens ou mais velhos e / ou determinado sexo ou grupos étnicos. Até que isso ocorra, a medida mais eficaz para prevenir doenças pulmonares por exposição por inalação é a abstinência do uso de cigarros eletrônicos. Pesquisadores, provedores de saúde e pais devem continuar a defender regulamentações mais rígidas para cigarros eletrônicos, ação legislativa e contra promoção para proteger crianças e jovens de começarem a usar cigarros eletrônicos⁴⁶.

O uso de cigarros eletrônicos aumentou dramaticamente desde sua introdução em 2007. Complicações respiratórias, particularmente pneumonia lipóide, foram relatadas já em 2012. Um surto de lesão pulmonar em 2019 foi relatado em pacientes usando produtos de vaporização. Uma série de casos consecutivos de 17 pacientes internados em instituição rural, acadêmica e terciária com EVALI foi estudada. Dados demográficos, características de linha de base, comorbidades, comportamento de vaporização e curso do hospital foram registrados. Espécimes de lavagem bronco-alveolar foram avaliados para macrófagos. Os pacientes ofereceram materiais E-líquidos, e os vapores foram analisados para descrever o perfil químico. O achado mais comum na TC foram opacidades em vidro fosco bilaterais com predileção por zonas pulmonares inferiores. O padrão de lesão pulmonar mais frequente foi a pneumonia lipóide. A maioria dos pacientes EVALI estava gravemente doente, necessitando de ventilação ou ECMO. Os pacientes mais gravemente enfermos foram considerados positivos para manchas de ferro em macrófagos e apresentaram maior volatilidade nos níveis de compostos orgânicos (VOC) em análises químicas⁴⁷.

Em comparação com outras séries de casos em todo o país, os pacientes com EVALI eram mais velhos e tinham insuficiência respiratória mais grave. Presença de VOCs (possivelmente secundária a impurezas / aditivos), infecção concomitante e alto teor de ferro no BAL parecem estar altamente correlacionados com insuficiência respiratória grave e resultados ruins com EVALI neste coorte. Esses aditivos provavelmente variam de acordo com a região, especialmente considerando a ampla gama de produtos de vaporização disponíveis, alguns dos quais podem ser produtos de “laboratórios de garagem”. Além disso, o uso concomitante de THC, opiáceos, tabagismo e acesso precário a cuidados médicos podem estar desempenhando um papel importante. Pós-alta uma proporção significativa de pacientes continua a ter limitação respiratória. De acordo com as diretrizes recentes do CDC, devido ao aumento do risco de readmissão e morte, pacientes com EVALI devem ser acompanhados dentro de 48 horas e fortemente aconselhados sobre cessar a vaporização. Frente aos dados recentes que mostram que os jovens que usam

cigarros eletrônicos estão em maior risco de COVID-19, é imperativo melhorar a conscientização pública e a educação sobre os riscos do cigarro eletrônico⁴⁷.

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaporizador (EVALI) tem sido um risco importante para a saúde em ambas crianças e adultos. A fisiopatologia de EVALI não é bem compreendida. No entanto, especula-se que certas substâncias como o acetato de vitamina E (VEA), particularmente em cartuchos de vapor contendo maconha pode resultar em lesão pulmonar e levar a disfunção respiratória. EVALI é frequentemente visto na ausência de infecções, mas descobriu-se que está associado a ambas as infecções fúngicas e bacterianas. Como EVALI, a doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa (MNT) também está aumentando, mas é relatado principalmente em indivíduos imunocomprometidos. Aqui, apresentamos três indivíduos imunocompetentes em que a infecção pulmonar MNT ocorreu em associação com vaping. As informações médicas, incluindo histórico do paciente, laboratório e relatórios de radiografia, foram extraídas do sistema eletrônico de registros médicos de instituições participantes localizadas nos EUA. Todos os três casos eram indivíduos imunocompetentes com uma história significativa de vaporização de nicotina e / ou produtos que continham maconha. Os patógenos isolados incluem complexo *Mycobacterium avium*, *M. xenopi* e *M. goodii*. Todos os três pacientes foram tratados para MNT. Há poucos relatos sobre a associação entre vaporização e MNT. É possível que a vaporização tenha propiciado que esses indivíduos sejam mais suscetíveis à colonização e infecção por MNT⁴⁸.

Os casos apresentados aqui destacam que MNT pulmonar deve ser considerado em jovens adultos com história de vaporização, especialmente em caso de asma, com ou sem terapia imunossupressiva. O vaping tem sido associado à interrupção de surfactante, homeostase de macrófagos alveolares e função imunológica dos pulmões. O tratamento de EVALI, especialmente o cuidado de longo prazo, pode ser um desafio quando há MNT pulmonar associada. A MNT também pode coexistir com infecções fúngicas. Notadamente, a MNT e outros agentes infecciosos podem estar presentes em E-líquidos, reservatórios de água de narguilé, ou mesmo já presente nas vias aéreas. Mais pesquisas em como a

vaporização pode alterar a função do surfactante pulmonar, macrófago, e a função de neutrófilos para permitir o crescimento de MNT⁴⁸.

A principal descoberta relatada neste trabalho é que a exposição crônica repetitiva, mas não aguda, aos aerossóis do cigarro eletrônico rompem a barreira epitelial intestinal, aumentam a suscetibilidade do revestimento intestinal a infecções bacterianas, e desencadeia a inflamação intestinal. Também se mostra os componentes dos E-líquidos como o principal responsável. Estabelece-se causalidade usando modelos quase fisiológicos de intestino humano em “murino ex vivo”; a natureza minimalista do enteróide polarizado em sistema de monocamada (EDMs) e a capacidade de manipulá-lo de uma maneira fisiologicamente relevante permitiu identificar a célula-alvo para lesão induzida por e-cig como a célula epitelial do intestino. É possível que a lesão disruptiva da barreira é uma consequência direta dos componentes químicos decompostos pelo calor no vapor de e-cig ou é causado indiretamente por meio de metabólitos secundários ou das citocinas geradas a partir de EDMs. Usando a *E. coli* invasiva em estudos de co-cultura com EDMs, também foi determinado que o manuseio de microrganismos pelo epitélio intestinal foi fundamentalmente prejudicado após a exposição crônica e repetitiva ao e-cig, resultando em maior infectividade e inflamação⁴⁹.

Essas descobertas estão de acordo com estudos anteriores que mostram maior infectividade e inflamação no revestimento epitelial da mucosa oral. Os cigarros eletrônicos afetam amplamente a saúde intestinal. Os estudos de RNA-seq mostraram três grandes temas inter-relacionados de programas de transcrição alterados. O primeiro são os caminhos relativos à resposta celular ao estresse e estímulos que compreendem induções proeminentes de genes que participam das vias de sinalização PPAR e AMPK. O segundo são os caminhos relativos à resposta da mucosa à infecção e inflamação, com indução proeminente de genes que codificam o peptídeo antimicrobiano b-defensinas e a regulação negativa de vários genes, que é necessária e suficiente para a depuração autofágica de microrganismos. A regulação positiva de genes de resposta ao estresse e o padrão muito específico de regulação positiva das defensinas não é exclusiva do intestino; análises em epitélio brônquico humano documentaram

o mesmo anteriormente. O terceiro e último tema é o de um equilíbrio de regulação positiva de genes que suportam vias e processos pró e anti-oncogênicos, os mais proeminentes dos quais estavam os genes envolvidos na diferenciação celular, isto é, múltiplas queratinas. Porque uma quantidade suficiente de queratina é necessária para proteção eficiente contra o estresse no epitélio do cólon e porque as queratinas desempenham um papel essencial de manter a barreira epitelial, sua regulação negativa no tecido intestinal foi correlacionada com a progressão da doença inflamatória intestinal (IBD). Os resultados sugerem que os três temas de expressão gênica alterada podem ser consequências inter-relacionadas da resposta ao estresse epitelial a estímulos crônicos (exposição simultânea a e-cig e microrganismos) e inflamação⁴⁹.

O intestino é um ambiente complexo; a barreira da mucosa intestinal serve como a fronteira final entre o sistema imunológico e trilhões de microrganismos, diversos produtos microbianos, antígenos alimentares e toxinas no lúmen. Uma barreira intestinal comprometida permite que microrganismos e antígenos vazem e encontrem o sistema imunológico do hospedeiro, gerando inflamação e endotoxemia sistêmica. A barreira do intestino comprometido é considerada um importante componente fisiopatológico e um contribuinte para a iniciação e / ou progressão de várias doenças crônicas, incluindo, mas não se limitando a, endotoxemia metabólica, diabetes tipo II, doença hepática gordurosa, obesidade, aterosclerose e DIIs. Ao documentar os efeitos nocivos dos cigarros eletrônica na barreira intestinal, o estudo não apenas destaca os efeitos potenciais dos cigarros eletrônicos no sistema gastrointestinal, mas também fornece informações sobre os efeitos potenciais de longo prazo dos cigarros eletrônicos na saúde⁴⁹.

Os cigarros eletrônicos (e) têm sido defendidos como uma alternativa mais segura aos cigarros de tabaco convencionais. No entanto, há uma escassez de dados sobre o impacto da deposição de aerossol de cigarro eletrônico no microbioma oral humano, um componente chave na saúde e doença humana. O objetivo foi preencher essa lacuna de conhecimento por meio de uma análise comparativa dos perfis da comunidade microbiana de usuários de cigarros eletrônicos e controles saudáveis [não fumantes / não vapores (NSNV)]. Além

disso, procurou-se determinar se a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico da vaporização induz alterações persistentes no microbioma oral. Para conseguir isso, amostras de mucosa salivar e bucal foram coletadas de usuários de cigarros eletrônicos e controles NSNV, com amostras orais adicionais coletadas de usuários de cigarros eletrônicos após 2 semanas de uso reduzido. O DNA total foi extraído de todas as amostras e submetido à amplificação por PCR e sequenciamento das regiões hipervariáveis V3-V4 do gene 16S rRNA. A análise revelou várias diferenças proeminentes associadas à vaporização, específicas para o tipo de amostra (ou seja, saliva e bucal). Na saliva, os usuários de cigarros eletrônicos tiveram uma diversidade alfa significativamente maior, unidades taxonômicas operacionais observadas (OTUs) e diversidade filogenética (PD) de Faith em comparação com os controles NSNV, que diminuiu com a diminuição da vaporização. As amostras de esfregaço da mucosa bucal foram marcadas por uma mudança significativa na diversidade beta entre usuários de cigarros eletrônicos e controles NSNV. Também houve diferenças significativas na abundância relativa de várias taxas bacterianas, com um aumento significativo de *Veillonella* e *Haemophilus* em usuários de cigarros eletrônicos. Além disso, os esfregaços nasais demonstraram uma tendência para taxas de colonização mais altas com *Staphylococcus aureus* em usuários de cigarros eletrônicos em relação aos controles (19 vs. 7,1%; $p = n.s.$). No geral, esses dados revelam várias diferenças notáveis na composição e diversidade da comunidade bacteriana oral em usuários de cigarros eletrônicos em comparação com controles NSNV⁵⁰.

O uso de cigarros eletrônicos (e-cigarros) e vaping entre adolescentes tem aumentado exponencialmente na última década. Os sabores de cigarro eletrônico levaram adolescentes a usar esses dispositivos convenientes do tipo USB, projetados para criar uma imagem social desejada, enquanto são aparentemente inconscientes das graves consequências de seu comportamento para a saúde. Impactos da vaporização nas barreiras pulmonares protetoras atenuam a depuração mucociliar e aumentam a inflamação peribrônquica e fibrose. A recente pandemia SARS-CoV-2 (COVID-19) foi caracterizada por uma infinidade de apresentações incomuns de doenças. Entre elas, uma apresentação única vista exclusivamente em crianças e adolescentes é a

síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C). Setenta por cento dos adolescentes que tinham MIS-C também tiveram síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), e especulamos que pode haver denominador comum que liga MIS-C e adolescentes: o uso de e-cigarros. O vírus tem como alvo o receptor de conversão de angiotensina (receptor ACE), e estudos têm concluído que os cigarros eletrônicos à base de nicotina ou vaporização podem causar estresse oxidativo, resultando na supra regulação de ACE2, que pode piorar a SDRA em MIS-C. Adolescentes que usam cigarro eletrônico têm alterações nas defesas pulmonares contra SARS-CoV-2: uma regulação positiva dos receptores ACE2, o principal alvo do SARS-CoV-2. Seu sistema imunológico comprometido os torna mais vulneráveis a COVID-19 relacionados a MIS-C, aumentando o risco de SDRA e morbidades relacionadas. Atualmente, estudos mostraram uma associação entre MIS-C e vaporização, especula-se que os adolescentes que vaporizam / fumam podem ser especialmente vulneráveis a sintomas respiratórios graves se desenvolver um estado hiperinflamatório (MIS-C)⁵¹.

O uso de cigarros eletrônicos tem uma infinidade de efeitos adversos em ambos os níveis local e periférico. Eles aumentam a permeabilidade epitelial, desnudando a barreira mucociliar epitelial e levando a uma defesa comprometida no mecanismo contra patógenos, inflamação peribrônquica, estresse oxidativo e, em última análise, uma resposta no sistema imunológico mais prejudicial. Em indivíduos normais, a infecção viral é mediada por células imunes, resposta por meio das citocinas, pela barreira de células epiteliais, ciliadas nasais e células da mucosa oral, porém o fumo ou a vaporização pode enfraquecer essas defesas contra a replicação viral. Estudos mostram que a alteração na sinalização do interferon pode afetar a entrada de vírus como o vírus sincicial respiratório e o rinovírus⁵¹.

Estudos têm destacado que o SARS-CoV2 tem efeitos deletérios em pacientes fumantes. O estado inflamatório de MIS-C relatado em adolescentes relacionado ao COVID 19 demonstrou similar características laboratoriais de hiperinflamação àquelas observadas em fumantes com quadro de síndrome de angústia respiratória aguda (ARDS) relacionado à COVID. Há então a hipótese sobre a relação da infecção por SARS-CoV-2 e as semelhanças com adultos com

COVID-19 em termos do padrão de doença que suporta também a hipótese de que a MIS-C é uma consequência de lesão imunomediada desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2⁵¹.

Além da cascata biológica em resposta ao uso de cigarros combustíveis e E-cigarros, a ação física do comportamento de fumar, bem como as circunstâncias ambientais e sociais, também podem ser um fator que contribui para a suscetibilidade dos usuários à COVID-19 quando em comparação com um não fumante. Existem várias explicações como e por que tanto o uso duplo quanto o uso de cigarro eletrônico foram associados com o maior contágio do COVID-19. Maior exposição à nicotina e outros produtos químicos em cigarros eletrônicos afetam negativamente a função pulmonar, sendo ainda mais complicado pela alta exposição viral devido ao comportamento físico (como tocar frequentemente a boca com as mãos durante o uso de seus dispositivos de vaporização), compartilhando dispositivos para fumar e, finalmente, a presença de um sistema imunológico danificado. Esses fatores tornam populações específicas mais suscetíveis a ataques virais, sintomas exacerbados e dificuldade no desenvolvimento de anticorpos. Alguns grupos raciais / étnicos, especialmente entre afro-americanos, jovens hispânicos e multirraciais estão em maior risco de COVID-19, ao fumar e vaporizar, onde outros fatores contribuintes incluem a condição de vida, o distanciamento social, estresse econômico, ambientes de trabalho e menor acesso aos cuidados de saúde. Esses resultados mostram que a vaporização pode ser fator causal no aumento do risco de COVID-19 atenuando a função imunológica, por sua vez, promovendo o desenvolvimento de complicações, como MIS-C⁵¹.

A possibilidade de que, entre os adolescentes com MIS-C, o “vaping” pode ser um fator de risco para sintomas respiratórios é amparada por evidências demonstrando de que fumantes, especialmente usuários duais nos últimos 30 dias, eram nove vezes mais prováveis de serem testados para COVID-19, e que seus comportamentos associados ao fumo aumentaram o risco de infecção. Os adolescentes que fumam são mais suscetíveis em apresentar sintomas relacionados à COVID-19 e possivelmente com risco aumentado para o desenvolvimento de MIS-C⁵¹.

Os cigarros eletrônicos são dispositivos que vaporizam concentrados de nicotina misturados com outros solventes e são vendidos como uma alternativa aos cigarros. Eles se tornaram cada vez mais populares, mas não são substitutos inócuos dos cigarros tradicionais. Vários padrões de lesão pulmonar associados à inalação por vaporização (EVALI: lesão pulmonar associada ao uso do produto E-cigarro ou Vaping) foram descritos. Existem várias formas de apresentação radiológica, incluindo pneumonia por hipersensibilidade, com achados de opacidade em vidro fosco, nódulos centro lobulares mal definidos e, ocasionalmente, atenuação em mosaico com predomínio nos campos pulmonar médio e superior. Além disso, pode apresentar-se como hemorragia alveolar difusa com nódulos centro lobulares, opacidades em vidro fosco e consolidações, poupando a região subpleural; como lesão pulmonar aguda, com opacidades em vidro fosco, consolidações e pavimentação em mosaico, frequentemente com distribuição dependente da gravidade na fase aguda; como pneumonia em organização caracterizada por opacidades em vidro fosco, consolidações com distribuição periférica ou perilobular e sinal do halo invertido, bem como pneumonia lipóide com opacidades em vidro fosco, consolidações e pavimentação em mosaico, com atenuação de gordura nas consolidações⁵².

A inalação da fumaça do tabaco tem sido associada ao aumento do risco de infecção viral, como a gripe. A inalação de aerossol de cigarro eletrônico (e-cigarro) também foi recentemente associada à supressão imunológica no trato respiratório, especificamente na mucosa nasal. Propomos que as mudanças na resposta imune da mucosa nasal modificam as respostas antivirais de defesa do hospedeiro em usuários de cigarros eletrônicos. Não fumantes, fumantes de cigarro e usuários de cigarros eletrônicos foram inoculados com vírus da influenza atenuado (LAIV) para examinar com segurança a resposta imune inata à infecção por influenza. Antes e depois da inoculação do LAIV, foi coletado fluido de revestimento epitelial nasal, fluido de lavagem nasal, espécimes de biópsia por raspagem nasal, urina e sangue. Os desfechos examinados incluíram citocinas e quimiocinas, IgA específica para influenza, expressão de genes imunológicos e marcadores de carga viral. A análise estatística incluiu comparações primárias de grupos de cigarros e cigarros eletrônicos com não

fumantes, bem como análises secundárias de fatores demográficos como modificadores potenciais. Os marcadores de carga viral não diferiram entre os três grupos. Os níveis de IgA anti-LAIV de fluido de lavagem nasal aumentaram em não fumantes após a inoculação de LAIV, mas não aumentaram em usuários de e-cigarros e fumantes de cigarros. As alterações de expressão gênica induzidas pelo LAIV em amostras de biópsia nasal diferiram em fumantes de cigarros e usuários de cigarros eletrônicos em comparação com não fumantes, com um maior número de genes alterados em usuários de cigarros eletrônicos, resultando principalmente em diminuição da expressão. Os genes regulados para cima em fumantes de cigarro foram SMPD3, NOS2A e KLRB1, e os genes regulados para baixo em usuários de cigarros eletrônicos foram MR1, NT5E e HRAS. Da mesma forma, os níveis de citocinas induzidos pelo LAIV no fluido de revestimento epitelial nasal diferiram entre os três grupos, incluindo mediadores antivirais de defesa do hospedeiro diminuídos (IFN γ , IL6 e IL12p40). Também se detectou que o sexo interagiu com a exposição ao produto do tabaco para modificar a expressão do gene imunológico induzida pelo LAIV. Os resultados demonstram que o uso do cigarro eletrônico alterou as respostas imunes nasais induzidas pela LAIV, incluindo expressão gênica, liberação de citocinas e quimiocinas e níveis de IgA específica do LAIV. Juntos, esses dados sugerem que o uso do cigarro eletrônico induz alterações na mucosa nasal que são consistentes com o potencial de alteração da função antiviral de defesa do hospedeiro respiratório⁵³.

Os resultados demonstram que o uso de cigarros eletrônicos alterou as respostas imunes induzidas pelo vírus da influenza nasal vivo atenuado, incluindo expressão gênica, liberação de citocinas e quimiocinas e níveis atenuados de IgA específica do vírus da influenza vivo. Os dados gerados neste estudo sugerem que o uso de cigarro eletrônico pode aumentar o risco de funções de defesa do hospedeiro suprimidas no contexto de infecções virais respiratórias. Se então, isso tem implicações importantes para a saúde pública, especialmente durante a temporada de influenza e pandemias de vírus respiratórios⁵³.

Sabe-se que uma história de tabagismo crônico aumenta o risco de síndrome de angústia respiratória aguda (SDRA), mas os riscos correspondentes associados ao uso crônico de cigarros eletrônicos são amplamente desconhecidos. O gene do local frágil cromossômico (WWOX), é altamente suscetível ao estresse genotóxico de exposições ambientais e, portanto, um gene candidato interessante para o estudo de doenças pulmonares relacionadas à exposição. Os pulmões colhidos de fumantes atuais versus ex / nunca fumantes exibiram uma redução de 47% nos níveis de mRNA de WWOX. A exposição ao vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina resultou em uma redução média de 57% nos níveis de mRNA de WWOX em relação aos controles tratados com veículo. Em estudos separados, WWOX (KO) específico endotelial (EC) versus camundongos de controle WWOX (flox) foram examinados sob condições de produção de SDRA. Os camundongos EC WWOX KO exibiram níveis significativamente maiores de vazamento vascular e lesão pulmonar histológica. Os ECs foram isolados de pulmões digeridos de camundongos EC WWOX KO não tratados usando classificação por citometria de fluxo para células CD31 + CD45-. Os ECs WWOX KO demonstraram declínios significativamente maiores na função de barreira em relação às células dos controles WWOX flox durante o tratamento. O aumento do risco de SDRA observado em fumantes crônicos pode estar mecanicamente relacionado, pelo menos em parte, à regulação negativa de WWOX do pulmão, e esse fenômeno também pode se manifestar em breve em usuários crônicos de cigarros eletrônicos. A inferência mais crítica que pode ser tirada deste estudo diz respeito aos possíveis efeitos de longo prazo do uso de cigarros eletrônicos. O modelo de camundongo utiliza dosagem e duração comparáveis às exposições humanas de até 20 anos. A expressão de WWOX pulmonar diminuiu apenas em camundongos expostos ao vapor contendo nicotina. Portanto, este estudo potencialmente prevê que as consequências para usuários crônicos de cigarros eletrônicos contendo nicotina incluiriam um risco aumentado de SDRA durante a infecção pulmonar, bem como um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças pulmonares crônicas associadas à inflamação neutrofílica. O desenvolvimento de uma exposição de cigarro eletrônico e modelo animal de ARDS induzido é necessário para confirmar esta associação e para definir a importância relativa da regulação

negativa de WWOX em comparação com outras mudanças de expressão gênica induzidas por E-cigarro na mediação desses riscos potenciais⁵⁴.

Até o início do ano de 2020, um total de 2.807 admissões hospitalares ou mortes relacionadas a EVALI foram relatadas ao CDC (idade média de 24 anos, homens 66%) com um total de 68 mortes relatadas aos Centros de Controle de Doenças (CDC) nos Estados Unidos. Todos os 3 pacientes estudados tinham história de uso de cigarro eletrônico dentro de 90 dias de hospitalização, sem etiologia infecciosa ou diagnóstico alternativo plausível e, levando em consideração seus achados de imagem, todos satisfizeram os critérios para EVALI confirmado. Sintomas respiratórios como tosse, falta de ar e dores no peito foram os mais relatados (95%), seguidos dos sintomas gastrointestinais (diarreia, vômitos, náuseas e dores abdominais), 77%. Mal-estar generalizado também é frequentemente observado. Curiosamente, os sintomas gastrointestinais precedem os sintomas respiratórios em alguns pacientes, que podem mascarar o diagnóstico subjacente de uma doença respiratória na primeira apresentação. Essa tendência também é observada em outras doenças respiratórias, como o novo vírus Corona na pandemia em 2020. Isso enfatiza a importância da correlação epidemiológica e um histórico de exposição detalhado para evitar diagnósticos errados. Todos os pacientes apresentaram aumento da taxa de leucócitos e hemossedimentação, um achado esperado consistente com relatórios anteriores⁵⁵.

O trabalho inicial deve ser realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas para pneumonia adquirida na comunidade, e etiologias infecciosas comuns, como *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, pneumonia por *Mycoplasma* e patógenos virais, como Influenza, devem ser descartadas. Curiosamente, macrófagos carregados de lipídios no lavado brônquio alveolar (BAL) foram relatados com frequência, como observado em 2/3 dos pacientes. A maioria dos casos de EVALI por vaporização foram associados a tetrahydrocannabinol [2/3 pacientes e nicotina 1/3 pacientes]. Todos os 3 pacientes tinham histórico de uso de cannabis em suas canetas vaporizadoras. A adição de vitamina E aos produtos de vaporização foi identificada como a causa predominante de EVALI. Em um relatório do CDC, níveis elevados de acetato de

vitamina E foram observados no líquido BAL de pacientes com EVALI, o que não foi observado no líquido BAL de indivíduos saudáveis. Pode haver outros diluentes além da vitamina E em produtos de vaporização, como triglicerídeos de cadeia média, polietilenoglicol, que podem levar a lesões químicas no pulmão. Identificação pelos diluentes pela Food and Drug Administration (FDA) e amplo conhecimento da doença levou a uma queda no número de casos em 2020, com o pico sendo no final de 2019. Na imagem, achados sobrepostos foram observados nos pacientes, consistentes com relatórios publicados anteriormente. Os achados de imagem e patológicos comuns são de pneumonia em organização (GGO irregular bilateral ou consolidação na distribuição periférica ou perilobar), hemorragia alveolar difusa (nódulos centrolobulares, GGO, consolidação com preservação subpleural), pneumonite por hipersensibilidade (GGO predominante no pulmão superior a médio, nódulos centrolobulares e atenuação em mosaico) e pneumonia eosinofílica aguda (GGO, consolidação multilobar e padrão de pavimentação em mosaico). Com o surgimento de COVID-19 como uma pandemia e outra infecção em curso, como H1N1, síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) há vários achados de imagem sobrepostos em pacientes com lesão pulmonar aguda. Opacidades em vidro fosco unilateral e bilateral e / ou consolidação com predominância basal, periférica e subpleural foram comumente observadas em pacientes com SARS e COVID-19 versus preservação subpleural em pacientes com EVALI. Essas doenças têm achados clínicos semelhantes e, portanto, os radiologistas devem considerar cuidadosamente a história e outros testes de diagnóstico (microbiologia, análise de sangue) para formular um diferencial mais preciso⁵⁵.

Lesões pulmonares associadas ao uso de produtos eletrônicos (EVALI) causaram mais de 2.800 doenças e 68 mortes nos Estados Unidos. Uma melhor caracterização desta nova doença é necessária para informar seu diagnóstico e o manejo⁵⁶.

Dados de 31 pacientes (idade mediana [intervalo interquartil], 24 [21-31] anos) foram incluídos no estudo. Os pacientes eram principalmente homens (24 [77%]) e indivíduos brancos (27 [87%]) que usavam cigarros eletrônicos contendo tetrahydrocannabinol (THC) (29 [94%]). Os pacientes apresentaram sintomas

respiratórios (30 [97%]), constitucionais (28 [90%]) e gastrointestinais (28 [90%]). Os marcadores inflamatórios séricos estavam elevados em todos os pacientes. A broncoscopia foi realizada em 23 de 28 pacientes internados (82%) e o lavado broncoalveolar (BAL) revelou a presença de macrófagos carregados de lipídios (LLMs) em 22 de 24 casos (91%). As amostras de LBA foram positivas para *Pneumocystis jirovecii* (3 pacientes [13%]), rinovírus (2 pacientes [8%]), metapneumovírus humano e *Aspergillus* (1 paciente cada [4%]); todos, exceto o metapneumovírus humano, foram considerados falso-positivos ou clinicamente inconsequentes. O padrão de tomografia computadorizada (TC) exclusivo ou dominante foi a pneumonia em organização em 23 de 26 casos (89%). Os pacientes receberam antibióticos (26 [84%]) e corticosteroides (24 [77%]), e todos sobreviveram; 20 pacientes (65%) observados no acompanhamento mostraram melhora acentuada, mas sintomas residuais (13 [65%]), opacidades radiográficas (8 [40%]) e testes de função pulmonar anormais (8 de 18 [44%]) eram comuns. Conclusões e relevância nesta série de casos revelam que os pacientes com EVALI apresentaram caracteristicamente uma doença semelhante à gripe com marcadores inflamatórios elevados, LLMs em amostras de LBA e um padrão de pneumonia em organização em imagens de TC. O teste broncoscópico para infecção teve uma alta incidência de resultados falso-positivos. Os pacientes apresentaram resultados anormais residuais substanciais no acompanhamento inicial. Esses dados sugerem um papel limitado da broncoscopia em apresentações típicas de EVALI, sem fatores de risco para diagnósticos alternativos e a necessidade de acompanhamento longitudinal cuidadoso⁵⁶.

Sabe-se que fumar contribui para o risco de infecções respiratórias agudas (IRA) e condições médicas de longo prazo, mas pouco se sabe sobre os efeitos agudos do uso de cigarros eletrônicos / vapor para a saúde. A Avaliação Periódica de Saúde anual (ePHA), que inclui questões relacionadas ao fumo e ao uso de cigarros eletrônicos / vapores, é uma ferramenta de triagem usada pelas Forças Armadas dos EUA para avaliar a saúde e a prontidão médica dos militares. Com base nas respostas às perguntas sobre ePHAs concluídas em 2018, os membros do serviço de componente ativo (ACSMs) foram categorizados como usuários de ecigaretes / produtos de vaporização, somente

fumantes, usuários de produtos duplos (usuários de cigarros e ecigarros / produtos de vaporização) ou não comercial. ACSMs nas faixas etárias mais jovens eram mais propensos do que seus colegas mais velhos a usar cigarros eletrônicos / produtos de vaporização. As taxas de incidência não ajustadas de IRA foram maiores entre usuários de cigarros eletrônicos / vaping e usuários de produtos duplos do que entre fumantes e não usuários. Depois de ajustar para idade, sexo, ramo de serviço e ocupação militar, a taxa de incidência de IRA entre usuários de produtos duplos era maior do que a taxa entre não usuários; esta diferença foi pequena, mas estatisticamente significativa. Uma melhor compreensão do impacto na saúde do uso de cigarros eletrônicos / vaporização tem o potencial de informar a política relacionada ao uso desses produtos e prevenir danos desnecessários⁵⁷.

A maioria dos ACSMs que relataram uso exclusivo de cigarros eletrônicos / vaporização tinha menos de 25 anos de idade. A maioria dos usuários de cigarros eletrônicos / vaping apenas e usuários de produtos duplos tinha ensino médio ou menos, e eram solteiros. Mais da metade das pessoas nas categorias de cigarros eletrônicos / vaporização ou produtos duplos relataram usar qualquer produto de tabaco por 5 anos ou menos. Isso é consistente com relatos de que adolescentes no ensino fundamental e médio começam a usar cigarros eletrônicos / produtos de vaporização. Os membros do serviço feminino constituíam percentagens semelhantes de fumadores, utilizadores de cigarros eletrônicos / vapores e utilizadores duplos. Os dados publicados sobre diferenças de sexo no uso de cigarros eletrônicos / vaping são limitados. Alguns estudos sugerem que os homens são mais propensos a usar cigarros eletrônicos / produtos vaping do que as mulheres, mas as técnicas de marketing em rápida evolução e as mensagens sociais têm o potencial de mudar isso padrões. O grupo de idade mais jovem teve as maiores taxas de incidência de IRA em todos os grupos de usuários e o grupo de não usuários. As taxas de incidência de IRA tendem a diminuir com o aumento da idade. As mulheres tiveram taxas de incidência de IRA duas vezes maiores que os homens em todos os grupos de usuários. Foi relatado que as mulheres demonstraram maior comportamento de busca por atendimento em comparação aos homens, o que pode explicar parcialmente esse achado. ACSMs que relataram uso duplo de cigarros

eletrônicos / produtos de vaporização e produtos para fumar no ePHA durante 2018 tiveram a maior taxa de incidência bruta de IRA, seguidos por usuários somente de cigarros eletrônicos / produtos de vaporização. Após o ajuste para idade, sexo, ramo de serviço e ocupação militar, os ACSMs que relataram uso de produto duplo tiveram uma taxa de IRA estatisticamente significativamente maior em comparação com os não usuários, embora a diferença fosse pequena. Este estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, o autorrelato de comportamentos de risco à saúde pode estar associado a subnotificação. Em segundo lugar, outros fatores que atenuam ou agravam o risco de IRA (incluindo ambiente de vida [por exemplo, quartel vs. um apartamento / casa], contato com crianças pequenas, estresse e outras comorbidades) não foram considerados aqui. Terceiro, os recrutas que concluem o treinamento básico ou precoce não estão incluídos nesta população de estudo, pois o primeiro ePHA é concluído após o treinamento no primeiro posto de trabalho permanente. Em quarto lugar, a análise atual não ajustou para grupo de raça / etnia ou nível de educação que se mostrou estar associado ao comportamento de uso de tabaco. Quinto, a diferença nas taxas ajustadas de IRA entre usuários e não usuários de produtos duplos, embora estatisticamente significativa, era muito pequena. Uma análise mais aprofundada pode fornecer evidências sobre se essa diferença é relevante. Finalmente, embora o ePHA seja obrigatório, as taxas de conclusão diferem entre os diferentes ramos de serviço, de modo que a população do estudo não representa totalmente a população ACSM real⁵⁷.

As descobertas atuais sugerem que o uso duplo de cigarros eletrônicos / vapor e produtos para fumar pode estar associado a IRA. No entanto, uma investigação mais aprofundada desta relação potencial deve levar em consideração o tipo de cigarro eletrônico / produto de vaporização usado, bem como a duração e a frequência do uso. O ePHA fornece uma rica fonte de dados relacionados ao uso de cigarros eletrônicos / vaping que podem ser combinados com outras fontes de dados para monitorar os impactos na saúde ao longo do tempo. Estudos ajustando para fatores não considerados aqui, como raça / etnia e grupo de educação são necessários. Compreender melhor os riscos associados ao uso / vaporização de cigarros eletrônicos é importante para garantir a saúde de curto e longo prazo dos ACSMs. Tal entendimento promoveria a prontidão militar,

especialmente considerando que os usuários de ecigarros / produtos vaping tendem a ser mais jovens com carreiras militares potencialmente longas pela frente⁵⁷.

Em adultos, a bronquiectasia tem sido associada à doença pulmonar obstrutiva crônica, que é causada principalmente pelo tabagismo. Uma vez que o uso de cigarro eletrônico é um sistema de liberação relativamente novo para substâncias inaladas, os efeitos de longo prazo ainda não foram cientificamente estabelecidos. Relatórios recentes dos Estados Unidos mostraram que os sintomas clínicos de EVALI incluem dificuldade respiratória ou insuficiência com sintomas gastrointestinais de náusea, vômito e diarreia, combinados com evidência de inflamação sistêmica. Os achados radiológicos associados foram heterogêneos entre os pacientes com EVALI e opacidades em vidro fosco bilaterais foram um achado comum. Um relato recente afirmou que os cigarros eletrônicos exerceram um efeito pró-inflamatório nos macrófagos alveolares humanos e podem levar à remodelação das vias aéreas que pode colocar em risco a saúde do indivíduo por meio do desenvolvimento de enfisema e / ou bronquiectasia mais tarde na vida. No entanto, atualmente há pesquisas limitadas que mostram uma conexão na formação de bronquiectasias com o uso de cigarro eletrônico. Nesta série de casos de três pacientes que apresentavam queixas semelhantes de tosse, falta de ar e preocupação com dificuldade respiratória intermitente, cada indivíduo foi diagnosticado com bronquiectasia. Depois de obter uma história médica detalhada e concluir uma investigação abrangente para excluir outras condições associadas à dilatação das vias aéreas, acreditava-se fortemente que a gênese da bronquiectasia de cada um desses pacientes era EVALI. Em resumo, a bronquiectasia é uma alteração arquitetônica permanente das vias aéreas associada a uma miríade de etiologias. A morbidade com esta condição é significativa e deve justificar uma investigação completa das causas para cada paciente diagnosticado. Por exclusão de outras causas potenciais, esta série de casos pretendeu destacar a possível associação da gênese da bronquiectasia diretamente relacionada ao uso de cigarros eletrônicos que não foi previamente bem documentado como etiologia. Os autores enfatizam a importância de se obter uma história social abrangente para os médicos. Ao verificar e documentar corretamente a história

social de um paciente com a codificação CID-10 apropriada, pode-se determinar uma noção mais clara da verdadeira prevalência de bronquiectasia associada ao uso de E-cigarro. Ao fazer isso, isso fornecerá informações diagnósticas úteis e levará a um plano de tratamento mais eficaz para cada paciente⁵⁸.

Os sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, ou cigarros eletrônicos, utilizam uma solução líquida que normalmente contém propilenoglicol (PG) e glicerina vegetal (VG) para gerar vapor e atuar como um transportador de nicotina e aromatizantes. As evidências indicam que esses “portadores” reduziram o crescimento e a sobrevivência das células epiteliais, incluindo as das vias aéreas. A hipótese é que 3% PG ou PG misturado com VG (3% PG / VG, 55:45) inibiu a captação de glicose nas células epiteliais das vias aéreas humanas como um primeiro passo para reduzir a sobrevivência das células das vias aéreas. A exposição de H441 ou células epiteliais bronquiolares humanas (HBECs) a PG e PG / VG (30–60 min) inibiu a captação de glicose e a síntese de ATP mitocondrial. PG / VG inibiu a glicólise. PG / VG e manitol reduziram o volume celular e a altura das culturas de interface ar-líquido. Manitol, mas não PG / VG, aumentou a fosforilação de p38 MAPK. PG / VG reduziu a resistência elétrica transepitelial, que foi associada com aumento da permeabilidade do soluto transepitelial. PG / VG diminuiu a recuperação de fluorescência após fotobranqueamento de transportadores de glicose ligados a proteínas fluorescentes verdes GLUT1 e GLUT10, indicando que a função de transporte de glicose foi comprometida. Puffing PG / VG vapor na superfície apical de HBECs primários por 10 min para imitar o efeito do cigarro eletrônico também reduziu o transporte de glicose. Em conclusão, a exposição de curto prazo a PG / VG, componentes-chave dos cigarros eletrônicos, diminuiu o transporte de glicose e o metabolismo nas células das vias aéreas. Propomos que isso foi resultado da redução do volume celular e da fluidez da membrana PG / VG, com consequências adicionais na função de barreira epitelial. Levando esses resultados em conjunto, sugerimos que esses fatores contribuem para a redução das propriedades defensivas do epitélio. Propomos que a exposição repetida / crônica a esses agentes pode contribuir para danos nas vias aéreas em usuários de cigarros eletrônicos⁵⁹.

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaping foi reconhecida nos Estados Unidos no verão de 2019 e é caracterizada por dificuldade respiratória aguda, falta de ar, dor no peito, tosse e febre, associada à vaping. Pode mimetizar muitas das manifestações da doença coronavírus 2019 (COVID-19). Alguns pesquisadores sugeriram que a lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou de vapores foi devido ao tetraidrocannabinol ou óleo de acetato de vitamina E misturado com o líquido do cigarro eletrônico. Em estudos experimentais com roedores, inicialmente projetados para estudar o efeito do uso de cigarro eletrônico no sistema cardiovascular, observa-se uma condição semelhante a uma lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador que ocorreu de forma aguda após o uso de um elemento de aquecimento de níquel em alta potência, sem o uso de tetraidrocannabinol, vitamina E ou nicotina. As lesões pulmonares incluíram espessamento da parede alveolar com focos de inflamação, congestão de hemácias, obliteração dos espaços alveolares e pneumonite em alguns casos; brônquios mostraram acúmulo de fibrina, células inflamatórias e tampões de muco. Os usuários de cigarros eletrônicos devem ser alertados sobre o perigo potencial de operar unidades de cigarros eletrônicos em configurações altas; a possibilidade de que certos elementos de aquecimento podem ser deletérios; e que a lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador pode não ser dependente de tetraidrocannabinol, vitamina E ou nicotina⁶⁰.

O uso do sistema eletrônico de entrega de nicotina (DEFs) está ultrapassando nossa compreensão de seus potenciais efeitos prejudiciais. A homeostase do pulmão é mantida por meio do equilíbrio adequado de morte celular, depuração esferocítica e fagocitose de patógenos. Para investigar se o uso de DEFs tem o potencial de alterar esse equilíbrio, desenvolvemos paradigmas de exposição de DEFs fisiologicamente relevantes para células epiteliais pulmonares e macrófagos primários. Em nossos estudos, as células foram expostas diretamente ao aerossol feito de componentes cuidadosamente controlados com e sem nicotina. Descobrimos que a exposição ao aerossol de DEFs levou à apoptose, necrose secundária e necrose em modelos de células epiteliais pulmonares. Em contraste, os macrófagos morreram principalmente por apoptose e morte celular inflamatória mediada pela caspase quando expostos

ao aerossol DEFs. A eliminação de células mortas e patógenos por esferocitose e fagocitose, respectivamente, é um processo importante na manutenção de um pulmão saudável. Para investigar o impacto do aerossol DEFs na função dos macrófagos, independente da toxicidade geral, usamos um tempo de exposição que não induziu a morte celular em macrófagos primários. A exposição ao aerossol DEFs contendo nicotina inibiu quase todos os fagocitários e reduziu bastante as habilidades esferocíticas dos macrófagos primários. Quando desafiado com um patógeno bacteriano, houve diminuição da depuração bacteriana. A presença de nicotina no aerossol DEFs aumentou sua toxicidade e impacto funcional; no entanto, a exposição à nicotina por si só não teve nenhum efeito deletério. Esses dados demonstram que a exposição ao aerossol de DEFs pode levar ao aumento da célula epitelial e morte de macrófagos no pulmão e prejudicar funções importantes dos macrófagos que são essenciais para a manutenção da função pulmonar⁶¹.

Este estudo representa novas descobertas sobre os efeitos biológicos da exposição ao aerossol de DEFs. Nós relatamos um aumento da morte celular inflamatória e não inflamatória em células epiteliais e imunes inatas e diminuição da capacidade fagocítica dos macrófagos. É importante ressaltar que todos os resultados foram observados após a exposição ao E-líquido sem aromatizantes. Descobrimos que os componentes básicos do E-líquido têm toxicidade por conta própria e essa toxicidade foi aumentada pela adição de nicotina. Curiosamente, a nicotina deve estar presente na fase de produção de aerossol para aumentar os impactos do aerossol DEFs. Isso aponta para a necessidade de sinalização de nicotina para que os tóxicos gerados pela decomposição de PG ou VG no atomizador tenham toda a amplitude dos efeitos potenciais. Alternativamente, a presença de nicotina pode alterar as reações de decomposição que ocorrem no atomizador e, subsequentemente, alterar a composição do aerossol. O recente surto de EVALI demonstra a necessidade de urgência renovada na regulação e controle de dispositivos DEFs. Essas descobertas são informativas sobre o perigo potencial do uso de ENDS e devem ser consideradas como tal pelos órgãos reguladores relevantes⁶¹.

O uso de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (DEFs), também conhecidos como cigarros eletrônicos (e-cigs), tem levantado sérios problemas de saúde pública, especialmente considerando o surto de 2019 de e-cig ou lesão pulmonar aguda associada ao uso de produtos de vaporização (EVALI). Embora esses casos tenham sido principalmente associados a DEFs que contêm acetato de vitamina E, há pesquisas limitadas que se concentraram nos efeitos pulmonares crônicos dos veículos de entrega (ou seja, sem nicotina e aromatizantes). Assim, investigamos a função pulmonar e as respostas imunes em um modelo de camundongo após a exposição aos quase onipresentes veículos de entrega de e-cig, glicerina vegetal (VG) e propilenoglicol (PG), usados com uma proporção específica de 70% / 30%, com ou sem aroma de baunilha. Nossa hipótese é que os ratos expostos de forma subaguda a esses aerossóis e-cig exibiriam inflamação pulmonar e alteração da função pulmonar. Camundongos C57BL / 6 fêmeas adultas (n = 11-12 por grupo) foram expostos ao ar filtrado, 70% / 30% VG / PG ou 70% / 30% VG / PG com um aroma de baunilha francesa por 2 h por dia por 6 semanas. Antes do sacrifício, a função pulmonar foi avaliada. No sacrifício, o fluido de lavagem bronco-alveolar e o tecido pulmonar foram coletados para análise do mediador lipídico, citometria de fluxo, histopatologia e análises de expressão gênica. As exposições ao aerossol VG / PG + vanilla e-cig aumentaram os volumes correntes e minutos do pulmão e o amortecimento do tecido. A imunofenotipagem de células imunes pulmonares revelou um aumento do número de células dendríticas, células T CD4 + e células B CD19 + no grupo exposto a VG / PG em comparação com o ar, independentemente da presença de sabor de baunilha. A quantificação de lipídios pulmonares bioativos demonstrou um aumento > 3 vezes do 2-araquidonoilglicerol (2-AG), um mediador anti-inflamatório, e um aumento de 2 vezes do ácido 12-hidroxi-eicosatetraenóico (12-HETE), outro mediador inflamatório, após exposição VG / PG, com ou sem aroma de baunilha. Isso sugere que os veículos de aerossol e-cig podem afetar as moléculas imunorreguladoras. Também descobrimos que os dois aerossóis e-cig desregulam a expressão dos genes pulmonares. Uma análise revelou que as redes de genes que são desreguladas pelo aerossol VG / PG e-cig estão associadas ao metabolismo de proteínas e lipídios celulares. No geral, nossos resultados demonstram que VG e PG, os principais constituintes das

formulações de E-líquido, quando aerossolizados por meio de um dispositivo e-cig, não são inofensivos para os pulmões, uma vez que interrompem a homeostase imunológica⁶².

Ainda não se sabe se os cigarros eletrônicos (e-cigarros) contribuem para a cárie dentária. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito dos e-cigarros sobre o crescimento de *Streptococcus mutans*, a formação de biofilme e a expressão de genes determinando virulência. Células de *Streptococcus mutans* foram expostas ou não a cigarros eletrônicos com e sem nicotina ou à fumaça de cigarro duas vezes ao dia por 15 minutos em cada período de exposição. O crescimento bacteriano e a expressão da glucosiltransferase, competência e genes de ligação à glucana foram avaliados após 24 horas. A formação de biofilme foi avaliada após 1, 2 e 3 dias. A adesão e o crescimento de *S. mutans* em dentes humanos expostos ao cigarro eletrônico foram avaliados. Observou-se um aumento no crescimento de *S. mutans* com e-cigarros, principalmente no período inicial de cultivo. Isso foi confirmado por um aumento da massa do biofilme variando de $8 \pm 0,5$ mg com o controle para 47 ± 5 mg após seis exposições a cigarros eletrônicos ricos em nicotina. As células de *S. mutans* aderiram melhor aos dentes expostos ao cigarro eletrônico. Os cigarros eletrônicos aumentaram a expressão de glucosiltransferase, competência e genes de ligação a glucana. Os cigarros eletrônicos aumentaram o crescimento de *S. mutans* e a expressão de genes virulentos. Os cigarros eletrônicos promoveram a adesão e a formação de biofilmes nas superfícies dos dentes⁶³.

Este estudo demonstrou pela primeira vez que aerossóis de cigarro eletrônico publicamente disponíveis promoveram o crescimento de *S. mutans*, a formação de biofilme e a expressão de genes associados a biofilme de *S. mutans* (comCDE, gtfBCD e gbpBC) conhecidos como bactérias cariogênicas. Os efeitos dos cigarros eletrônicos ricos em nicotina (18 mg / ml) foram quase tão altos quanto os observados com o CCS. Foi demonstrado que o CCS aumentou a adesão e o crescimento de *S. mutans*. Nos cigarros eletrônicos, um dos principais compostos que podem promover o crescimento do *S. mutans* pode ser a nicotina. Na verdade, efeitos significativos das concentrações de nicotina foram relatados anteriormente no crescimento de *S. mutans* como células planctônicas.

Além disso, isolados de *S. mutans* de fumantes que usam nicotina de 0-16 mg / ml formam mais biofilmes em comparação com aquelas células isoladas de não fumantes. Tais efeitos poderiam explicar o alto crescimento observado com cigarros eletrônicos de nicotina relatado no presente estudo. Com os cigarros eletrônicos, fatores adicionais, como sabores, podem contribuir para o crescimento bacteriano. Como mostramos, mesmo o aerossol de cigarro eletrônico sem nicotina levou ao alto crescimento de *S. mutans* em comparação com o controle (células de *S. mutans* não expostas). Esse crescimento pode ser atribuído aos sabores, que podem levar à formação de biofilme. Anteriormente, foi demonstrado um aumento na formação de biofilme após a exposição de *S. mutans* a aerossóis aromatizados⁶³.

Desde agosto de 2019, as autoridades de saúde pública dos EUA têm investigado um surto nacional de lesão pulmonar associada ao uso de produto (EVALI) de cigarro eletrônico ou vaporização. Um espectro de padrões histológicos consistentes com lesão pulmonar aguda a subaguda foi observado em biópsias; no entanto, os achados da autópsia não foram sistematicamente caracterizados. Descrevemos os achados patológicos em tecidos de autópsia e biópsia submetidos ao Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) para avaliação de suspeita de EVALI. Entre 1º de agosto de 2019 e 30 de novembro de 2019, examinamos amostras de tecido de biópsia pulmonar (n = 10 indivíduos) e autópsia (n = 13 indivíduos) recebidas pelo CDC, enviadas por 16 estados dos EUA, de indivíduos com: uma história de e-cigarro, ou vapor, uso do produto; sintomas respiratórios, gastrointestinais ou constitucionais; e infiltrados pulmonares ou opacidades na imagem do tórax ou morte súbita de causa indeterminada. Também revisamos os prontuários médicos, avaliamos a histopatologia e realizamos testes de doenças infecciosas quando indicado pela histopatologia e história clínica. Descobertas 21 casos atenderam às definições de casos de vigilância para EVALI, com mais dois casos de EVALI clinicamente suspeitos avaliados. Todas as dez biópsias pulmonares mostraram evidências histológicas de lesão pulmonar aguda a subaguda, incluindo dano alveolar difuso ou pneumonia em organização. Esses padrões também foram observados em nove de 13 (69%) casos de autópsia, mais frequentemente dano alveolar difuso (oito autópsias), mas também pneumonia fibrinosa aguda e em organização

(uma autópsia). Patologia pulmonar adicional não necessariamente consistente com EVALI foi observada nas autópsias restantes, incluindo broncopneumonia, broncoaspiração e doença pulmonar intersticial crônica. Três dos cinco casos de autópsia sem evidência ou uma causa alternativa plausível para lesão pulmonar aguda foram classificados como EVALI confirmado ou provável, de acordo com as definições de caso de vigilância. Interpretação Padrões de lesão pulmonar aguda a subaguda foram observados em todas as dez biópsias e na maioria dos tecidos pulmonares de autópsia de indivíduos com suspeita de EVALI. A lesão pulmonar aguda a subaguda pode ter várias causas; no entanto, se for identificada em um indivíduo com história de e-cigarro, ou vaporização, uso do produto, e nenhuma causa alternativa for aparente, um diagnóstico de EVALI deve ser fortemente considerado. Uma revisão da patologia do tecido de autópsia em mortes suspeitas por EVALI também pode identificar diagnósticos alternativos, o que pode aumentar a especificidade dos esforços de vigilância em saúde pública⁶⁴.

O que é EVALI? EVALI é uma síndrome de lesão pulmonar aguda após e-cigarro ou vaping, uso de produto que frequentemente se apresenta com sintomas respiratórios, constitucionais e / ou gastrointestinais e, em alguns casos, progrediu para insuficiência respiratória e morte. EVALI é um diagnóstico de exclusão em que os casos confirmados apresentam uma história de e-cigarro, ou vaporização, uso do produto, evidência de infiltrado pulmonar na radiografia de tórax ou opacidades em vidro fosco na TC de tórax, falta de evidência de diagnóstico alternativo plausível e ausência de infecção pulmonar na investigação; os casos prováveis são aqueles em que a contribuição da infecção pulmonar é incompletamente excluída ou julgada como insuficientemente explicativa pela equipe clínica do paciente⁶⁵.

Para fins de vigilância em saúde pública, os casos são definidos de acordo com uma história de e-cigarro, ou vaping, uso dentro de 90 dias antes do início dos sintomas, infiltrados pulmonares em imagens do tórax e ausência de diagnósticos infecciosos ou outros diagnósticos alternativos. Os casos de EVALI foram relatados pela primeira vez ao CDC em agosto de 2019. Os dados nacionais e relatórios de casos ativos dos departamentos de saúde estaduais

em todo o país mostram um aumento acentuado nos sintomas ou casos de EVALI em junho de 2019, um pico em setembro de 2019 e um gradual, mas declínio persistente desde então. Embora os casos relacionados ao surto tenham diminuído, novos casos continuaram a ser relatados ao CDC pelos departamentos de saúde estaduais, e as amostras conectadas a pacientes com EVALI continuaram a ser testadas pelo CDC e pelo FDA até fevereiro de 2020, quando a notificação sistemática ao CDC cessou devido ao declínio da epidemia. No entanto, alguns estados continuaram a identificar casos e os médicos devem permanecer vigilantes na identificação e tratamento de pacientes que possam ter EVALI⁶⁵.

O que são produtos de cigarro eletrônico ou de vaporização, como funcionam e como estão relacionados ao surto de EVALI? Os dispositivos de cigarro eletrônico ou vaporizador são sistemas eletrônicos de liberação de nicotina que usam calor para produzir um aerossol para inalação⁶⁵.

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, o que permite que esses produtos sejam usados em uma ampla faixa 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 uma proporção variável de diluente (propilenoglicol e glicerol), mas pode conter outros produtos químicos. Além disso, produtos de cigarro eletrônico ou vaporização podem ser usados para administrar THC ou outras substâncias que não contenham 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, familiares ou revendedores presenciais ou online, estão vinculados a a maioria dos casos EVALI. Quase todos (96%) os produtos contendo THC relatados foram embalados, cartuchos pré-cheios, e 89% foram adquiridos principalmente de fontes informais. Em contraste, 77% dos produtos contendo nicotina foram vendidos como cartuchos pré-cheios e 83% foram obtidos de vendedores

comerciais. Oitenta e dois por cento de 2.022 pacientes hospitalizados com informações sobre substâncias usadas em produtos de cigarro eletrônico ou vaporização nos 90 dias anteriores ao início dos sintomas relataram o uso de produtos contendo THC. Mais de 150 marcas de produtos contendo THC foram relatados por pacientes com EVALI. Dank Vapes, o mais proeminente de uma classe de produtos contendo THC amplamente falsificados de origem desconhecida, foi a marca de produto mais comumente relatada usada por pacientes em todo o país. Dank Vapes tem embalagens comuns que estão facilmente disponíveis online e que são usadas por distribuidores para comercializar cartuchos contendo THC sem produção ou distribuição centralizada óbvia. Além disso, os produtos de cigarro eletrônico ou vaporizador contendo THC têm formulações diferentes daquelas dos produtos contendo nicotina. Adicionar THC semissólido extraído da maconha a um e-líquido tradicional com propilenoglicol e / ou glicerol é um processo difícil, visto que os canabinóides são pouco solúveis nesses diluentes. Assim, outras substâncias são usadas para fabricar produtos contendo THC líquidos, 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, VEA). Embora o óleo de cannabis puro de alta qualidade possa não conter diluentes, o óleo de cannabis de qualidade inferior pode incluí-los para dar sabor, consistência ou diluir os óleos de cannabis para aumentar a lucratividade⁶⁵.

Quem está sendo afetado pelo EVALI? EVALI afeta principalmente pessoas que são adultos jovens, homens e brancos; no entanto, certos desfechos, como reinternação e morte após a hospitalização, são mais comuns em idosos e pessoas com certas comorbidades⁶⁵.

A maioria dos pacientes com EVALI é do sexo masculino (70%) e branco (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 eram mais propensos do que outros pacientes EVALI a ter história de doença cardíaca, doença pulmonar crônica, múltiplas comorbidades, diabetes e idade avançada. A maioria dos afetados por EVALI

usaram produtos contendo THC, e 14% dos pacientes com EVALI relataram uso exclusivo de produtos contendo nicotina⁶⁵.

O que está causando o EVALI? O VEA está fortemente ligado ao EVALI. As evidências não são suficientes para descartar a contribuição de outros produtos químicos preocupantes, incluindo produtos químicos em produtos com ou sem THC, em alguns dos casos EVALI relatados⁶⁵.

O teste do produto e-Cigarette, ou vaporização, realizado pelo FDA mostrou que, em 12 de fevereiro de 2020, um total de 843 das 1.090 amostras conectadas a pacientes (77%) foram submetidas a algum nível de teste; Descobriu-se que 511 dessas amostras continham THC e, dessas, 50% continham VEA.¹⁷ A análise do CDC do fluido BAL de 51 pacientes com EVALI de 16 estados e 99 indivíduos controle foi testada para a presença de vários tóxicos prioritários, incluindo VEA, óleos vegetais, óleo de triglicerídeos de cadeia média, óleo de coco, destilados de petróleo e terpenos diluentes. O VEA foi identificado no fluido BAL de 48 (94%) casos de pacientes, mas nenhum dos controles. No entanto, em casos EVALI notificados ao CDC, há pacientes que relatam não usar produtos contendo THC. As evidências não são suficientes para descartar a contribuição de outros produtos químicos preocupantes, incluindo produtos químicos em produtos THC ou não-THC, em alguns dos casos EVALI relatados⁶⁵.

A lesão pulmonar associada ao uso de produtos de vaporização se apresenta mais comumente na Tomografia Computadorizada (TC) como um padrão de lesão pulmonar aguda que consiste em opacidade multifocal em vidro fosco e consolidação, seguida por um padrão de TC que se assemelha a pneumonite por hipersensibilidade subaguda. Os padrões adicionais de TC de lesão pulmonar que podem ser encontrados em pacientes com lesão pulmonar associada ao uso de produtos de vaporização incluem consolidação periférica e / ou peribrônquica consistente com um padrão de pneumonia em organização e uma aparência de TC consistente com pneumonia eosinofílica aguda. Os achados de imagem de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador podem resolver rapidamente com a interrupção do uso do agente agressor, muitas vezes complementado por corticoterapia, mas alguns pacientes

apresentarão um curso prolongado de insuficiência respiratória hipoxêmica. Pneumotórax e pneumomediastino também podem ocorrer durante o curso de lesão pulmonar associada ao uso do produto de vaporização, particularmente se procedimentos de amostragem de tecido do parênquima pulmonar forem realizados ou se o paciente for submetido a ventilação mecânica com pressão positiva devido à insuficiência respiratória hipóxica⁶⁶.

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto de vaporização mais frequentemente se apresenta com um padrão de lesão pulmonar aguda na TC, manifestando-se como opacidade multifocal em vidro fosco e / ou consolidação, tipicamente multifocal e multilobar, possivelmente com preservação subpleural. Áreas de organização que se manifestam como consolidação por contração, leve distorção arquitetônica, linhas intralobulares, distorção lobular e bronquiectasia de tração podem ocorrer à medida que a doença evolui. Pode ser encontrada uma aparência de TC semelhante a pneumonite de hipersensibilidade, refletindo as lesões micronodulares primorosamente bronquiolocêntricas de pneumonia em organização e lesão pulmonar aguda observada em achados histopatológicos nesses pacientes. As aparências menos comuns na TC incluem pneumonia em organização ou padrões de pneumonia eosinofílica aguda, esta última consistindo em opacidade multifocal e espessamento do septo interlobular liso, possivelmente com pequenos derrames, mas sem evidência clínica de sobrecarga de volume. Os pacientes podem apresentar pneumotórax ou pneumomediastino, ou essas condições podem se desenvolver durante o curso da doença. A maioria dos pacientes melhora clinicamente e na imagem no acompanhamento, particularmente após a cessação da exposição e terapia com corticosteroides, mas o curso de tempo para a melhora é variável e provavelmente está relacionado à gravidade da lesão pulmonar. Os radiologistas devem estar familiarizados com as manifestações de imagem da lesão pulmonar associada a vaping, e a possibilidade dessa condição deve ser considerada quando os achados de imagem revisados neste artigo forem encontrados⁶⁶.

AEP é uma doença respiratória aguda de gravidade variável, caracterizada por doença febril, infiltrados pulmonares difusos e eosinofilia pulmonar. Atualmente,

os critérios são usados para diagnosticar AEP, como segue: 1) doença respiratória aguda com duração de 1 mês; 2) infiltrados pulmonares na radiografia de tórax ou tomografia computadorizada; 3) eosinofilia pulmonar, conforme demonstrado por > 25% de eosinófilos no líquido BAL ou pneumonia eosinofílica em uma biópsia pulmonar; e 4) a ausência de outras doenças pulmonares eosinofílicas específicas, incluindo granulomatose eosinofílica com poliangiite, síndrome hipereosinofílica e aspergilose broncopulmonar alérgica. A causa precisa da AEP é desconhecida, mas as causas identificáveis incluem fumaça de cigarro, medicamentos, e certas infecções. A maioria dos pacientes com AEP com causas identificáveis são fumantes atuais, e mudanças nos hábitos de fumar, como começar a fumar, aumentar o número de cigarros fumados ou mudar a marca do cigarro, podem causar AEP. A lesão epitelial após a exposição por inalação é postulada para desencadear a inflamação eosinofílica pela liberação de citocinas epiteliais, como IL-33 e linfopoiétina estromal tímica, que iniciam a inflamação do tipo 2⁶⁷.

Recentemente, foram relatados dois casos que sugeriram uma correlação entre o tabagismo com de produtos de tabaco aquecido (HTP) e o início de AEP. No caso de um homem de 20 anos, presumiu-se que um rápido aumento no uso diário de HTP há 2 semanas antes da admissão causou o AEP, que exigiu oxigenoterapia. No caso de um homem de 16 anos, presumiu-se que o início do tabagismo com HTP há 2 semanas antes da hospitalização desencadeou o AEP, que exigiu ventilação respiratória. Em nosso caso, a mudança do tabagismo convencional para o tabagismo HTP suspeitou-se do desencadeamento do AEP, pois tosse, febre baixa e anormalidades radiográficas de tórax se desenvolveram logo após a mudança do hábito de fumar. Nenhuma das outras causas potenciais de AEP ou distúrbios eosinofílicos, incluindo medicamentos, infecções parasitárias, aspergilose broncopulmonar alérgica e granulomatose eosinofílica com poliangiite, estavam presentes em nosso paciente. Consistente com os relatórios anteriores, nosso paciente respondeu ao tratamento com corticosteroide sistêmico. No entanto, nosso paciente não apresentou a insuficiência respiratória relatada nos dois casos⁶⁷.

Nenhum aditivo ou substância específica na fumaça do cigarro foi determinado como responsável por causar AEP. Os HTPs liberam níveis mais baixos de produtos químicos tóxicos e substâncias nocivas do que os cigarros convencionais; entretanto, os compostos tóxicos não são completamente eliminados. Cinco ensaios clínicos randomizados mostraram que a mudança de cigarros convencionais para HTPs reduziu, mas não eliminou a exposição a compostos prejudiciais e potencialmente prejudiciais (HPHCs). Os níveis de várias substâncias, como propilenoglicol, glicidol, acetol e 2-propen-1-ol, foram realmente elevados nas emissões de HTP em comparação com a fumaça do cigarro. Os usuários de HTP classificaram os HTPs como menos satisfatórios do que os cigarros convencionais e fumaram com mais frequência do que as doses especificadas, embora os níveis de nicotina dos HTPs sejam comparáveis aos dos cigarros convencionais. Não existem evidências de que os HTPs sejam de fato menos prejudiciais do que os cigarros convencionais. Mais estudos são necessários para esclarecer os efeitos potenciais dos HTPs na saúde humana. Os cigarros eletrônicos são comercializados como produtos do tabaco que reduzem os danos, mas não existem evidências que apoiem esta descrição⁶⁷.

Um ensaio clínico randomizado recente de cigarros eletrônicos versus terapia de reposição de nicotina não mostrou eventos adversos graves relacionados ao uso do produto em nenhum dos grupos. No entanto, uma revisão recente descreveu 58 casos de doença respiratória relacionada ao cigarro eletrônico, incluindo lesão pulmonar aguda, pneumonia em organização, pneumonia eosinofílica e síndrome de angústia respiratória aguda. Entre esses 58 pacientes, 1 apresentou lesão pulmonar aguda após trocar o cigarro convencional pelo cigarro eletrônico. Embora nenhum ingrediente dos cigarros eletrônicos tenha sido identificado como responsável por doenças respiratórias, os canabinóides, a nicotina e os constituintes do e-líquido são as causas potenciais⁶⁷.

A vaporização de cigarros eletrônicos (e-cig) está aumentando rapidamente nos Estados Unidos, pois os cigarros eletrônicos são considerados menos prejudiciais do que os cigarros combustíveis. No entanto, pesquisas limitadas foram conduzidas para compreender os possíveis mecanismos que medeiam a toxicidade e os efeitos dos cigs eletrônicos na saúde pulmonar. Nossa hipótese

é que a exposição subcrônica ao e-cig induz resposta inflamatória e reparo desregulado / remodelação da matriz extracelular (ECM), que ocorre por meio do receptor nicotínico $\alpha 7$ de acetilcolina (nAChR $\alpha 7$). Camundongos adultos de tipo selvagem (WT), nAChR $\alpha 7$ nocaute (KO) e células epiteliais pulmonares KO específicas (nAChR $\alpha 7$ CreCC10) foram expostos a aerossol e-cig contendo propilenoglicol (PG) com ou sem nicotina. Fluidos de lavagem broncoalveolar (BALF) e tecidos pulmonares foram coletados para determinar a resposta inflamatória induzida por e-cig e remodelamento de matrix extracelular (ECM), respectivamente. A exposição subcrônica e-cig com nicotina aumentou o influxo celular inflamatório de macrófagos e linfócitos T, incluindo aumento de citocinas pró-inflamatórias em BALF e aumento do receptor SARS-Cov-2 Covid-19 ACE2, enquanto camundongos nAChR $\alpha 7$ KO mostram respostas inflamatórias reduzidas associadas à diminuição de ACE2 receptor. Curiosamente, as metaloproteinases de matriz (MMPs), como MMP2, MMP8 e MMP9, foram alteradas tanto nos níveis de proteína quanto nos níveis transcritos de mRNA em camundongos KO fêmeas e machos, mas camundongos WT expostos apenas a PG mostraram um fenótipo dependente do sexo. Além disso, a MMP12 foi aumentada significativamente em camundongos machos expostos a PG com ou sem nicotina de uma maneira dependente de nAChR $\alpha 7$. Além disso, a exposição subcrônica ao e-cig com ou sem nicotina alterou a abundância de proteínas da ECM, como o colágeno e a fibronectina, significativamente de maneira dependente do sexo, mas sem o papel direto do gene nAChR $\alpha 7$. No geral, a exposição subcrônica ao e-cig com ou sem nicotina afetou a inflamação pulmonar e as respostas de reparo / remodelação da ECM, que foram mediadas por nAChR $\alpha 7$ de uma maneira dependente do sexo⁶⁸.

Em conclusão, a ablação com nAChR $\alpha 7$ atenua a inflamação induzida pela exposição subcrônica e-cig, que pode ser parcialmente devido à remodelação de ECM induzida por e-cig / resposta de reparo desregulada no pulmão. Em uma exposição subcrônica ao e-cig, o nAChR $\alpha 7$ desempenha um novo papel em uma resposta antiinflamatória induzida pela nicotina. Nós mostramos uma diferença significativa em termos de genes alterados que pertencem à inflamação, reparo desregulado e remodelação ECM em camundongos WT em comparação com camundongos nAChR $\alpha 7$ KO quando expostos a PG com nicotina. As contagens

diferenciais de células inflamatórias e citocinas pró-inflamatórias no BALF foram comparáveis aos nossos achados anteriores. Portanto, o nAChR α 7 pode desempenhar um papel vital nas respostas inflamatórias induzidas por aerossóis e-cig contendo nicotina. Nossos dados sugerem que a remodelação / reparo desregulado da ECM causado pela exposição ao e-cig é mediada por nAChR α 7 e ocorre de maneira dependente do sexo⁶⁸.

No geral, o aerossol e-cig com nicotina causa inflamação pulmonar devido à resposta de reparo desregulada alterada e remodelação de ECM mediada por nAChR α 7. A deleção de nAChR α 7 pode possivelmente proteger contra inflamação e lesão pulmonar ao atenuar os alvos de sinalização associados à remodelação da ECM. Portanto, o nAChR α 7 é considerado um alvo válido para a inflamação induzida por aerossol e-cig com nicotina no pulmão⁶⁸.

O sistema respiratório contém um microbioma rico e deve regular fisiologicamente um equilíbrio preciso entre a mucosa das vias aéreas e o ambiente microbiano para manter a homeostase pulmonar. Embora os fatores específicos que perturbam esse equilíbrio não sejam totalmente compreendidos, irritantes inalados, como poluição e fumaça de cigarro, podem perturbar a homeostase. Isso pode levar à inflamação e a uma cascata de alterações epiteliais que podem, em última instância, resultar na disseminação de patógenos potenciais, com infecção resultante. Como mencionado anteriormente, a mucosa das vias aéreas fornece uma barreira física aos micróbios invasores e a diminuição da função mucociliar epitelial foi relatada após a exposição ao vapor de cigarro eletrônico (CE). No entanto, outros efeitos sobre a imunidade respiratória e o sistema de defesa do hospedeiro foram relatados. Há evidências emergentes de que o uso de CE pode aumentar a suscetibilidade à infecção respiratória, aumentando a capacidade microbiana de invasão celular. Em nosso estudo de 11 vapers, o uso de CE aumentou a expressão de um receptor transmembrana, o receptor do fator ativador de plaquetas (PAFR), que durante o processo de internalização é usado como cavalo de Tróia por *Streptococcus pneumoniae* para aderir e infectar células hospedeiras. Além disso, este estudo mostrou que a adesão bacteriana às células das vias aéreas superiores e inferiores aumentou após a exposição ao

extrato de EC in vitro. Um papel para PAFR foi confirmado, quando a adesão pneumocócica foi atenuada com um bloqueador de PAFR. São fornecidas evidências de suporte que mostraram que a nicotina aumenta o mRNA do PAFR em células das vias aéreas inferiores in vitro, embora seja improvável que a nicotina seja o único fator determinante, uma vez que o E-líquido sem nicotina aumentou significativamente a expressão de PAFR e a adesão pneumocócica na mesma linha celular⁶⁹.

Suscetibilidade aumentada à infecção viral também foi observada e relatada infecção viral elevada em células primárias das vias aéreas humanas expostas ao extrato de EC in vitro. Em um modelo animal de exposição à CE, os camundongos expostos infectados com o vírus da gripe exibiram um aumento nos danos aos tecidos, um aumento profundo na inflamação pulmonar e uma redução da resposta imune celular. Esses estudos sugerem uma capacidade dos líquidos-E vaporizados para aumentar a aderência microbiana e reduzir a depuração pulmonar, interrompendo assim a homeostase pulmonar entre a mucosa das vias aéreas e o ambiente microbiano e, possivelmente, predispondo os vapores a infecções respiratórias. Também há fortes evidências de que a própria função das células imunológicas é suprimida pelo uso de CE. Os macrófagos alveolares (AMs) são conhecidos por fornecer uma das primeiras linhas de defesa nas vias aéreas inferiores contra patógenos invasores e funcionam para limpar partículas infecciosas ou estranhas por fagocitose. Está se tornando mais aparente, entretanto, que os AMs são vitais na manutenção da homeostase pulmonar por seu papel no surfactante e na depuração de restos celulares, na regulação da inflamação pulmonar e no reparo de danos aos tecidos. A interrupção da função AM, portanto, leva ao desequilíbrio e aumenta a capacidade de infecção respiratória⁶⁹.

Amostras de escarro de participantes saudáveis mostraram que a fagocitose bacteriana foi prejudicada após a exposição ao extrato de EC in vitro. Usando uma linha de células de macrófagos, semelhante ao extrato de fumaça de cigarro, a fagocitose de macrófagos de *Haemophilus influenzae* não tipificável foi significativamente reduzida quando as células foram expostas a líquidos E com sabor de maçã e nicotina (18 mg / ml). A análise do transcriptoma de AMs

obtida de participantes que inalaram 10 baforadas de uma marca de cigarro eletrônico bem conhecida revelou mudanças na expressão de mais de 60 genes, incluindo genes envolvidos na inflamação e imunidade (Staudt et al. 2018). Por exemplo, foi observado um aumento na expressão do receptor de prostaglandina E3 (PTGER3), cuja deleção em um modelo murino demonstrou melhorar a defesa pulmonar do hospedeiro e proteger os camundongos da morte após doença pneumocócica invasiva. Estas descobertas são apoiadas por um modelo murino de infecção pneumocócica, no qual camundongos expostos ao vapor de EC infectados intranasalmente com *S. pneumoniae* exibiram depuração pulmonar significativamente reduzida, parcialmente devido à função fagocítica AM prejudicada. A função de AM também pode ser afetada em pacientes com diagnóstico de pneumonia lipoide, uma condição associada à insuficiência respiratória associada a EVALI, uma vez que ambas as áreas estão associadas à presença de AMs carregados de lipídios. Da mesma forma, a função dos neutrófilos é prejudicada pela exposição ao vapor de CE. Os neutrófilos desempenham um papel vital no controle e eliminação das infecções pulmonares, liberando ROS e proteases no local da infecção. Eles também eliminam os patógenos por fagocitose e pela formação de filamentos de cromatina em forma de teia revestidos por peptídeos antimicrobianos, conhecidos como armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). A produção excessiva de NET, no entanto, é citotóxica para o epitélio pulmonar e é identificada em várias doenças pulmonares crônicas e infecções. A análise de neutrófilos obtidos de vapores regulares por expectoração induzida mostrou uma tendência aumentada para a formação de NET em comparação com fumantes e não fumantes. A redução da atividade antimicrobiana também foi relatada; usando neutrófilos humanos isolados, a exposição ao vapor de EC leva a uma redução de 4,2 vezes na quimiotaxia em direção à parede celular bacteriana, enquanto foi demonstrado que os neutrófilos das vias aéreas agudamente expostos ao vapor de EC apresentaram função antimicrobiana reduzida *in vitro*⁶⁹.

Os Centros de Controle de Doenças declararam e-cigarro, ou vaping, associado ao uso do produto lesão pulmonar (EVALI) um surto nacional devido à alta incidência de admissões e mortes em departamentos de emergência. Identificamos constituintes químicos em cartuchos falsificados e-cig e os

comparamos com cartuchos de grau médico e contendo CBD. Além do acetato de vitamina E (VEA) e tetrahydrocannabinol (THC), outros tóxicos potenciais foram identificados, incluindo hidrocarbonetos derivados de solventes, compostos conjugados de silício, vários terpenos, pesticidas / plastificantes / policaprolactonas e metais. Este estudo fornece informações adicionais sobre os produtos químicos associados aos cartuchos EVALI e, portanto, pode contribuir para o mecanismo de doença subjacente de lesão pulmonar aguda⁷⁰.

Em conclusão, esta análise química em cartuchos contendo THC de rua / paciente falsificados e-cig mostrou vários tóxicos respiratórios nas fases de líquido e vapor que não estavam presentes nos produtos médicos ou de vapor de CDB. Além disso, uma série de sintomas observados em pacientes EVALI são semelhantes ao que pode ser antecipado da inalação dos compostos detectados. Os potenciais tóxicos incluem hidrocarbonetos voláteis à base de solvente (por exemplo, butano) e semivoláteis (por exemplo, decano, naftaleno), compostos de conjugado de silício, vários terpenos, pesticidas / plastificantes / policaprolactonas e metais. Sabe-se que a inalação desses produtos químicos em concentração suficiente causa sintomas, como tosse, falta de ar, dor no peito, náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, febre ou perda de peso, consistentes com os observados em pacientes com EVALI. Os dados sugerem que a exposição a uma combinação de hidrocarbonetos e óleos, juntamente com outros compostos químicos tóxicos e metais, pode contribuir para o potencial de pneumonia lipóide, efeitos de VEA e causas contribuintes de EVALI em oposição a um agente causador singular⁷⁰.

Entre 9.265 participantes do exame móvel (representando 198.122.720 adultos norte-americanos), 6,9% (95% CI, 6,0-7,7%) tinham qualquer HPV oral e 0,9% (95% CI, 0,7-1,1%) tinham HPV-16 oral detectado. Os usuários duplos e os fumantes atuais tiveram uma probabilidade predita maior de qualquer HPV oral (9,5% e 9,2%, respectivamente), em comparação com os usuários de ecigarette (5,6%) ou fumantes não-atuais (5,3%). A probabilidade prevista de HPV-16 oral foi maior entre usuários duplos (1,4%), seguido por usuários de cigarros eletrônicos (1,2%), fumantes atuais (0,6%) e fumantes não atuais (0,4%). Ao analisar os modelos com tabagismo convencional e uso de cigarro eletrônico

como variáveis independentes, o tabagismo convencional atual foi associado a qualquer infecção oral por HPV (OR, 1,95; IC de 95%, 1,15–3,33), mas não o uso de cigarro eletrônico ($P = 0,48$). Para infecção oral por HPV-16, o uso de cigarro eletrônico teve uma probabilidade maior (OR, 2,95; IC de 95%, 1,41–6,17) do que os não usuários¹⁵⁷. O tabagismo atual não foi associado ao HPV-16 oral ($P = 0,47$). Essas associações permaneceram consistentes após o ajuste para outros fatores de risco. Os termos de interação entre o tabagismo atual e o uso de cigarro eletrônico não foram significativos, sugerindo que o principal efeito do uso de ecigarette no HPV-16 não diferiu pelo tabagismo concomitante⁷¹.

Este estudo de base populacional encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o uso de cigarro eletrônico e infecção oral por HPV-16, que era independente do tabagismo convencional. O uso duplo aumentou os riscos de infecções orais por HPV e HPV-16 de alto risco. Embora os mecanismos biológicos específicos que podem explicar essas associações observadas sejam desconhecidos, o uso do ecigarette pode influenciar o dano ao DNA e tornar os tecidos orais mais suscetíveis a um genótipo de HPV de alto risco. O HPV-16 causa mais de 80% dos casos de câncer orofaríngeo. Esses resultados podem sugerir um papel potencial da infecção por HPV de alto risco na via entre o cigarro eletrônico e a carcinogênese oral. No entanto, estudos epidemiológicos de longo prazo são necessários para determinar com precisão os riscos associados ao uso de ecigarros e subsequente progressão para câncer oral. As limitações do estudo incluem o uso de cigarro autorreferido, possibilidade de confusão não medida e baixa prevalência de outros subtipos de HPV. No entanto, os resultados do estudo são úteis para a geração de hipóteses para estudos futuros sobre o uso de cigarros eletrônicos e câncer oral⁷¹.

Desde meados de 2019, mais de 2.000 casos de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaping (EVALI) foram relatados. Embora os relatórios iniciais tenham sugerido que essa entidade pode ser uma forma de pneumonia lipóide relacionada à inalação, estudos subsequentes indicam que EVALI representa vários padrões de lesão pulmonar aguda. Continuam a ser notificados casos de EVALI e a sensibilização do público para a epidemia é cada vez mais elevada. No entanto, as evidências em torno do manejo ideal de EVALI

permanecem limitadas. Nesta série de casos, relatamos 15 casos de EVALI em um espectro de gravidade, destacando os principais achados radiológicos, patológicos e citológicos, e discutimos as implicações de gestão. Em consonância com os achados nacionais, a maioria dos pacientes com EVALI na série vaporizou líquidos contendo tetraidrocannabinol. Nossos achados de imagem e patológicos apoiam a noção de que EVALI é uma forma de lesão pulmonar aguda⁷².

Entre 160 pacientes com EVALI, a idade mediana foi de 27 anos (variação, 14-70 anos), e 99 (62%) eram do sexo masculino. Entre 86 pacientes entrevistados, 38 (46%) eram brancos não hispânicos e 39 (47%) eram hispânicos. Raça e etnia estavam disponíveis apenas para os pacientes entrevistados e com base em seu auto-relato, com categorias selecionadas pelos investigadores com as opções de outras respostas e recusas disponíveis. Não houve diferenças estatisticamente significativas na idade ou sexo entre os pacientes entrevistados e não entrevistados. Entre 86 pacientes entrevistados, 71 (83%) relataram vaporizar produtos contendo THC, e 27 (31%) relataram o uso exclusivo de produtos THC. Quase metade (39 [47%]) relatou uso de nicotina contendo vaping ou produtos de cigarro eletrônico, e 8 (9%) relataram uso exclusivo. Alguns (36 [43%]) relataram o uso de um produto contendo CBD e 4 (5%) relataram o uso exclusivo. Um paciente relatou o uso exclusivo de um produto de vaporização somente com sabor que não continha THC, CBD ou nicotina. A maioria (63 [73%]) relatou vaporização pelo menos diariamente, e 30 (35%) relataram vaporização 5 ou mais vezes ao dia⁷³.

Os 86 pacientes entrevistados relataram o uso de 130 (variação, 1-5 por indivíduo) produtos de vaporização exclusivos nos 90 dias anteriores ao início dos sintomas EVALI. Entre 87 produtos relatados como contendo apenas THC, 79 (91%) eram cartuchos pré-cheios, enquanto entre 25 produtos apenas com nicotina, apenas 12 (48%) eram cartuchos pré-cheios. Alegadamente, 45 dos 87 (56%) produtos contendo THC e 19 dos 25 (76%) produtos contendo nicotina continham aromatizantes. Os produtos que contêm nicotina foram mais comumente relatados como comprados em lojas ou dispensários de vaporizador (11 de 25 [44%]) ou comprados ou recebidos de outra pessoa (7 de 25 [28%]);

Os produtos contendo THC eram mais comumente comprados ou recebidos de outra pessoa (38 de 87 [44%]) ou comprados em uma loja de vapor ou dispensário (28 de 87 [33%]). Quando questionados especificamente se os produtos contendo THC foram adquiridos em um dispensário licenciado, os pacientes responderam afirmativamente para apenas 22 dos 87 (25%) produtos contendo THC, que representam um subconjunto dos 28 produtos relatados como adquiridos em lojas ou dispensários de vapor. Dos 22 produtos, apenas 4 produtos, pertencentes a 1 paciente, tiveram um local de compra nomeado verificado como um dispensário licenciado no banco de dados do BCC. Os 18 (82%) produtos restantes foram relatados como adquiridos de uma loja pop-up ou de outro indivíduo (5 produtos), adquiridos de um estabelecimento nomeado que não estava listado como licenciado no banco de dados BCC (4 produtos), ou não tem um local de compra nomeado que pudesse ser pesquisado no banco de dados BCC (9 produtos). Entre os 86 pacientes entrevistados, o tempo médio desde o último uso do produto de vaporização até o início dos sintomas EVALI e até a admissão hospitalar foi de 3 dias (variação, 0-73 dias) e 5 dias (variação, 0-87 dias), respectivamente. Trinta e quatro de 79 pacientes (43%) relataram vaporização contínua após o início dos sintomas; 6 (8%) relataram vaporização contínua após a admissão hospitalar⁷³.

Entre todos os 160 pacientes, o tempo médio desde o início dos sintomas até a admissão hospitalar foi de 5 dias (variação, 0-30 dias). Entre 106 pacientes com prontuário completo disponível, 69 (65%) procuraram atendimento ambulatorial ou de emergência pelo menos uma vez antes da admissão hospitalar e 44 (42%) haviam recebido prescrição de antibióticos ou antivirais em regime ambulatorial. Além disso, 41 (39%) pacientes tinham diagnóstico documentado de ansiedade ou depressão e 15 (14%) tinham história de asma. Um total de 45 (42%) pacientes relataram tabagismo atual ou anterior. Dos 106 pacientes com prontuários médicos completos disponíveis, os sintomas mais comumente relatados foram tosse (89 [84%]), falta de ar (87 [82%]) e febre subjetiva ou calafrios (80 [76%]). Oitenta e quatro (79%) pacientes relataram pelo menos 1 sintoma gastrointestinal. Na admissão, 98 (93%) pacientes preencheram pelo menos 2 critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Dos 85 pacientes testados, 17 (20%) tinham ácido láctico maior que 2 mmol / L, e de 70

pacientes testados, 33 (47%) tinham procalcitonina maior que 0,5 ng / mL. Achados bilaterais de infiltrados ou opacidades foram observados na imagem do tórax em 100 de 106 (94%) pacientes. Quase todos os pacientes (104 de 106 [98%]) foram tratados com antibióticos durante a internação. Oitenta e cinco de 106 (80%) pacientes receberam esteróides sistêmicos; daqueles que receberam esteróides, 58 (68%) tiveram melhora clínica documentada. Quinze de 106 (14%) pacientes receberam alta do hospital com oxigênio suplementar. Quatro dos 160 pacientes (3%), com idades entre 40 e 65 anos, morreram no hospital. Entre 156 pacientes com dados disponíveis, 71 (46%) necessitaram de admissão em uma UTI durante sua hospitalização, incluindo 34 de 60 (57%) mulheres e 37 de 95 (38%) homens ($P = 0,03$). Dos 154 pacientes com dados disponíveis, 46 (29%) necessitaram de ventilação mecânica. Entre os 106 pacientes com prontuários médicos completos, 78 (74%) necessitaram de algum tipo de suporte respiratório (ventilação mecânica, pressão positiva nas vias aéreas, oxigênio de alto fluxo e / ou oxigênio por cânula nasal) e o tempo médio de internação foi de 6 dias (intervalo, 1-37 dias). Não houve outras associações estatisticamente significativas entre admissão na UTI, ventilação mecânica ou tempo de internação e idade, substâncias relatadas vaporizadas ou frequência de vaporização. Não houve diferenças estatisticamente significativas na ventilação mecânica ou admissão na UTI entre os pacientes entrevistados e não entrevistados⁷³.

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador (EVALI) recebeu atenção nacional como uma epidemia, resultando em casos de morbidade e mortalidade significativas. Nosso objetivo é apresentar os achados clínicos e de imagem em adolescentes com sintomas pulmonares de suspeita de EVALI. Radiografias de tórax e tomografias computadorizadas de adolescentes (<19 anos) com sintomas pulmonares agudos e história de vaping foram revisadas por dois radiologistas em consenso. A apresentação clínica e os dados laboratoriais foram obtidos a partir dos prontuários médicos eletrônicos, incluindo testes de função pulmonar (TFP). Onze pacientes foram identificados (9 homens, média de 16,6 anos). A apresentação mais comum foi dificuldade respiratória subaguda progressiva com dor abdominal. Todos os pacientes, exceto um, apresentaram teste positivo para tetraidrocanabinol. As

características da radiografia de tórax foram notáveis por padrão intersticial de opacidades (91%) e anormalidades basilares (82%). As características da TC foram notáveis por opacidades em vidro fosco (89%), opacidades intersticiais (78%) e preservação subpleural (67%). Oito pacientes foram submetidos a TFP. Seis tiveram medição da capacidade de difusão, que demonstrou difusão prejudicada em 3 (50%). Todos os pacientes receberam tratamento de suporte com oxigênio suplementar e corticosteroides. Adolescentes com suspeita de EVALI comumente apresentam dificuldade respiratória subaguda com dor abdominal. Os achados de imagem incluem opacidades em vidro fosco, preservação subpleural e opacidades basilares, mais consistentes com pneumonia em organização ou pneumonite por hipersensibilidade. O reconhecimento dos achados de imagem comuns pode ter implicações significativas no manejo do paciente, especialmente se o diagnóstico não for suspeito clinicamente. Os efeitos da vaporização na função pulmonar são consistentes com fluxo de ar levemente reduzido, que melhora no teste de acompanhamento, e capacidade de difusão reduzida, que, de maneira preocupante, não melhora⁷⁴.

Os cigarros eletrônicos contêm um líquido que pode conter sabores, solventes e nicotina. Aquecendo isso o líquido gera um aerossol que é inalado para os pulmões em um processo comumente conhecido como vaporização. Dispositivos de cigarro eletrônico também podem conter produtos à base de cannabis, incluindo tetraidrocanabinol (THC), o componente psicoativo da cannabis (maconha). O uso de cigarros eletrônicos aumentou rapidamente entre os fumantes atuais e ex-fumantes, bem como entre os jovens que nunca fumaram. Os efeitos de longo prazo para a saúde são desconhecidos e os estudos pré-clínicos e clínicos emergentes sugerem que os cigarros eletrônicos podem não ser inofensivos e podem causar alterações celulares análogas à fumaça do tabaco tradicional. Aqui, revisamos o contexto histórico e os componentes dos cigarros eletrônicos e discutimos as semelhanças e diferenças toxicológicas entre a fumaça do cigarro e o aerossol do cigarro eletrônico, com referência específica a resultados respiratórios adversos. Finalmente, destacamos possíveis distúrbios clínicos associados à vaporização na saúde pulmonar e o recente aumento de lesões pulmonares agudas, que levou à

declaração do surto de lesão pulmonar associada ao uso de produto vaporizado (EVALI). É claro que há muito sobre a vaporização que não é compreendido. Conseqüentemente, até que se saiba mais sobre os efeitos da vaporização na saúde, os fatores individuais que precisam ser levados em consideração incluem idade, uso atual e anterior de produtos de tabaco combustíveis e se o usuário tem doenças pulmonares preexistentes, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁷⁵.

A pneumonia eosinofílica aguda é caracterizada pelo preenchimento dos espaços aéreos alveolares com infiltrado rico em eosinófilos (em oposição ao infiltrado rico em neutrófilos visto na pneumonia bacteriana). A pneumonia eosinofílica aguda pode ser idiopática ou secundária a vários medicamentos, toxinas ou infecções parasitárias. A pneumonia eosinofílica aguda idiopática verdadeira é uma doença rara e foi descrita pela primeira vez em 1989. Uma série de relatos de caso agora associam o uso de cigarro eletrônico à pneumonia eosinofílica aguda. Os casos geralmente se apresentam com sintomas respiratórios agudos e opacidades bilaterais na imagem do tórax e, ao contrário do EVALI, apresenta um LBA predominantemente eosinofílico (entre 25–60% nos casos relatados). O tratamento da pneumonia eosinofílica aguda é com glicocorticóides sistêmicos e terapia de suporte até a resolução da doença⁷⁵.

Houve um surto de uma doença respiratória aguda associada ao uso de produtos de vaporização falsificados. No verão de 2019, os departamentos de saúde pública dos estados de Wisconsin e Illinois, nos Estados Unidos, notaram um aumento nas doenças respiratórias agudas em jovens sem nenhuma causa aparente conhecida e com a única semelhança sendo a exposição anterior a cigarros eletrônicos. Em 18 de fevereiro de 2020, 2.807 casos de EVALI foram relatados nos Estados Unidos. Sessenta e sete por cento dos casos EVALI ocorreram em homens; 78% tinham menos de 35 anos, com mediana de 24 anos. Sessenta e oito desses pacientes morreram. No Canadá, 14 casos de EVALI foram notificados à Agência de Saúde Pública do Canadá. Sete eram mulheres e 7 eram homens; 3 casos tinham idades entre 15–19, 3 tinham entre 20–34 anos, 3 tinham entre 40–49 anos e outros 4 tinham mais de 50 anos. A maior série de casos de EVALI até agora é um relatório de 98 casos da

investigação de saúde pública em Wisconsin e Illinois. Indicou que 97% dos casos apresentavam sintomas respiratórios, incluindo falta de ar, dor no peito, tosse e hemoptise. Embora uma definição de caso mais completa esteja disponível em outro lugar, um caso "confirmado" de EVALI consiste em (1) uso de um cigarro eletrônico nos 90 dias anteriores ao início dos sintomas, (2) infiltrados pulmonares na radiografia de tórax e / ou na TC do tórax, (3) ausência de infecções pulmonares na investigação inicial e (4) nenhuma evidência de diagnóstico alternativo plausível⁷⁵.

Descrita pela primeira vez em 1925, a pneumonia lipoide ocorre quando os lipídios (frequentemente de fontes exógenas) entram nos pulmões e se acumulam nos alvéolos e espaços aéreos. A pneumonia lipoide exógena pode ser o resultado da aspiração ou inalação de produtos à base de petróleo e é vista em artistas "comedores de fogo" que inalam o fluido à base de petróleo como parte de seu desempenho. Não é sem precedentes, entretanto, que a pneumonia lipoide também pode ser causada por agentes inalados. Uma ligação entre pneumonia lipoide e fumo de tabaco blackfat foi identificada em 1968. Fabricado em Kentucky, blackfat é uma folha de tabaco à qual óleo mineral e vaselina são adicionados para dar sabor e como umectantes e foi importado para a Guiana a partir de 1870. Foi sugerido que, durante o fumo, o material oleoso do tabaco blackfat (12,6% de lipídios) destila para os pulmões, causando pneumonia lipídica. O exame do líquido BAL e as amostras de biópsia de pacientes com EVALI têm sido úteis a esse respeito. Uma característica comum observada no fluido BAL é a presença de macrófagos carregados de lipídios. Além disso, um estudo experimental recente sugere que os cigarros eletrônicos (independentes da nicotina) alteram a homeostase lipídica em um modelo de camundongo com exposição crônica; uma característica proeminente incluiu o acúmulo de lipídios em macrófagos de camundongos expostos. Embora macrófagos carregados de lipídios possam indicar uma pneumonia lipoide exógena, sua presença permanece um marcador inespecífico e pode ser visto em uma ampla variedade de condições médicas, incluindo aspiração crônica. Além disso, uma revisão de 17 amostras de patologia coletadas de casos EVALI não identificou características patológicas de pneumonia lipoide exógena. Em vez disso, foram encontradas características de pneumonite centrada nas vias aéreas - com

bronquiolite, edema da parede brônquica e ulceração da mucosa - além do acúmulo de macrófagos carregados de lipídios e vacuolização citoplasmática; teorizou-se que isso era o resultado da exposição a E-líquidos contendo um lipídio exógeno (glicerina), em vez de pneumonia lipóide exógena⁷⁵.

Avaliamos 36 pacientes com suspeita de EVALI que foram admitidos em nossos centros de referência terciários de julho a dezembro de 2019. A maioria era jovem (idade média, 21 anos; intervalo interquartil [IQR], 19-31 anos), homem (78%), e branco (81%). Todos os pacientes relataram uso regular de produtos com dispositivo eletrônico de aplicação de nicotina (END), com o último uso 5 dias (mediana; IQR, 3-7 d) antes da apresentação. Entre os 47% que fizeram o teste de urina para detecção de drogas, 88% tiveram resultado positivo para tetraidrocannabinol (THC). Na admissão, a maioria dos pacientes apresentava febre (temperatura média, 38,18°C; IQR, 37,2–38,78°C) e leucocitose (contagem média de leucócitos, 13,53 10³ / ml; IQR, 11,4–17,53 10³ / ml). Sessenta e quatro por cento necessitaram de oxigenoterapia suplementar durante a admissão, com 20% necessitando de ventilação mecânica. Dos 29 pacientes submetidos à tomografia computadorizada, 97% demonstraram algum grau de doença difusa do espaço aéreo, mais comumente opacidades em vidro fosco multilobar. Seis por cento tiveram teste de painel viral respiratório positivo e 8% tiveram cultura de escarro ou teste de antígeno de urina positivos. Setenta e oito por cento dos pacientes receberam terapia antimicrobiana e 72% receberam corticoterapia, com prednisona diária equivalente a 46 mg (mediana; IQR, 40-71 mg) e duração do tratamento de 14 dias (mediana; IQR, 6 –22 d). Não houve fatalidades de EVALI agudo. Oito por cento dos pacientes foram reinternados dentro de 3 dias após a alta inicial, com um tempo médio de internação de 2 dias. Até o momento, 50% desses pacientes foram avaliados após a alta em ambulatorios. Três indivíduos previamente saudáveis foram submetidos a testes de função pulmonar, com uma proporção de FEV1 para FVC de 0,82 (mediana; IQR, 0,75-0,84), FEV1 previsto por cento de 56% (mediana; IQR, 55-80%), por cento previu FVC de 68% (mediana; IQR, 57-84%), e por cento previu DLCO de 75% (mediana; IQR, 56-81%). Um outro paciente apresentou fibrose cística, com resultados espirométricos de acompanhamento semelhantes aos obtidos antes

do teste. Um paciente, que foi hospitalizado com EVALI agudo, morreu de causas não relacionadas 5 semanas após sua alta inicial do hospital⁷⁶.

Em resumo, a literatura atual descreve efetivamente as apresentações clínicas e os sintomas de EVALI, mas ainda há uma falta de conhecimento sobre os determinantes da gravidade da doença, dada a significativa heterogeneidade associada às abordagens terapêuticas e cuidados pós-hospitalização. As próximas etapas para lidar com essa crise devem ser caracterizar os alvos moleculares por meio de marcadores no soro do paciente e no LBA para orientar a fenotipagem clínica e, em última análise, auxiliar no diagnóstico e tratamento de pacientes com EVALI. Abordagens para diagnóstico e terapia em pacientes com infecções bacterianas ou virais concomitantes ainda precisam ser definidas. Apesar dos esforços de saúde pública, EVALI continua sendo um problema clínico contínuo⁷⁶.

Houve 3 casos de pacientes com idades entre 18–21. Todos os três pacientes apresentaram opacidades bilaterais nas imagens e sintomas respiratórios. O tempo médio de internação foi de uma semana e todos os pacientes tiveram um extenso exame médico que não faz parte do trabalho de laboratório de rotina, incluindo imagens e exames de sangue, para descartar etiologia infecciosa, como pneumonia, avaliação para descartar doenças autoimunes, como doença celíaca, toxicologia da urina, gasometria arterial e teste de anticorpos. Os exames complementares dos pacientes incluíram várias consultas, incluindo doenças infecciosas, pneumologia, gastroenterologia e psiquiatria. Todos os três pacientes endossaram a vaporização, mas dois dos três pacientes (66,67%) endossaram o uso de produtos de vaporização com THC. Com cuidados de suporte agressivos, nenhum paciente necessita de ventilação mecânica. Todos os pacientes melhoraram com esteroides e tratamento de suporte após um curso recorrente e remitente⁷⁷.

Cigarros eletrônicos / e-cigarros (DEFs), ou vaping, são atualmente a forma mais popular de tabagismo entre os jovens nos Estados Unidos. Os DEFs são dispositivos movidos a bateria que vaporizam um líquido que vem em pequenos cartuchos, ou cápsulas, que contêm vários produtos químicos, nicotina e uma

variedade de sabores que podem ser modificados para incluir canabinóides (THC). Com o aumento da popularidade, no entanto, há uma epidemia de doenças pulmonares e gastrointestinais associadas à vaporização nos EUA continentais. Analisamos prontuários de três pacientes que eram usuários ativos de DEFs e apresentaram pneumonite em nosso centro médico comunitário entre janeiro e agosto de 2019. Relatamos três casos de pneumonite por vaporização em adultos jovens, com idades entre 18 e 21 anos, que apresentaram sintomas, perfis, estudos de imagem e progressão da doença semelhantes. O tempo médio de internação foi de aproximadamente uma semana, e todos os pacientes tiveram uma extensa investigação, além de um curso recidivante e remitente de sua condição. O reconhecimento precoce e o diagnóstico da pneumonite por vaporização são essenciais no tratamento da epidemia em curso. Extensa investigação desnecessária pode levar ao aumento dos custos de saúde. Nossa série de casos reflete as preocupações do CDC de que os DEFs devem ser evitados e aqueles com quaisquer sintomas pulmonares ou gastrointestinais devem procurar atendimento médico imediatamente⁷⁷.

Em 7 de janeiro de 2020, um total de 2.558 pacientes hospitalizados com casos não fatais e 60 pacientes com casos fatais de e-cigarro, ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) foram relatados aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Em um estudo nacional, comparamos as características de pacientes com casos fatais de EVALI com aquelas de pacientes com casos não fatais para melhorar a capacidade dos médicos de identificar pacientes com risco aumentado de morte devido à doença. Os departamentos de saúde relataram casos de EVALI ao CDC e incluíram, quando disponíveis, dados de abstrações de prontuários médicos e entrevistas com pacientes. As análises incluíram todos os pacientes com casos fatais ou não fatais de EVALI que foram notificados ao CDC em 7 de janeiro de 2020. Também apresentamos três relatos de casos de pacientes que morreram de EVALI para ilustrar as características clínicas comuns entre esses pacientes. A maioria dos pacientes com casos fatais ou não fatais de EVALI eram do sexo masculino (32 de 60 [53%] e 1.666 de 2.498 [67%], respectivamente). A proporção de pacientes com casos fatais ou não fatais foi maior entre aqueles que eram brancos não hispânicos (39 de 49 [80%] e 1104 de 1818 [61%], respectivamente) do que entre

aqueles em outras raças ou grupos étnicos. A proporção de pacientes com casos fatais foi maior entre aqueles com 35 anos de idade ou mais (44 de 60 [73%]) do que entre aqueles com menos de 35 anos, mas a proporção de casos não fatais foi menor entre aqueles com 35 anos de idade ou mais (551 de 2514 [22%]). Entre os pacientes que tinham um histórico médico disponível, uma proporção maior daqueles com casos fatais do que aqueles com casos não fatais tinham um histórico de asma (13 de 57 [23%] vs. 102 de 1297 [8%]), doença cardíaca (26 de 55 [47%] vs. 115 de 1169 [10%]), ou uma condição de saúde mental (32 de 49 [65%] vs. 575 de 1398 [41%]). Um total de 26 de 50 pacientes (52%) com casos fatais apresentavam obesidade. Metade dos pacientes com casos fatais (25 de 54 [46%]) foram vistos em um ambiente ambulatorial antes da hospitalização ou morte. Condições crônicas, incluindo doenças cardíacas e respiratórias e condições de saúde mental, eram comuns entre pacientes hospitalizados com EVALI⁷⁸.

Foram identificadas 41 publicações, apresentando 58 casos respiratórios. O diagnóstico mais comum foi EVALI (n = 15) ou EVALI com um achado adicional (n = 1). O segundo diagnóstico mais comum incluiu pneumonia em organização / bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) / bronquiolite respiratória (n = 12) ou pneumonia lipoide (n = 9). Em 4 casos, a vaporização precipitou um pneumotórax e em 2 agravou asma pré-existente. Outros diagnósticos incluíram pneumonia eosinofílica (n = 4), combinação de pneumonia em organização e lipoide (n = 3), pneumonite de hipersensibilidade (n = 3), hemorragia alveolar difusa (DAH) (n = 1), síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS) (n = 1), uma combinação de SDRA, pneumonia em organização e dano alveolar difuso (DAD) (n = 1), epiglotite (n = 1) e um possível EVALI por motivos de asma (n = 1). A maioria dos pacientes era previamente saudável (38/58). A maioria era do sexo masculino (40/58), com idade mediana de 23 anos e intervalo interquartil (IQR) de 19 a 33 anos. A pessoa mais jovem apresentada nos relatórios tinha 14 anos. e a pessoa mais velha tinha 64 anos. Para a maioria dos casos, não foi especificado se eles eram usuários duplos ou se usaram o e-cigarro para cessação (72%). Enquanto em 40% (23/58) dos casos não foi especificada a substância utilizada, 21 dos casos utilizaram exclusivamente produtos de cannabis, 6 utilizaram cannabis e nicotina em

combinação, 6 utilizaram cannabis e líquido desconhecido e 2 utilizaram exclusivamente nicotina. O sintoma clínico mais comum foi dispneia (48/58), tosse (34/58), sua combinação (dispneia e tosse) (31/58) e febre (23/58). Sessenta por cento dos pacientes (35/58) apresentaram contagem elevada de leucócitos (leucócitos), 7 pacientes apresentaram contagem leucocitária normal, enquanto para 16 pacientes as informações não foram fornecidas. Informações sobre painéis infecciosos estavam disponíveis para 42 casos, todos negativos. Os resultados da tomografia computadorizada estavam disponíveis para a maioria dos casos (52/58), com os achados mais comuns sendo opacidades em vidro fosco (GGO) (20/52) ou GGO com consolidação (6/52). No total, o GGO foi mencionado em 37 casos. Dez casos necessitaram de cânula nasal de alto fluxo (HFNC), 17 intubação / ventilação mecânica e 8 oxigenações por membrana extracorpórea (ECMO). A broncoscopia foi realizada em 43 casos; em 18 casos, a lavagem broncoalveolar (BAL) foi positiva para macrófagos carregados de lipídios (LLMs), incluindo coloração com óleo vermelho em 14 e 4 sem informações sobre coloração com óleo vermelho O. Em 17 casos foi realizada biópsia transbrônquica, 5 dos quais foram diagnosticados com pneumonia em organização. Para mais 3 casos, foi realizada biópsia pulmonar aberta. A maioria foi tratada com administração de corticosteroides (40/58), enquanto 24 casos também receberam antibióticos. A maioria dos pacientes se recuperou e teve alta para casa (n = 48), dois pacientes tiveram alta, mas foram hospitalizados novamente por exacerbação da asma, um saiu contra orientação médica, porém foi re-hospitalizado e 6 apresentaram anormalidades persistentes nos testes de função pulmonar, a longo prazo reabilitação, atendimento psiquiátrico. Além disso, houve uma fatalidade. Além disso, foram identificadas 8 publicações apresentando casos de agregados respiratórios⁷⁹.

Desde sua introdução no mercado dos Estados Unidos em 2007, o uso de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, coloquialmente chamados de e-cigarros ou produtos “vaping”, aumentou substancialmente, principalmente entre crianças do ensino médio e jovens do sexo masculino. Com a legalização da maconha em vários estados dos Estados Unidos e, portanto, mudança coincidente na percepção pública de seu risco, a disponibilidade de múltiplos tetraidrocanabinol (o agente psicoativo da maconha) - e canabidiol (um agente

não psicogênico da maconha) contendo produtos para vaporização também aumentou tremendamente. Desde março de 2019, tem havido uma epidemia contínua de lesão pulmonar aguda secundária ao uso de cigarros eletrônicos, com mais de 2.600 casos e 60 mortes relatadas em todos os Estados Unidos; o termo lesão pulmonar associado a cigarro eletrônico ou vaporização é usado. Lesão pulmonar associada a cigarro eletrônico ou vaporização é definida pela 1) presença de infiltrados pulmonares em exames de imagem; 2) uso de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina nos últimos 90 dias; e 3) ausência de outras causas possíveis, como infecções, causas cardíacas, neoplásicas ou reumatológicas. Uma proporção significativa de pacientes hospitalizados com lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vapores requer admissão na unidade de terapia intensiva, com ventilação mecânica necessária em até um terço dos pacientes. Corticosteroides, cuidados de suporte e evitar ainda mais os produtos de vaporização continuam a ser a base do tratamento. Embora geralmente associados a um prognóstico excelente, pacientes mais velhos e pacientes com doenças cardíacas e pulmonares subjacentes estão em risco de maior mortalidade e morbidade. Este artigo de revisão tem como objetivo descrever a lesão pulmonar associada ao cigarro eletrônico ou vaping, sua patogênese, manifestações clínicas e radiológicas e manejo⁸⁰.

Os sistemas eletrônicos de entrega de nicotina - embora inicialmente desenvolvidos como um meio de entregar nicotina, em comparação com fumar cigarros convencionais, e considerados menos perigosos do que eles - agora são vistos como associados a uma variedade de complicações, incluindo lesões térmicas, efeitos cardiovasculares, efeitos colaterais psicossociais e, mais tarde, complicações pulmonares com risco de vida. Enquanto continua a busca por diferentes agentes que podem ser responsáveis por lesões pulmonares associadas a cigarros eletrônicos ou vapores, o acetato de vitamina E foi identificado como um agente causador potencial⁸¹.

Dado o uso desenfreado de cigarros eletrônicos (ECIGs) entre os jovens, os médicos devem identificar e considerar lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vapor ao avaliar pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica. Todos os esforços devem ser empreendidos por médicos para

relatar casos de lesão pulmonar associada a cigarro eletrônico ou vaporização aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças e outras autoridades estaduais. Além disso, à luz da epidemia contínua de e-cigarro ou lesão pulmonar associada a vapores, os e-cigarros não devem ser recomendados como uma ferramenta para parar de fumar; pelo contrário, os médicos devem aconselhar os pacientes a não os usar e fazer mais esforços em conjunto com os órgãos governamentais locais para aumentar a conscientização sobre as complicações potenciais que esses dispositivos representam. O uso de cigarros eletrônicos contendo THC, principalmente de fontes informais, deve ser fortemente desencorajado. Deve ser enfatizado que a abstinência de todos os produtos de vaporização e e-cigarro continua a ser a melhor maneira de prevenir lesões pulmonares primárias e recorrentes secundárias a esses dispositivos⁸¹.

O principal achado do presente estudo é que os ECIGs impactam a biologia das células epiteliais das vias aéreas com a liberação de mediadores inflamatórios, mas sem redução evidente da defesa antibacteriana do hospedeiro. O efeito tóxico agudo dos ECIGs pareceu ser menor em comparação com a exposição ao cigarro combustível (TCIG). Com base na análise de expressão gênica, os padrões de expressão das células expostas a TCIG eram mais diferentes das células expostas à simulação do que as células expostas a ECIG. A defesa antimicrobiana do hospedeiro é uma função fundamental dos tecidos epiteliais e compreende uma atividade antimicrobiana ativa mediada por moléculas solúveis e a formação de barreiras que separam o interior do exterior⁸¹.

A exposição ao TCIG é conhecida por causar uma violação da defesa epitelial do hospedeiro e prejudicar a função de barreira. No presente estudo, não observamos uma mudança na atividade antimicrobiana ou integridade da barreira após a exposição do epitélio diferenciado das vias aéreas ao vapor de ECIG. Os resultados das células expostas ao TCIG estão de acordo com relatórios anteriores de que a fumaça do TCIG leva a um defeito na defesa do hospedeiro e ao rompimento da barreira epitelial in vivo e in vitro. Mostramos anteriormente que fumar está associado a concentrações reduzidas de beta-defensin-2 (hBD2) nas secreções das vias aéreas de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, e que a exposição de primary human bronchial

epitelial cells (pHBE) diferenciado à fumaça de TCIG volátil leva a uma diminuição da expressão e síntese de hBD2 após a infecção por bactérias e um aumento da inflamação reação. Um estudo mostrou que a expressão de hBD2 está reduzida nas vias aéreas centrais de fumantes e que a expressão de hBD2 se correlaciona positivamente com a função pulmonar na DPOC. A exposição de linhas de células epiteliais com ECIG-vapor causou uma diminuição da defesa antibacteriana do hospedeiro e aumentou a formação de biofilme. Em um estudo clínico, o uso de ECIG foi associado à diminuição da expressão de genes relacionados ao sistema imunológico. A aplicação de fluido ECIG, não de vapor, às células epiteliais primárias resultou em aumento da inflamação e suscetibilidade à infecção viral⁸¹.

A exposição do pulmão à fumaça inalada ou a outros componentes nocivos costuma estar associada à inflamação, que está envolvida na defesa do hospedeiro, na reação sistêmica e no reparo. Há uma grande quantidade de dados de que a exposição de células epiteliais das vias aéreas aos resultados da exposição ao TCIG na liberação de uma mistura complexa de mediadores inflamatórios, embora o composto responsável não tenha sido identificado até agora. No presente estudo, a fumaça de TCIG leva a um aumento da síntese e expressão de mediadores pró-inflamatórios. Em contraste, o tratamento com ECIG induziu uma menor estimulação da síntese de IL-8 ou transcrição de outros marcadores inflamatórios como S100A7 e S100A12. No entanto, as células human lung adenocarcinoma cell line (Calu-3) produziram concentrações significativamente elevadas de IL-8 após o tratamento com ECIG em comparação com human bronchial epithelial cell line (NCI-H292) ou pHBE. Nossos resultados estão parcialmente de acordo com outros estudos publicados até o momento. Foi demonstrado que a exposição de diferentes linhas de células epiteliais brônquicas a ECIG-vapor induziu a liberação de IL-8 (células NCI-H292), aumento da liberação de IL-1 β e redução da proliferação celular (células A549) e função de barreira prejudicada de células BEAS-2B (produtos químicos aromatizantes)⁸¹.

Para obter uma visão detalhada dos genes regulados diferencialmente após a exposição a TCIG e ECIG, analisamos a expressão gênica do epitélio

diferenciado das vias aéreas após a exposição. As alterações do transcriptoma das células expostas ao ECIG foram muito menores em comparação com as das células expostas ao TCIG. A glutathione peroxidase-2 (GPX2) é um exemplo de um gene, cuja expressão é significativamente desregulada na comparação do grupo dos 100 genes mais diferencialmente expressos após a exposição ao ECIG. GPX2 reduz H₂O₂ a H₂O e O₂⁻, oxidando assim a glutathione, que é reduzida pela glutathione reductase, que reduz o NADPH a NADP. A expressão de GPX2 é ligeiramente aumentada pelo ECIG-vapor e significativamente maior após o tratamento TCIG. Em contraste com GPX2, a expressão das proteínas S100 S100A7 e S100A12 foi significativamente regulada positivamente 24 horas após a exposição ao ECIG. As proteínas S100 compreendem uma família de proteínas de ligação ao cálcio envolvidas na inflamação, defesa do hospedeiro e carcinogênese. S100A7 e S100A12 pertencem a um grupo de proteínas associadas ao perigo, que se ligam à superfície celular receptores como RAGE e induzem inflamação. Além disso, S100A12 mostrou induzir a secreção de MUC5AC das células epiteliais das vias aéreas. Entre os genes com a maior variação na expressão gênica e os genes significativamente regulados para cima no grupo TCIG, também encontramos IL1-β, outro mediador pró-inflamatório proeminente. Um estudo recente aplicou a análise de RNA-seq de células epiteliais diferenciadas das vias aéreas e encontrou impacto semelhante do ECIG-vapor: Os efeitos foram detectáveis, mas menos em comparação com o TCIG convencional. Várias vias, como o metabolismo do fosfolípido e do triacilglicerol de ácido graxo, foram significativamente enriquecidas após a exposição ao ECIG. Outro estudo investigou a resposta do micro-RNA (miRNA) e a exposição de células epiteliais diferenciadas das vias aéreas com ECIG-vapor resultou na regulação positiva dos genes do estresse oxidativo. Os ECIGs também modificam o metaboloma das células epiteliais e mostram mudanças significativas que se sobrepõem parcialmente ao efeito do TCIG⁸¹.

Nossos resultados indicam que os ECIGs impactam na biologia epitelial com efeito na inflamação e no metabolismo. Em comparação com a exposição com TCIG, houve menos impacto na defesa do hospedeiro, inflamação e expressão gênica. Outros estudos mostraram que ECIGs induzem defesas antioxidantes e danos oxidativos ao DNA em células epiteliais primárias. Usamos duas linhas

celulares e pHBEs diferentes para explicar a reatividade diferente ao vapor de TCIG e ECIG. Enquanto as células NCI-H292 mantêm suas características mucoepidermóides originais com contagens de cromossomos quase diplóides, as células Calu-3 são células de adenocarcinoma altamente transformadas com contagens de cromossomos hipotriploides. A descoberta de que o vapor de ECIG induziu uma liberação significativa de IL-8 apenas da linha de células tumorais Calu-3 que era comparável às células expostas a TCIG indica que o vapor de ECIGs pode induzir inflamação em certos tumores de pulmão, embora possa não ser pró-inflamatório para células epiteliais brônquicas não transformadas. Podemos especular que esse achado implica que o vapor de ECIG pode ser mais patológico para indivíduos com lesões cancerígenas preexistentes, mas silenciosas, mas ainda temos que investigar isso em um estudo mais detalhado⁸¹.

O presente estudo e outros estudos apresentam limitações. Em primeiro lugar, todos os experimentos in vitro fornecem apenas dados sobre resultados de curto prazo e não permitem fazer previsões sobre os efeitos de longo prazo do uso de ECIG. Portanto, também não é possível tirar conclusões sobre a segurança a longo prazo ou o potencial de redução de danos dos ECIGs. Este estudo se concentra em linhas celulares específicas e células primárias, enquanto outros estudos se concentram em diversos outros sistemas celulares. A disponibilidade de sabores como aditivos para ECIGs e diferentes tipos de dispositivos de vaporização está crescendo e não é regulamentada e não é abordada no presente estudo. Já foi demonstrado que os sabores, especialmente os líquidos que contêm canela, induzem a toxicidade in vitro e in vivo. A variabilidade no sabor e na força da nicotina é uma das características dos ECIGs que certamente atrai muitas pessoas, mas, por outro lado, torna a padronização na pesquisa mais complicada. Além disso, os vários sistemas de exposição vaporizam em diferentes temperaturas. Isso levará a um sabor diferente, mas também a uma decomposição química diferente dos ingredientes. O ponto de ebulição da maioria dos ingredientes encontrados em líquidos aromatizados é abaixo de 300 ° C. Foi demonstrado que a quantidade de formaldeído, acetaldeído e formalina é proporcional à tensão de saída do dispositivo. Os dispositivos oferecidos atualmente variam de 1 a 75W (Joytech eGo AIO ECO

6–8 W, iStick Pico Melo 4 D22 1–75 W), produzindo temperaturas de até mais de 300 ° C⁸¹.

O objetivo do presente estudo foi comparar o impacto do ECIG-vapor e TCIG na biologia das células epiteliais das vias aéreas. Comparar dois agentes fisicamente diferentes e tentar normalizar não é simples. Os ECIGs produzem uma névoa fina, contendo os ingredientes vaporizados do fluido ECIG e vestígios de emissões do elemento de aquecimento. A fumaça TCIG, em contraste, é uma mistura de ingredientes degradados pela combustão do tabaco contendo pequenas partículas, gás e pequenas quantidades de umidade. A nicotina é um dos poucos ingredientes comuns ao fumo de TCIG e ao vapor de ECIG que é absorvido, e o que é ainda mais importante, com toxicidade conhecida e propriedades viciantes. A normalização do consumo de nicotina, portanto, parece razoável, uma vez que o usuário precisará de certas quantidades de nicotina, o que tornará a absorção geral entre TCIG e ECIG comparável. Apenas alguns estudos comparam diretamente TCIG e ECIG em células epiteliais das vias aéreas. Uma das publicações que reflete de perto nossos procedimentos de configuração e normalização usou várias diluições de ECIG e TCIG e determinou a concentração de nicotina após a exposição nas câmaras. Seus dados mostram um padrão de expressão gênica significativamente diferente entre as amostras expostas a ECIG e TCIG ao comparar as condições com concentração de nicotina semelhante. Além disso, eles também mostraram uma regulação positiva de muitos genes após a exposição ao TCIG, que eram semelhantes aos nossos experimentos (ou seja, IL1A, IL1B, GPX2, CYP1A1, CYP1B1, S100A12)⁸¹.

Embora uma configuração ligeiramente diferente tenha sido usada, outra publicação mostrou que, em comparação com TCIGs, o vapor de ECIGs induziu apenas pequenas alterações na expressão gênica, embora seu protocolo de fumar usado com ECIGs fosse mais intenso do que a exposição correspondente a TCIGs. Em seu protocolo de exposição a TCIG de 6 x 8 min, genes semelhantes foram regulados positivamente como em nosso protocolo (ou seja, IL1A, IL1B, GPX2, CYP1A1, CYP1B1, S100A12). Embora diferentes protocolos para exposição ao ECIG e células diferentes tenham sido usados, ambos os

estudos concordam com nossos achados, que a exposição ao TCIG induz um perfil transcriptômico, que é diferente das células expostas ao ECIG e que a maioria dos genes diferencialmente expressos podem ser encontrados no TCIG-amostras expostas. Em conclusão, ECIG-vapor tem um efeito agudo na biologia dos AECs. ECIGs não tiveram efeitos significativos na secreção de quimiocinas ou peptídeos antimicrobianos após estimulação bacteriana, mas induziram a expressão de S100A7 e S100A12. Embora os efeitos dos ECIGs nas células epiteliais pareçam ser menos tóxicos em comparação com os TCIGs, os resultados *in vitro* não permitem tirar conclusões sobre a segurança a longo prazo⁸¹.

A tendência de uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes está sempre aumentando. Aqui, mostramos a ecologia microbiana oral disbiótica em usuários de cigarros eletrônicos influenciando o ambiente imunológico do hospedeiro local em comparação com controles não fumantes e fumantes de cigarros. Usando o sequenciamento de alto rendimento 16S rRNA, avaliamos 119 participantes humanos, 40 em cada uma das três coortes, e encontramos diversidade beta significativamente alterada em usuários de cigarros eletrônicos ($p = 0,006$) quando comparados com nunca fumantes ou fumantes de cigarro. A abundância de *Porphyromonas* e *Veillonella* ($p = 0,008$) foi maior entre os vapers. Interleucina (IL) -6 e IL-1b foram altamente elevados em usuários de cigarros eletrônicos quando comparados com não usuários. Aerossóis de cigarros eletrônicos expostos a células epiteliais foram mais suscetíveis à infecção. O modelo de infecção *in vitro* de Leuk-1 pré-maligno e linhagens de células malignas expostas ao aerossol de cigarro eletrônico e desafiadas por *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* resultou em resposta inflamatória elevada. Nossas descobertas pela primeira vez demonstram que os usuários de cigarros eletrônicos são mais propensos a infecções⁸².

Um total de 60 indivíduos foram incluídos, 40 do estudo SURVAPES 1 e 20 do estudo SUR-VAPES 2. A análise de cluster aplicada a todo o conjunto de dados para se concentrar nas respostas a cigarro eletrônico (EVC) vs. cigarro combustível (TCC) resultou em 3 clusters principais, rotulados para fins pragmáticos como Cluster 1 (22 [36,7%]), Cluster 2 (28 [46,7%]) e Cluster 3 (10

[16,7%]). Os três grupos não foram significativamente diferentes para a maioria das características, incluindo idade, sexo ou tabagismo (todos $p > 0,05$). Como esperado, as variáveis utilizadas para análise de cluster foram significativamente diferentes (todas $p < 0,05$), exceto para prostaglandina – PGF ($p = 0,147$ após EVC, $p = 0,540$ após TCC). Os indivíduos no Cluster 1 exibiram respostas menos desfavoráveis à EVC para peptídeo NOX do que aqueles nos Clusters 2 e 3 (respectivamente $4,55 \pm 7,31$ pg / mL, $14,89 \pm 8,55$ pg / mL e $16,00 \pm 10,21$ pg / mL, $p < 0,001$) e o mesmo aplicado a dilatação mediada por fluxo – FMD ($0,91 \pm 2,44$, $- 1,88 \pm 3,74$, e $- 6,88 \pm 4,06$, $p < 0,001$), enquanto suas respostas ao TCC foram em grande parte como as dos outros grupos (NOX $15,50 \pm 11,31$ pg / mL, $12,29 \pm 15,96$ pg / mL e $23,50 \pm 19,60$ pg / mL, $p = 0,308$; FMD - $2,79 \pm 2,90$, $- 3,50 \pm 3,62$ e $- 4,67 \pm 4,23$, $p = 0,379$)⁸³.

Por outro lado, o Cluster 3 exibiu a pior mudança em NOX após TCC, e menores efeitos adversos de EVC na biodisponibilidade de NO ($- 13,40 \pm 11,11$ $\mu\text{mol} / \text{L}$, $- 8,82 \pm 10,58$ $\mu\text{mol} / \text{L}$, e $0,14 \pm 14,77$ $\mu\text{mol} / \text{L}$, $p = 0,012$) e VitE ($- 1,95 \pm 1,01$ $\mu\text{mol} / \text{mmol}$, $- 1,30 \pm 1,85$ $\mu\text{mol} / \text{mmol}$ e $0,51 \pm 1,41$ $\mu\text{mol} / \text{mmol}$, $p < 0,001$). A análise de cluster aplicada aos ensaios SUR-VAPES 2 a fim de focar nas respostas diferenciais a HNBC vs EVC vs TCC revelou 2 grupos significativos, que rotulamos operacionalmente de Cluster 4 (12 [60,0%]) e Cluster 5 (8 [40,0%]), que não diferiu para a maioria das características, incluindo idade, sexo, tempo desde o início do tabagismo e cotinina (todos $p > 0,05$). Como esperado, as variáveis utilizadas para análise de cluster foram significativamente diferentes (todos $p < 0,05$), exceto para P-selectina ($p = 0,571$ após HNBC, $p = 0,804$ após EVC, $p = 0,538$ após TCC) e FMD ($p = 0,663$ após heat not burn – HNBC, $p = 0,761$ após EVC e $p = 0,598$ após TCC). Os indivíduos do Cluster 4 mostraram piores respostas a HNBC para NOX em comparação com os indivíduos do Cluster 5 (respectivamente $11,67 \pm 7,17$ pg / mL e $0,25 \pm 10,25$ pg / mL, $p = 0,009$) e biodisponibilidade de NO ($- 10,68 \pm 16,70$ $\mu\text{mol} / \text{L}$ e $4,61 \pm 12,09$ $\mu\text{mol} / \text{L}$, $p = 0,039$), mas os mais favoráveis para PGF ($27,25 \pm 34,64$ pmol / L e $81,00 \pm 27,49$ pmol / L, $p = 0,002$), VitE ($0,68 \pm 1,71$ $\mu\text{mol} / \text{mmol}$ e $- 1,79 \pm 1,30$ $\mu\text{mol} / \text{mmol}$, $p = 0,003$) e CD40L ($- 0,29 \pm 1,67$ ng / mL e $3,38 \pm 0,95$ ng / mL, $p < 0,001$). Por outro lado, o último grupo teve mais efeitos prejudiciais devido à EVC para PGF ($64,83 \pm 25,08$ pmol / L e $102,13 \pm 32,09$ pmol / L, $p = 0,009$).

Notavelmente, diferenças significativas adicionais foram encontradas entre esses 2 grupos para atividade de decomposição de H₂O₂ (HBA), satisfação e prazer, sugerindo que as respostas biológicas podem se correlacionar com as subjetivas. Análises de sensibilidade extensas abrangendo bootstrapping, agrupamento de k-médias e testes não paramétricos confirmaram amplamente a análise principal proveniente de agrupamento hierárquico e testes paramétricos⁸³.

O estudo SUR-VAPES cluster sugere que as respostas individuais aos produtos modificadores de risco (MRP) diferem substancialmente e, portanto, os fumantes que pretendem usar EVC ou HNBC como uma estratégia de redução de risco devem considerar tentar MRP diferentes com o objetivo de encontrar aquele que tem menos impacto prejudicial para cada pessoa⁸³.

Os cigarros eletrônicos, muitas vezes apontados como uma alternativa mais segura aos cigarros tradicionais, provaram ter consequências deletérias inesperadas para a saúde. A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI), caracterizada principalmente por lesão pulmonar aguda que consiste em padrões histopatológicos e de imagem de pneumonia em organização, dano alveolar difuso ou ambos, surgiu como uma complicação grave e às vezes fatal da vaporização. Apesar das investigações em andamento por funcionários locais, estaduais e federais de saúde pública, a (s) causa (s) e o (s) mecanismo (s) exato (s) do EVALI permanecem obscuros. O que se sabe atualmente é que a maioria dos pacientes são adultos jovens e adolescentes do sexo masculino e mais de 80% relatam tetrahydrocannabinol (THC) ou compostos contendo canabidiol. Dadas as combinações quase infinitas de dispositivos, compostos desconhecidos ou vagamente regulados em líquidos em vaporização e alterações nos sistemas de distribuição, localizar a (s) causa (s) exata (s) de EVALI tem sido um desafio⁸⁴.

Além desses potenciais efeitos agudos da vaporização, os efeitos de longo prazo para a saúde também são uma preocupação. Dependência de nicotina e THC, doença cardiovascular e lesão pulmonar crônica são sequelas potenciais do uso de cigarro eletrônico e são de particular preocupação na população

predominantemente mais jovem que se dedica à prática de vaporização. Estudos com acompanhamento de longo prazo serão necessários para avaliar essas condições e outras, incluindo doenças malignas, que podem exigir exposição a vapor de longo prazo para se desenvolver. Os radiologistas devem estar cientes das manifestações clínicas e achados de imagem da lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vapores (EVALI) e devem considerá-los ao interpretar e relatar estudos de imagem de pacientes que apresentam doenças respiratórias agudas ou desconforto. Embora os achados de imagem do EVALI se sobreponham a outras causas para padrões semelhantes de lesão pulmonar aguda, no contexto clínico correto, os radiologistas podem sugerir fortemente o EVALI como uma consideração. Portanto, quando são encontrados achados de imagem suspeitos de EVALI, a comunicação direta com os médicos responsáveis pelo tratamento é recomendada para garantir que EVALI seja considerado um diagnóstico potencial; isso ajudará a garantir um diagnóstico rápido e a instituição imediata da terapia apropriada⁸⁴.

Desde agosto de 2019, o CDC, a Food and Drug Administration (FDA), os departamentos de saúde estaduais e locais e as partes interessadas clínicas e de saúde pública têm investigado um surto nacional de e-cigarro, ou vaporização, lesão pulmonar associada ao uso de produto (EVALI). Este relatório atualiza as características demográficas dos pacientes, o uso de substâncias autorreferido e as datas de hospitalização para pacientes EVALI relatados ao CDC por estados, bem como a distribuição de visitas ao departamento de emergência (ED) relacionadas ao cigarro eletrônico, ou vaporização, de produtos analisados por meio do Programa Nacional de Vigilância Sindrômica (NSSP). Em 14 de janeiro de 2020, um total de 2.668 casos EVALI hospitalizados foram relatados ao CDC. A idade média dos pacientes era de 24 anos e 66% eram do sexo masculino. No geral, 82% dos pacientes EVALI relataram o uso de qualquer cigarro eletrônico contendo tetrahydrocannabinol (THC) ou produto de vaporização (incluindo 33% com uso exclusivo de produto contendo THC) e 57% dos pacientes EVALI relataram o uso de qualquer produto contendo nicotina (incluindo 14% com uso exclusivo de produtos contendo nicotina). A vigilância sindrômica indica que as visitas ao pronto-socorro relacionadas a produtos de cigarro eletrônico, ou vaporização,

continuam diminuindo após um aumento acentuado em agosto de 2019 e pico em setembro de 2019. Os médicos e profissionais de saúde pública devem permanecer vigilantes para novos casos de EVALI. O CDC recomenda que as pessoas não usem produtos de cigarro eletrônico ou vaporizador contendo THC, especialmente aqueles adquiridos de fontes informais como amigos, familiares ou revendedores presenciais ou online. O acetato de vitamina E está fortemente relacionado ao surto EVALI e não deve ser adicionado a nenhum cigarro eletrônico ou vaporizador. No entanto, as evidências não são suficientes para descartar a contribuição de outros produtos químicos preocupantes, incluindo produtos químicos em produtos contendo THC ou não, em alguns casos de EVALI relatados⁸⁵.

Os estados e jurisdições relatam voluntariamente dados sobre pacientes EVALI confirmados e prováveis hospitalizados ou falecidos ao CDC semanalmente, usando definições de caso estabelecidas e ferramentas de coleta de dados. Substâncias autorreferidas usadas em produtos de cigarro eletrônico, ou vaporização, foram avaliadas entre os pacientes EVALI, incluindo a porcentagem de relatos de qualquer uso de produto contendo THC exclusivo, uso de qualquer produto contendo nicotina ou exclusivo e uso de THC e nicotina -contendo produtos. Para avaliar as tendências em possíveis visitas ao pronto-socorro relacionadas ao EVALI, o CDC e os departamentos de saúde desenvolveram uma consulta para avaliar a exposição a produtos de cigarro eletrônico, ou vaporização, como motivo para uma visita ao pronto-socorro. Em 14 de janeiro de 2020, todos os 50 estados, o Distrito de Columbia, as Ilhas Virgens dos EUA e Porto Rico relataram 2.668 pacientes EVALI hospitalizados. No geral, 66% dos pacientes eram do sexo masculino. A mediana da idade dos pacientes foi de 24 anos (variação = 13–85 anos), e 76% tinham <35 anos. A maioria dos pacientes EVALI eram brancos não hispânicos (73%) e 15% eram hispânicos. Entre 2.022 pacientes hospitalizados com informações sobre as substâncias utilizadas, 1.650 (82%) relataram usar algum produto contendo THC e 1.162 (57%) relataram usar qualquer produto contendo nicotina; 669 (33%) relataram o uso exclusivo de produtos contendo THC e 274 (14%) relataram o uso exclusivo de produtos contendo nicotina. O número semanal de internações hospitalares para EVALI relatado ao CDC atingiu o pico de 215 durante a semana de 15 de

setembro de 2019. Desde então, o número de casos relatados a cada semana continuou a diminuir continuamente. Os dados NSSP mostram que o número de possíveis visitas de ED relacionadas a EVALI aumentou acentuadamente durante o período de 11 de agosto a 8 de setembro de 2019, por uma média de 26 visitas por milhão a cada semana (intervalo de confiança de 95% [IC] = 18-33). A taxa de visitas semanais atingiu o pico de 116 por milhão durante a semana de 8 de setembro de 2019, depois diminuiu em uma média de aproximadamente quatro por milhão de visitas semanais (IC de 95% = 4-5) para 35 por milhão durante a semana de 5 de janeiro, 2020. Isso permanece mais alto do que a taxa de 23 por milhão de visitas de ED durante a semana de 18 de agosto de 2019⁸⁵.

Os efeitos da exposição ao vapor (EV) do cigarro eletrônico (e-cigarro) na fisiologia da microflora respiratória não estão totalmente definidos. Analisamos os efeitos da exposição ao vapor de formulações E-líquidos contendo e sem nicotina sobre a virulência e o transcriptoma de *Streptococcus pneumoniae* cepa TIGR4, um patógeno que coloniza assintomático a mucosa nasofaríngea humana. O TIGR4 foi pré-exposto por 2 h ao extrato EV contendo nicotina (EVENIC), extrato EV sem nicotina (EVNIC), extrato da fumaça do cigarro (CSE) ou caldo de soja tríplica rica em nutrientes (TS) (controle). As diferenças entre as cepas de tratamento e controle foram exploradas usando sequenciamento de transcriptoma (sequenciamento de RNA [RNA-Seq]), ensaios de virulência in vitro e um modelo de camundongo in vivo de pneumonia aguda. A análise dos perfis RNA-Seq revelou mudanças modestas na expressão de 14 genes envolvidos no transporte de açúcar e metabolismo em EVENIC-pré-exposto TIGR4 em comparação com o controle, enquanto EVENIC ou exposição CSE alterou a expressão de 264 e 982 genes, respectivamente, a maioria dos quais estavam envolvidos no metabolismo e na resposta ao estresse. A infecção em um modelo de camundongo de pneumonia aguda com TIGR4 de controle ou com TIGR4 pré-exposto a EVENIC, EVENIC ou extrato de cigarro (CSE) não mostrou diferenças significativas nos parâmetros da doença, como carga de órgãos bacterianos e resposta de citocinas respiratórias. Curiosamente, TIGR4 exposto a CSE ou EVENIC (mas não EVENIC) exibiu indução moderada de formação de biofilme. No entanto, nenhum dos grupos de tratamento mostrou

alterações significativas na hidrofobicidade pneumocócica ou na adesão das células epiteliais. Em resumo, nosso estudo relata que a exposição a EV altera significativamente o transcriptoma de *S. pneumoniae* de uma forma dependente de nicotina, sem afetar a virulência pneumocócica⁸⁶.

Com a crescente popularidade dos cigarros eletrônicos entre adultos e crianças fumantes e não fumantes e os relatórios recentes de doenças pulmonares e mortes relacionadas à fumaça, uma análise mais aprofundada dos efeitos adversos à saúde da exposição ao vapor de cigarro eletrônico (EV) é necessária. Uma vez que bactérias patogênicas, como *Streptococcus pneumoniae*, podem colonizar a nasofaringe humana como comensais, elas podem ser afetadas pela exposição a produtos químicos bioativos em EV. Portanto, neste estudo examinamos os efeitos da exposição EV na fisiologia da cepa TIGR4 de *S. pneumoniae*. Para diferenciar entre os efeitos da nicotina e dos componentes não nicotínicos, comparamos especificamente os perfis de RNA-Seq e a virulência de TIGR4 exposto ao vapor de formulações E-líquidos contendo nicotina e sem nicotina. Observamos que o EV contendo nicotina aumentou os biofilmes TIGR4 e alterou a expressão dos genes TIGR4 predominantemente envolvidos no metabolismo e na resposta ao estresse. No entanto, nem o EV contendo nicotina nem o EV livre de nicotina afetaram a virulência de TIGR4 em um modelo de camundongo⁸⁶.

Em 10 de dezembro de 2019, um total de 2.409 casos EVALI requerendo hospitalização foram relatados ao CDC, assim como 52 mortes. Entre os 1.139 pacientes EVALI que receberam alta em ou antes de 31 de outubro de 2019, 31 (2,7%) foram reinternados após a alta sem relato subsequente de óbito. Outras sete mortes (13,5% das mortes EVALI) ocorreram após a alta hospitalar. O grupo de comparação incluiu 768 pacientes EVALI que preencheram os critérios de inclusão. As distribuições de idade diferiram entre os pacientes EVALI que foram reinternados, que morreram após a alta e que não foram reinternados nem morreram. As idades médias dos pacientes que morreram, foram reinternados e que não morreram nem foram reinternados foi de 54, 27 e 23 anos, respectivamente. Entre os óbitos após a alta, cinco (71,4%) ocorreram no sexo feminino, embora o sexo feminino tenha sido responsável por 33,6% dos casos

de comparação. Os pacientes EVALI que foram reinternados ou morreram após a alta hospitalar apresentavam mais condições médicas crônicas. Por exemplo, 70,6% e 17,6% dos pacientes que foram reinternados tinham pelo menos uma ou pelo menos duas doenças crônicas, respectivamente, e 83,3% e 50,0% dos que morreram tinham pelo menos uma ou pelo menos duas doenças crônicas, respectivamente, comparados com 25,6% e 3,8%, respectivamente, dos que não foram reinternados e nem morreram ($p < 0,05$)⁸⁷.

Nem os sintomas relatados na procura inicial de atendimento médico, nem o local desse atendimento inicial foram associados à reinternação ou óbito após a alta. Todos os pacientes que morreram após a alta hospitalar haviam sido admitidos em uma unidade de terapia intensiva durante sua internação anterior ($p = 0,006$), em comparação com 41,9% do grupo de comparação e 47,4% dos pacientes sobreviventes reinternados. A insuficiência respiratória com necessidade de intubação e ventilação mecânica durante a hospitalização inicial foi mais comum entre os pacientes que morreram (100%) do que entre os pacientes que não foram reinternados nem morreram (15,6%) ($p = 0,03$). Não foi observada diferença significativa entre os três grupos com relação ao recebimento de corticoterapia ou antibioticoterapia durante a hospitalização inicial. A duração da hospitalização inicial não diferiu entre os três grupos. Entre os pacientes reinternados, uma mediana de 4 dias (IQR = 2–20) passou entre a alta da primeira hospitalização e a reinternação. Entre os pacientes que morreram após a alta, uma mediana de 3 dias (IQR = 2–13) passou entre a alta hospitalar e o óbito⁸⁷.

O uso global de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS) tem aumentado na última década. ENDS são produtos de tabaco não combustíveis que aquecem e aerossolizam um líquido contendo umectantes, com aromatizantes adicionados e freqüentemente nicotina. Embora os ENDS sejam promovidos como uma alternativa menos prejudicial ao fumo, as evidências atuais associam seu uso a uma ampla gama de efeitos deletérios à saúde, incluindo danos pulmonares agudos e crônicos. ENDS pode provocar uma resposta inflamatória e prejudicar a resposta imune inata nos pulmões. A exposição aos aromatizantes ENDS resulta na ativação anormal das células

epiteliais pulmonares e b-defensinas, disfunção da atividade fagocítica do macrófago, aumento dos níveis de mucina (MUC5AC) e ativação anormal da resposta neutrofílica (NETose). Os aromatizantes de mentol ENDS perturbam a imunidade inata e podem estar associados a alergias e asma por meio da ativação do potencial receptor transitório da anquirina 1 (TRAP1). Estudos recentes expandiram nossa compreensão do relacionamento entre a homeostase da imunidade inata pulmonar e o efeito imunomodulador da interação hospedeiro-microbiota. Alterações da microbiota respiratória normal têm sido associadas à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, atopia e complicações da fibrose cística que estão fortemente associadas ao tabagismo e potencialmente ao uso de ENDS. Pouco se sabe sobre os efeitos de curto e longo prazo do ENDS na microbiota respiratória, seu impacto na resposta imune inata e sua ligação com a saúde e as doenças pulmonares. Aqui, revisamos a interação entre o sistema imunológico inato e a microbiota respiratória na patogênese da disfunção pulmonar induzida por ENDS e identificamos futuras áreas de pesquisa⁸⁸.

A pneumonia eosinofílica aguda (AEP) é caracterizada por uma doença respiratória de início agudo com infiltrados torácicos bilaterais e evidência de eosinofilia pulmonar. O tabagismo é o principal fator de risco, mas drogas e outras exposições inalatórias também foram relatadas. Aqui, a associação entre AEP e dispositivos para fumar diferentes de cigarros é revisada. Além disso, doenças pulmonares eosinofílicas também foram pesquisadas usando o mesmo banco de dados. Todos os casos de AEP foram identificados usando os critérios modificados em associação com o uso de maconha, narguilé, e-cigarros ou cigarros que não queimam. Foram excluídos os casos associados ao uso de drogas ilícitas. Doze casos foram incluídos com uma idade mediana de 20 (15–60). 75% dos pacientes estudados eram do sexo masculino. As exposições incluíram fumo de maconha (n = 5), uso de narguilé (n = 2), uso de cigarro para aquecimento e não queima (n = 2), uso de cigarro eletrônico (n = 2) e uso de canabinoide sintético (n = 1). Uma mudança recente nos hábitos de fumar foi relatada em 50% dos pacientes. Os sintomas apresentados foram dispneia (91,6%), tosse (66,6%), febre (66,6%) e dor torácica (25%). 90% dos pacientes tinham leucocitose na apresentação, mas apenas 16,6% tinham eosinofilia

periférica. A porcentagem média de eosinófilos no lavado broncoalveolar foi de 67,5% (0 a 78). Dois pacientes tiveram uma biópsia pulmonar realizada. Envolvimento bilateral na imagem do tórax foi relatado em todos os pacientes. Cinco pacientes (41,6%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva e dez pacientes (83,3%) foram tratados em unidade de terapia intensiva. Todos os pacientes responderam à terapia com corticosteroides, sem relatos de recidivas. Pneumonia eosinofílica aguda é relatada com tabagismo que não inclui o tabagismo tradicional, como narguilé, cigarros eletrônicos, cigarros que não queimam e maconha, e pode ter apresentação e curso clínico semelhantes⁸⁹.

O objetivo deste relato é descrever os achados da biópsia pulmonar em doenças pulmonares associadas a vaping. Biópsias pulmonares de oito pacientes com doença pulmonar associada a vaping foram revisadas. As biópsias foram de oito homens (com idades entre 19-61 anos) com sintomas respiratórios após o uso de cigarro eletrônico (vaporização). A investigação para infecção foi negativa em todos os casos e não havia evidências para outras etiologias. A imagem mostrou opacidades em vidro fosco bilaterais difusas em todos os pacientes. A maioria se recuperou com corticoterapia, enquanto um morreu. As biópsias pulmonares (sete transbrônquicas, uma cirúrgica) mostraram lesão pulmonar aguda, incluindo pneumonia em organização e / ou dano alveolar difuso. As características comuns foram tampões de fibroblasto, membranas hialinas, exsudatos fibrinosos, hiperplasia de pneumócitos tipo 2 e organização intersticial. Alguns casos apresentavam infiltrado inflamatório crônico intersticial esparsos. Embora macrófagos estivessem presentes nos espaços aéreos em todos os casos, essa característica não era proeminente e os achados típicos de pneumonia lipóide exógena estavam ausentes. A histopatologia da doença pulmonar aguda relacionada ao uso de cigarro eletrônico (vaping) é caracterizada por padrões de lesão pulmonar aguda, apoiando a alegação de que a vaping pode causar danos pulmonares graves⁹⁰.

O tabagismo é o preditor número um para o desenvolvimento da doença periodontal. Conseqüentemente, o uso de cigarro eletrônico (ECIG) levou a investigações sobre os riscos relacionados à saúde induzidos por aerossol gerado por ECIG em bactérias comensais orais em comparação com a fumaça

do cigarro. Uma vez que o E-líquido contém menos constituintes do que a fumaça, formulamos a hipótese de que o meio de crescimento contendo E-líquido ou aerossol tem menos impacto sobre os estreptococos comensais orais do que a fumaça do cigarro. Curvas de crescimento de oito horas foram geradas para três cepas de estreptococos após a exposição do meio de crescimento à nicotina sozinha (0,05, 0,1, 0,2 mg / mL), nicotina líquida E (2,3, 4,7, 7,0 L / mL), nicotina aerossol gerada por ECIG (25, 50, 75 baforadas) ou fumaça de cigarro (2, 5, 10, 25, 50, 75 baforadas). Nicotina e E-líquido foram adicionados ao meio em concentrações equivalentes a quantidades vaporizadas de 25, 50 ou 75 baforadas. As leituras de absorvância foram feitas em 0, 2, 4, 6 e 8 h de crescimento bacteriano. Tanto o E-líquido quanto o aerossol (nicotina) tiveram pouco ou nenhum efeito no crescimento de estreptococos em oito horas. Em contraste, cinco baforadas de fumaça inibiram o crescimento de estreptococos. O meio de crescimento tratado com fumaça, mas não o E-líquido ou aerossol gerado por ECIG, inibe o crescimento de estreptococos comensais orais. Uma possível implicação é que o aerossol pode induzir menos periodontite do que a fumaça⁹¹.

Desde junho de 2019, mais de 1000 novos casos de e-cigarro, ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) foram relatados nos EUA. Os pacientes apresentavam dispneia, tosse e estavam hipoxêmicos com opacidades do espaço aéreo bilaterais nas imagens do tórax. A maioria dos pacientes necessitou de tratamento na unidade de terapia intensiva e terapia com esteroides. Todos os pacientes se recuperaram com a cessação da vaporização, cuidados de suporte e terapia com esteroides e permaneceram sem sintomas no acompanhamento. O uso de cigarros eletrônicos continua a aumentar rapidamente nos EUA, principalmente entre os jovens. Os casos foram definidos como pacientes admitidos no University of Rochester Medical Center (Rochester, NY, EUA) que usaram cigarros eletrônicos ou outro dispositivo de vaporização nos 30 dias anteriores à apresentação e que apresentaram opacificação do espaço aéreo bilateral na imagem do tórax (TC ou x-raio). Os detalhes do caso foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos e entrevistas com pacientes nos últimos 3 meses, incluindo sintomatologia, dados de exames físicos, estudos de imagem, dados laboratoriais, histórico de

vaporização e subsequentes dados de acompanhamento ambulatorial. Em colaboração com o Departamento de Saúde do Estado de Nova York, nosso hospital desenvolveu um novo algoritmo de prática clínica baseado no feedback de médicos em todo o estado, juntamente com informações de especialistas em saúde ambiental, toxicologia médica, doenças infecciosas, epidemiologia e prevenção de doenças crônicas⁹².

Relatamos 12 casos tratados por suspeita de EVALI em nosso centro médico entre 6 de junho de 2019 e 15 de setembro de 2019. Dez (83%) pacientes apresentaram dispneia, febre e vômitos e nove (75%) tosse. 11 (92%) pacientes relataram o uso de cartuchos de cigarro eletrônico contendo óleo de tetraidrocanabinol. Embora oito (67%) pacientes tenham requerido internação na unidade de terapia intensiva por insuficiência respiratória hipoxêmica, nenhum óbito ocorreu. A mediana da duração da hospitalização foi de 7 dias (IQR 7–8). Todos os pacientes que completaram o acompanhamento (6 [50%]) tiveram resolução dos achados anteriores de TC de tórax e espirometria normal. O algoritmo clínico concentra-se nos principais sinais e sintomas de EVALI e na importância de excluir infecções e outras condições cardiopulmonares antes de fazer um diagnóstico presuntivo de EVALI⁹².

Os pacientes com suspeita de EVALI em nossa coorte apresentavam hipoxemia com risco de vida, com 67% necessitando de tratamento na unidade de terapia intensiva. Apesar da gravidade da apresentação, como relatos anteriores de pacientes com EVALI, a maioria dos pacientes melhorou em 1–2 semanas da apresentação inicial após a cessação da vaporização e administração de corticosteroides sistêmicos quando necessário. Quase todos (92%) pacientes com suspeita de EVALI relataram vaporizar um produto de THC, tornando o THC contendo E-líquidos ou óleos o foco principal nas investigações em andamento em todo o país sobre a causa de EVALI. Pesquisas adicionais são necessárias para compreender as toxinas potenciais, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e a identificação de indivíduos suscetíveis com maior risco de hospitalização devido a EVALI. Até onde sabemos, apresentamos o primeiro algoritmo de prática clínica para a avaliação e gestão de EVALI, que será útil

tanto para o tratamento agudo como para relatórios precisos desta doença respiratória potencialmente fatal⁹².

Um surto contínuo de lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaping (também conhecido como E-VALI ou VALI) começou em março de 2019, nos EUA. A causa, diagnóstico, tratamento e curso desta doença permanecem desconhecidos. Neste estudo de coorte multicêntrico, prospectivo e observacional, coletamos dados de todos os pacientes com lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaping vistos na Intermountain Healthcare, um sistema de saúde integrado com sede em Utah, EUA, entre 27 de junho e 4 de outubro de 2019. O atendimento telecrítico, com sede em Salt Lake City, UT, EUA, foi usado como o repositório central para validação de caso, relatórios públicos e disseminação de conhecimento em todo o sistema, que incluiu um diagnóstico proposto e uma diretriz de tratamento para lesão pulmonar associada a e- cigarros ou vapor. Extraímos dados sobre a apresentação do paciente, tratamento e acompanhamento de curto prazo (2 semanas após a alta) de revisão de prontuários e entrevistas com pacientes realizadas pelo Departamento de Saúde de Utah (Salt Lake City, UT, EUA). Resultados: 60 pacientes apresentaram lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vapores em 13 hospitais ou ambulatorios do sistema integrado de saúde. 33 (55%) de 60 foram admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI). 53 (88%) de 60 pacientes apresentaram sintomas constitucionais, 59 (98%) sintomas respiratórios e 54 (90%) sintomas gastrointestinais. 54 (90%) de 60 receberam antibióticos e 57 (95%) esteroides. Seis (10%) dos 60 pacientes foram readmitidos em uma UTI ou hospital dentro de 2 semanas, três (50%) dos quais tiveram recaída com o uso de vapores ou cigarros eletrônicos. Dos 26 pacientes que foram acompanhados em 2 semanas, apesar da melhora clínica e radiográfica em todos, muitos apresentavam anormalidades residuais nas radiografias de tórax (dez [67%] de 15) e testes de função pulmonar (seis [67%] de nove). Dois pacientes morreram e a lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaporização foi considerada um fator contribuinte, mas não a causa da morte, para ambos. Lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaping é uma doença emergente associada a problemas pulmonares graves, sintomas constitucionais e gastrointestinais. O aumento da conscientização

levou à identificação de um amplo espectro de gravidade da doença em pacientes que foram tratados com antibióticos e esteróides. Apesar da melhora, no seguimento de curto prazo, muitos pacientes apresentavam anormalidades residuais. Lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaporização permanece um diagnóstico clínico com sintomas que se sobrepõem a doenças infecciosas e outras doenças pulmonares. Manter um alto índice de suspeita para esta doença é importante à medida que o trabalho continua na compreensão da causa ou causas, terapia ideal e resultados em longo prazo desses pacientes⁹³.

Os cigarros eletrônicos são retratados como mais seguros em relação ao tabaco convencional. No entanto, evidências crescentes sugerem que os cigarros eletrônicos podem afetar adversamente as defesas do hospedeiro. No entanto, os mecanismos precisos pelos quais o vapor do cigarro E altera a função da célula imune inata não foram totalmente elucidados. Determinamos os efeitos da exposição ao cigarro eletrônico na função e nas respostas ao desafio infeccioso da célula imune inata mais abundante, o neutrófilo, usando neutrófilos humanos isolados e um modelo de camundongo de infecção por gram-negativos. Nossos resultados revelaram que os neutrófilos humanos expostos ao vapor do cigarro E tiveram reduções de 4,2 vezes na quimiotaxia em direção ao componente de célula bacteriana f-Met-Leu-Phe ($P < 0,001$). A polarização da F-actina e a fluidez da membrana também foram adversamente afetadas pela exposição ao vapor do cigarro eletrônico. Os neutrófilos humanos expostos ao cigarro eletrônico exibiram uma redução de 48% na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS; $P < 0,001$). Dado o papel central das ROS na produção de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET), a produção de NET foi quantificada e a exposição ao vapor do cigarro E reduziu a NETose em 3,5 vezes ($P < 0,01$); formulações com e sem nicotina contendo propilenoglicol exibindo efeitos supressivos significativos. Além disso, a exposição ao vapor do cigarro E reduziu a taxa de fagocitose de biopartículas bacterianas em 47% ($P < 0,05$). Em nosso modelo fisiológico de camundongo de exposição crônica ao cigarro eletrônico e sepse, a inalação do vapor do cigarro eletrônico levou à redução da migração de neutrófilos em espaços infectados e a uma carga maior de *Pseudomonas*. Essas descobertas fornecem evidências de que o uso do cigarro eletrônico afeta

negativamente o sistema imunológico inato e pode colocar os usuários do cigarro eletrônico em maior risco de respostas inflamatórias desreguladas e infecções bacterianas invasivas⁹⁴.

O uso do cigarro eletrônico continua a aumentar, principalmente entre os jovens que nunca fumaram, e é usado por alguns fumantes para parar de fumar. A toxicidade aguda e crônica do uso do e-cig não está clara, geralmente no contexto de relatórios crescentes de pneumonia do tipo inflamatório em alguns usuários do e-cig. Para avaliar os efeitos pulmonares de e-cigs sem nicotina ou sabores, conduzimos um estudo piloto com broncoscopias seriadas durante 4 semanas em 30 nunca fumantes, randomizados para uma intervenção de quatro semanas com o uso de e-cigs contendo apenas 50% de propilenoglicol (PG) e 50% de glicerina vegetal (VG) ou a um grupo controle sem uso. A conformidade com a intervenção e-cig foi avaliada pelos participantes enviando contagens diárias de baforadas e por propilenoglicol urinário (PG). Contagens de células inflamatórias e citocinas foram determinadas em fluidos de lavagem broncoalveolar (BAL). A expressão de todo o genoma, microRNA e mRNA foram determinados a partir de células epiteliais brônquicas. Não houve diferenças significativas nas alterações das contagens de células inflamatórias BAL ou citocinas entre a linha de base e o acompanhamento, comparando os grupos controle e e-cig. No entanto, na intervenção, mas não no grupo de controle, a mudança no PG urinário como um marcador do uso de e-cig e inalação foi significativamente correlacionada com a mudança nas contagens de células (concentrações celulares, macrófagos e linfócitos) e citocinas (IL-8, IL-13 e TNF- α), embora a magnitude absoluta das alterações tenha sido pequena. Não houve mudanças significativas na expressão gênica de mRNA ou microRNA. Embora limitado pelo tamanho e duração do estudo, esta é a primeira demonstração experimental de um impacto do uso de e-cig na inflamação do pulmão humano entre os que nunca fumaram⁹⁵.

Trinta e quatro nunca fumantes, de 21 a 30 anos, foram randomizados para usar cigarros eletrônicos sem sabor e nicotina ou para um grupo de controle sem uso. Os indivíduos (n = 30) foram submetidos a broncoscopias no início e 5 semanas depois. Quatro indivíduos não fizeram uma segunda broncoscopia, três devido a

novas condições médicas (duas infecções do trato respiratório e um problema de saúde mental instável) não relacionadas ao estudo que podem afetar a segurança ou os resultados do estudo, e um perdeu o acompanhamento. Os grupos, controle e intervenção foram semelhantes em relação à idade ($P = 0,54$), sexo ($P = 0,71$) e raça ($P = 0,18$). A conformidade com a intervenção e-cig foi avaliada por leituras diárias de LED do número do sopro transmitido via telefone celular e a medição de aumentos no PG urinário. PG aumentou significativamente na intervenção ($P = 0,0015$), mas não no grupo controle ($P = 0,72$)⁹⁵.

Não houve diferenças significativas nas contagens de células ou citocinas entre os grupos de controle e e-cig, seja medido pelo número absoluto no final do ensaio, mudança no nível ou mudança de dobra. No entanto, as mudanças para esses marcadores foram correlacionadas com as mudanças no nível de PG urinário como um marcador de inalação e-cig e complacência. Para o grupo de intervenção, encontramos correlações positivas estatisticamente significativas de mudança de PG com mudanças na concentração total de células ($r = 0,60$, P bruto = $0,03$, FDR $q = 0,08$) e contagens de linfócitos ($r = 0,65$, P bruto = $0,02$, FDR $q = 0,08$), e uma correlação significativa limítrofe com contagens de macrófagos ($r = 0,51$, P bruto = $0,07$, FDR $q = 0,15$) (Figura 1B). Para os controles, as correlações não foram estatisticamente significativas. Da mesma forma, a mudança no PG foi significativamente correlacionada com as mudanças na IL-8 ($r = 0,60$, P bruto = $0,02$, FDR $q = 0,06$), IL-13 ($r = 0,66$, P bruto = $0,01$, FDR $q = 0,06$), e TNF- α ($r = 0,73$, P bruto = $0,01$, FDR $q = 0,05$) para a intervenção, mas não o grupo de controle. Um sujeito atípico foi removido com linha de base muito alta e nível de PG de acompanhamento (provavelmente uma fonte dietética)⁹⁵.

Não houve mudanças significativas na expressão gênica de escovagens de células epiteliais pulmonares para nenhum dos grupos e nenhuma diferença entre os grupos de intervenção e controles (o menor FDR $q = 0,99$ para ambos os mRNAs e miRNAs). As correlações de Spearman para mudanças na expressão com mudanças no PG entre o grupo e-cig não foram significativas (o menor FDR $q = 0,99$ para mRNA e FDR $q = 0,24$ para miRNA). Embora limitado

pelo tamanho e duração do estudo, esta é a primeira demonstração experimental de um impacto do uso de e-cig na inflamação do pulmão humano entre os que nunca fumaram⁹⁵.

Os cigarros eletrônicos são frequentemente comercializados e considerados como emissores de vapor inofensivo; entretanto, a verificação de sua segurança para não fumantes é escassa. Mostramos anteriormente que os cigarros eletrônicos causam diminuição da fagocitose de bactérias por macrófagos por meio de reduções nos receptores de reconhecimento de bactérias de superfície. Este estudo avaliou o efeito dos constituintes do cigarro E, sabores de maçã E-líquido, nicotina, glicerina vegetal e propilenoglicol, na viabilidade das células epiteliais brônquicas, apoptose e secreção de citocinas e fagocitose macrofágica de células apoptóticas das vias aéreas e moléculas de reconhecimento fagocítico. A necrose celular e a apoptose foram medidas por coloração de Sytox Green e Anexina V. A esferocitose foi medida por internalização de células apoptóticas das vias aéreas marcadas com pHrodo Green por macrófagos. A expressão dos receptores apoptóticos da superfície celular dos macrófagos foi medida por citometria de fluxo. A liberação de citocina pelas células das vias aéreas expostas ao cigarro-E foi medida pela matriz de esferas de citocinas. O vapor do cigarro eletrônico aumentou a necrose epitelial brônquica primária e a apoptose. O vapor do cigarro eletrônico reduziu a esferocitose (sabor mais baixo 12,1%) versus o controle (20,2%, $P = 0,032$). O receptor de esferocitose CD44 foi reduzido em um sabor (MFI 1863 vs 2332 controle, $P = 0,016$) e todos os componentes reduziram a expressão de CD36, incluindo as bases de glicol (MFI 1067-12 274 vs. 1415 controle). Secreção reduzida de TNF- α , IL-6, IP-10, MIP-1 α e MIP-1 β foi observada para todas as variantes de sabor. Os cigarros eletrônicos podem causar apoptose epitelial brônquica e disfunção de esferocitose de macrófagos por meio da expressão reduzida de receptores de reconhecimento de células apoptóticas. Esses dados mostram ainda que os cigarros eletrônicos não devem ser considerados inofensivos para os não fumantes e seus efeitos podem ir muito além da citotoxicidade para as células⁹⁶.

Concluimos que os cigarros eletrônicos podem causar morte de células epiteliais das vias aéreas e apoptose e disfunção esferocítica de macrófagos por meio da

alteração dos receptores de reconhecimento de células apoptóticas e podem alterar as vias de secreção de citocinas de células epiteliais brônquicas de maneira dependente do sabor, com alguma variação entre os diferentes E-líquidos de maçã observados. A nicotina sozinha também demonstrou afetar a esferocitose e algumas citocinas. Como tal, os cigarros eletrônicos devem ser tratados com cautela pelos usuários, especialmente aqueles que não são fumantes⁹⁶.

O uso de cigarros eletrônicos (ECIG) se tornou muito comum. Conseqüentemente, a análise crítica dos efeitos biológicos do aerossol ECIG merece atenção. O aerossol ECIG sem sabor é conhecido por conter menos constituintes nocivos do que a fumaça do cigarro. Portanto, hipotetizamos que o aerossol tem menos efeito imediato sobre a viabilidade dos estreptococos comensais orais do que a fumaça. A sobrevivência e o crescimento de quatro cepas de estreptococos comensais foram medidos após a exposição ao aerossol ECIG sem sabor de nicotina e fumaça. Bombas peristálticas foram usadas para transportar aerossol ou fumaça para câmaras contendo unidades formadoras de colônias (UFC) recentemente semeadas de estreptococos comensais orais em placas de ágar. A sobrevivência e o crescimento bacteriano, com base nas contagens e tamanhos das colônias, foram determinados 24 horas após a exposição. Além disso, aerossol ou fumaça foram entregues em câmaras contendo estreptococos pré-aderidos a lamínulas de plástico e a formação de biofilme foi determinada 24 horas após a exposição por meio de microscopia eletrônica de varredura. Os resultados sugerem que a nicotina em aerossol sem sabor tem um efeito modesto no crescimento bacteriano, tanto como colônias em ágar quanto em biofilmes. Em contraste, a fumaça diminuiu drasticamente a sobrevivência e o crescimento bacteriano em todos os parâmetros medidos. Ao contrário da fumaça do cigarro, o aerossol ECIG sem sabor tem apenas um pequeno efeito na sobrevivência e no crescimento dos estreptococos comensais orais⁹⁷.

Este estudo indica que o aerossol ECIG sem sabor (nicotina) é menos prejudicial à sobrevivência e ao crescimento dos estreptococos comensais orais do que a fumaça do cigarro convencional. Este estudo abre a porta para estudos

subsequentes que podem abordar o efeito do aerossol ECIG sem sabor nas células epiteliais orais, bem como a adição de agentes aromatizantes para testar todos os modelos biológicos⁹⁷.

O trabalho atual demonstra que a nicotina de aerossol ECIG sem sabor tem pouco ou nenhum efeito tóxico no crescimento in vitro dos quatro estreptococos comensais orais testados aqui. Nossos dados mostram que UFCs para todas as quatro espécies expostas à nicotina de aerossol ECIG sem sabor podem crescer para números semelhantes e tamanhos semelhantes em comparação com suas contrapartes não tratadas. Nossos dados também demonstram que as bactérias presas às lamelas e expostas à nicotina de aerossol ECIG sem sabor também são capazes de desenvolver biofilmes como seus controles não tratados. No entanto, quando as bactérias são expostas à fumaça do cigarro, o crescimento de colônias e biofilmes é severamente prejudicado ou completamente obliterado. Além disso, é evidente que a nicotina não é a culpada por esta deficiência, uma vez que o aerossol ECIG continha uma concentração mais alta de nicotina do que a fumaça do cigarro por tragada. Com base nesses resultados, propomos que a nicotina em aerossol ECIG sem sabor não causa nenhum dano aparente a essas quatro bactérias orais nas condições testadas. No entanto, resta saber que efeito a adição de vários sabores ao E-líquidos teria sobre o crescimento dessas bactérias estreptocócicas; trabalho que está em andamento em nosso laboratório⁹⁷.

Quando aquecidos por um cigarro eletrônico, o propilenoglicol e o glicerol produzem um aerossol portador de nicotina. Este aerossol higroscópico / hiperosmolar pode depositar-se profundamente no pulmão. Não se sabe se esses depósitos provocam inflamação local e perturbam as trocas gasosas pulmonares. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos agudos da vaporização de cigarros eletrônicos de alta potência com ou sem nicotina em biomarcadores de inflamação pulmonar, tensões gasosas transcutâneas e testes de função pulmonar em fumantes jovens e saudáveis. Os efeitos agudos da vaporização sem nicotina sobre as tensões gasosas no sangue arterial também foram avaliados em fumantes pesados com suspeita de doença arterial coronariana. Usando um desenho de estudo “single-blind” dentro dos sujeitos, 25 jovens

fumantes de tabaco passaram por três sessões experimentais em ordem aleatória: sham-vaping e vaping com e sem nicotina a 60 W. Vinte fumantes pesados também foram expostos a sham-vaping (n = 10) ou vaporização sem nicotina (n = 10) em um estudo paralelo aberto e randomizado. Nos jovens fumantes de tabaco, em comparação com sham-vaping: 1) a proteína-16 das células club do soro aumentou após a vaporização sem nicotina (média \pm SE, $-0,5 \pm 0,2$ vs. $+1,1 \pm 0,3$ $\mu\text{g} / \text{l}$, $P = 0,013$) e vaporização com nicotina ($+1,2 \pm 0,3$ $\mu\text{g} / \text{l}$, $P = 0,009$); 2) a tensão transcutânea de oxigênio diminuiu por 60 min após a vaporização sem nicotina (nadir, $-0,3 \pm 1$ vs. $-15,3 \pm 2,3$ mmHg, $P < 0,001$) e por 80 min após a vaporização com nicotina (nadir, $-19,6 \pm 2,8$ mmHg, $P < 0,001$). Em comparação com a vaporização simulada, a vaporização sem nicotina diminuiu a tensão arterial de oxigênio por 5 minutos em pacientes fumantes pesados ($+5,4 \pm 3,3$ vs. $-5,4 \pm 1,9$ mmHg, $P = 0,012$). A vaporização aguda de aerossol de propilenoglicol / glicerol em alta potência com ou sem nicotina induz lesão epitelial das vias aéreas e diminuição sustentada da tensão transcutânea de oxigênio em jovens fumantes de tabaco. Condições intensas de vaporização também prejudicam temporariamente a tensão arterial de oxigênio em fumantes inveterados⁹⁸.

As seguintes questões de alta prioridade deve ser utilizada nos esforços de pesquisa em andamento e no futuro e nas direções sobre a compreensão da fisiopatologia EVALI: 1. A questão mais convincente é delinear se o EVALI observado nos casos relatados é devido à nicotina e-cig / sabor de produtos de vaporização além dos óleos de THC combinados, ou ambos. Estudos longitudinais de usuários de ENDS de nicotina, THC ou a combinação de produtos de nicotina / THC podem ajudar a responder a essa pergunta; 2. As manifestações clínicas após a exposição à vaporização / aerossol são conhecidas em todos os casos relatados, que incluíram inflamação, pneumonia lipóide ou eosinofílica ou pneumonite hipersensível com uma opacidade em vidro fosco típica nas tomografias computadorizadas de pulmão e a suplementação de oxigênio junto com terapia com esteróides foi capaz de conter os sintomas patológicos analisados. Alguns pacientes receberam antibióticos profiláticos; no entanto, nenhuma infecção foi detectada nesses pacientes com EVALI. Como EVALI é uma manifestação de vários componentes, conforme as características

clínicas, diagnósticas e terapêuticas as intervenções estão evoluindo. Os pacientes recuperados mostraram suscetibilidade a infecções e dados recentes mostram que esses pacientes foram readmitidos para novos tratamentos. Os pacientes EVALI podem ser monitorados cuidadosamente após o tratamento / alta quanto à recidiva e recorrência dos sintomas devido à remissão e / ou à natureza das lesões. Fatores modificadores incluem suscetibilidade genética, alfa-1 antitripsina ou deficiência antioxidante, entre muitos fatores adicionais. Não há relatórios disponíveis sobre quaisquer indicadores de quais fatores modificadores são responsáveis pela patogênese e / ou pacientes que se recuperaram após episódios EVALI. Além disso, os efeitos de longo prazo da exposição ao E-cig ainda não foram estabelecidos, em parte devido à história mais curta de seu uso, bem como à falta de dados de acompanhamento sobre a saúde pulmonar geral dos usuários; 3. Não há relatórios sobre outros ingredientes potencialmente prejudiciais além da vitamina E (VEA), que na verdade é protetor para os pulmões, conforme discutido anteriormente. Todos os relatórios recentes que implicam VEA para EVALI são baseados em sua detecção nos pulmões dos usuários e no histórico de uso de E-líquidos, mas nenhum dos estudos fornece evidência direta de que VEA é o agente causador. Todos os óleos contêm VEA e é muito comumente usado para diluir o óleo de THC ou como agente de corte / diluição. Outros estudos implicaram os sabores E-cig com as funções pulmonares comprometidas, mas a etiologia até agora apontou proeminentemente para cartuchos contendo óleo de THC; 4. Existem vários outros compostos e ingredientes que podem ser potencialmente nocivos quando inalados como vapores / aerossóis e, portanto, há uma necessidade urgente de analisar os cartuchos usados e estudar a toxicologia pulmonar, incluindo química, interações fisiobiológicas de aerossóis e mecanismos fisiopatológicos de cartuchos falsificados / piratas versus produtos de dispensário médico. Uma compreensão mais aprofundada da química (por exemplo, compostos químicos, metais pesados e hidrocarbonetos), toxicologia e os mecanismos celulares / moleculares pulmonares dos pacientes EVALI pode fornecer informações muito necessárias sobre os mecanismos da doença que, em última análise, levam à regulação desses produtos e intervenções terapêuticas; 5. Esses estudos devem ser complementados com análises químicas completas especificamente para o processo de aerossolização e suas

emissões resultantes em diferentes condições, bem como a formação de produtos secundários. Também deve incluir a química forense e os estudos toxicológicos usando modelos baseados em células e animais, juntamente com a análise ex-vivo das amostras clínicas; 6. A identificação de biomarcadores não invasivos de ENDS / exposição por vaporização (plasma / soro, EBC, escarro) e progressão da lesão pode fornecer indicadores úteis para os primeiros sinais de dano pulmonar por esses produtos; 7. Finalmente, os fatores de suscetibilidade ao EVALI devem ser pesquisados, incluindo fatores genéticos e ambientais, tratamentos imunocomprometidos, comorbidades e certos fatores de confusão da escolha do estilo de vida, também podem tornar os indivíduos vulneráveis a EVALI e patologias associadas⁹⁹.

O vapor do cigarro eletrônico contém radicais livres com potencial para induzir estresse oxidativo. Uma vez que o estresse oxidativo nas células das vias aéreas aumenta a expressão do receptor do fator ativador de plaquetas (PAFR), e o PAFR é cooptado por pneumococos para aderir às células do hospedeiro, formulamos a hipótese de que o vapor do cigarro E aumenta a adesão pneumocócica às células das vias aéreas. O PAFR epitelial nasal foi avaliado em controles sem vaporização e em adultos antes e após 5 minutos de vaporização. Determinamos o efeito do vapor na adesão pneumocócica dependente de PAFR induzida por estresse oxidativo às células epiteliais das vias aéreas in vitro e na colonização pneumocócica na nasofaringe de camundongo. A análise elementar do vapor foi feita por espectrometria de massa, e o potencial oxidativo do vapor avaliado pela depleção antioxidante in vitro. Não houve diferença na expressão basal de PAFR epitelial nasal entre vapors (n = 11) e controles (n = 6). Vaping aumentou a expressão nasal de PAFR. O vapor do cigarro eletrônico contendo nicotina e sem nicotina aumentou a adesão pneumocócica às células das vias aéreas in vitro. A adesão estimulada por vapor in vitro foi atenuada pelo bloqueador PAFR CV3988. O vapor do cigarro eletrônico contendo nicotina aumentou a expressão do PAFR nasal do camundongo e a colonização pneumocócica nasofaríngea. O vapor continha metais redox-ativos, tinha considerável atividade oxidativa e a adesão foi atenuada pelo antioxidante N-acetil cisteína. Este estudo sugere que o vapor do

cigarro eletrônico tem o potencial de aumentar a suscetibilidade à infecção pneumocócica¹⁰⁰.

O uso de (e) cigarros eletrônicos está crescendo rapidamente, com 20% dos americanos com idades entre 25 e 44 anos agora usando esses dispositivos de distribuição de drogas. Os usuários de cigarros eletrônicos expõem suas vias aéreas, células de defesa do hospedeiro e bactérias colonizadoras ao vapor do cigarro eletrônico (EV). Aqui, relatamos que a exposição de células epiteliais humanas na interface ar-líquido para EV fresco (vaporizado de um dispositivo de cigarro eletrônico) resultou em morte celular dependente da dose. Após a exposição ao EV, células de defesa do hospedeiro - células epiteliais, macrófagos alveolares e neutrófilos - reduziu a atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* (SA). A inalação de EV em camundongos por 1 h ao dia por 4 semanas levou a alterações nos marcadores inflamatórios nas vias aéreas e à elevação de um reagente de fase aguda no soro. Após a exposição ao extrato de vapor de cigarro eletrônico (EVE), o colonizador das vias aéreas SA aumentou a formação de biofilme, aderência e invasão de células epiteliais, resistência ao peptídeo antimicrobiano humano LL-37 e regulação positiva dos genes de virulência. EVE expostos SA foram mais virulentos em um modelo de camundongo de pneumonia. Esses dados sugerem que os cigarros eletrônicos podem ser tóxicos para as células das vias aéreas, suprimir as defesas do hospedeiro e promover a inflamação ao longo do tempo, ao mesmo tempo que promove a virulência de bactérias colonizadoras. Mensagem chave¹⁰¹:

- A exposição aguda ao vapor do cigarro eletrônico (EV) é citotóxica para as células das vias aéreas in vitro;
- A exposição aguda ao EV diminui a função antimicrobiana de macrófagos e neutrófilos;
- A inalação de EV altera as citocinas imunomoduladoras nas vias aéreas de camundongos;
- A inalação de EV leva ao aumento dos marcadores de inflamação no LBA e no soro;
- *Staphylococcus aureus* tornam-se mais virulentos quando expostos a EV.

O estresse oxidativo e a resposta inflamatória são os principais eventos na patogênese das doenças crônicas das vias aéreas. O consumo de cigarros eletrônicos (e-cigs) com uma variedade de E-líquidos / e-sucos está aumentando de forma alarmante, sem os potenciais efeitos prejudiciais à saúde não percebidos. Nossa hipótese é que os sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS) / e-cigs apresentam preocupações com a saúde devido à toxicidade oxidativa e à resposta inflamatória nas células pulmonares expostas aos seus aerossóis. Os aerossóis produzidos pela vaporização dos E-líquidos ENDS exibem reatividade oxidante, sugerindo que oxidantes ou espécies reativas de oxigênio (OX / ROS) podem ser inalados diretamente para o pulmão durante uma sessão de “vaporização”. Esses OX / ROS são gerados por meio da ativação do elemento de aquecimento, que é afetado pelo status do elemento de aquecimento (novo versus usado) e ocorre durante o processo de vaporização do E-líquidos. Os E-líquidos não evaporados eram oxidantes de uma maneira dependente dos aditivos de sabor, enquanto os sabores contendo sabores doces ou de frutas eram oxidantes mais fortes do que os sabores de tabaco. À luz do OX / ROS gerado nos E-líquidos e aerossóis do ENDS, os efeitos dos aerossóis do ENDS nos tecidos e células do pulmão foram medidos. A exposição de células epiteliais das vias aéreas humanas (H292) em uma interface ar-líquido aos aerossóis ENDS de um dispositivo popular resultou no aumento da secreção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e IL-8. Além disso, os fibroblastos de pulmão humano exibiram estresse e alteração morfológica em resposta ao tratamento com ENDS / E-líquidos. Essas células também secretam IL-8 aumentada em resposta a um E-líquidos com sabor de canela e são suscetíveis à perda de viabilidade celular por E-líquidos ENDS. Finalmente, a exposição de camundongos C57BL / 6J do tipo selvagem a aerossóis produzidos a partir de um popular e-cig aumenta as citocinas pró-inflamatórias e diminui os níveis de glutathiona pulmonar, que são críticos para manter o equilíbrio redox celular. Assim, a exposição a aerossóis / sucos e-cig incorre em respostas oxidativas e inflamatórias mensuráveis nas células e tecidos pulmonares que podem levar a consequências não percebidas para a saúde¹⁰².

Os cigarros eletrônicos (E-cigs) tiveram um aumento acentuado em popularidade nos últimos cinco anos devido a muitos fatores, incluindo marketing agressivo,

aumento das restrições aos cigarros convencionais e uma percepção de que os E-cigs são alternativas saudáveis aos cigarros. Apesar dessa percepção, os estudos sobre os efeitos na saúde em humanos são extremamente limitados e não foram gerados modelos animais *in vivo*. Atualmente, determinamos que o vapor de E-cig contém 7×10^{11} radicais livres por inalação. Para determinar se a exposição ao E-cig impacta as respostas pulmonares em camundongos, desenvolvemos uma câmara de inalação para a exposição ao E-cig. Os camundongos que foram expostos ao vapor de E-cig continham concentrações de cotinina sérica que são comparáveis aos usuários de E-cig humano. A exposição ao E-cig por 2 semanas produziu um aumento significativo no estresse oxidativo e inflamação moderada mediada por macrófagos. Uma vez que os pacientes com DPOC são suscetíveis a infecções bacterianas e virais, testamos os efeitos dos E-cigs na resposta imunológica. Os camundongos que foram expostos ao vapor de E-cig mostraram depuração bacteriana pulmonar significativamente prejudicada, em comparação com os camundongos expostos ao ar, após uma infecção intranasal com pneumonia por *Streptococcus*. Esta eliminação bacteriana defeituosa foi parcialmente devido à fagocitose reduzida por macrófagos alveolares de camundongos expostos ao E-cig. Em resposta à infecção pelo vírus Influenza A, os camundongos expostos ao E-cig exibiram títulos virais pulmonares aumentados e doença induzida por vírus e mortalidade aumentadas. Em resumo, este estudo relata um modelo murino de exposição ao E-cig e demonstra que a exposição ao E-cig provoca defesas antimicrobianas pulmonares prejudicadas. Portanto, a exposição ao E-cig como alternativa ao tabagismo deve ser rigorosamente testada em usuários quanto aos seus efeitos na resposta imunológica e suscetibilidade a infecções bacterianas e virais¹⁰³.

O uso de cigarros eletrônicos (e-cigarros) está aumentando rapidamente nos Estados Unidos, especialmente entre os jovens, uma vez que os e-cigarros têm sido percebidos como uma alternativa mais segura aos cigarros de tabaco convencionais. No entanto, as evidências científicas sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos sobre os pulmões na saúde humana são extremamente limitadas. O principal objetivo do nosso estudo atual é determinar se o uso do cigarro eletrônico altera as funções epiteliais das vias aéreas em indivíduos jovens, como resposta inflamatória e defesa imune inata contra infecção viral

respiratória (ou seja, rinovírus humano, HRV). Metodologia / Principais resultados: Examinamos os efeitos do cigarro eletrônico líquido (e-líquido) na produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-6), infecção por HRV e moléculas de defesa do hospedeiro (por exemplo, palato curto, pulmão e epitélio nasal clone 1, SPLUNC1) em células epiteliais primárias das vias aéreas humanas de jovens não fumantes saudáveis. Além disso, examinamos o papel de SPLUNC1 na defesa pulmonar contra a infecção por HRV usando um modelo de camundongo nocaute de SPLUNC1. Descobrimos que o E-líquidos sem nicotina promoveu a produção de IL-6 e infecção por HRV. A adição de nicotina ao E-líquidos amplificou ainda mais os efeitos do E-líquidos sem nicotina. Além disso, a deficiência de SPLUNC1 em camundongos aumentou significativamente as cargas pulmonares de HRV. O E-líquidos inibiu a expressão de SPLUNC1 em células epiteliais primárias das vias aéreas humanas. Essas descobertas sugerem fortemente os efeitos deletérios à saúde dos cigarros eletrônicos nas vias aéreas dos jovens. Nossos dados guiarão estudos futuros para avaliar o impacto dos cigarros eletrônicos na saúde pulmonar em populações humanas e ajudar a informar o público sobre os riscos potenciais dos cigarros eletrônicos à saúde¹⁰⁴.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Questão 1

Há evidências de que o uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), tanto do tipo cigarro eletrônico com refis líquidos, quanto do tipo “heat not burn”, aumente a morbi/mortalidade de pacientes contaminados pelo Sars-Cov-2?

Há evidência indireta²⁻¹⁷ associando os DEFs e aumento na gravidade (morbi/mortalidade) dos pacientes com quadro de COVID-19. Essa evidência é originada em 5 conceitos principais, sendo a sua qualidade baixa:

1.1. A extrapolação para DEFs da associação já definida entre cigarro combustível (ação da nicotina) e maior gravidade dos pacientes com quadro de COVID 19;

1.2. A produção de lesão pulmonar induzida por DEFs (EVALI) mediada por inflamação e com apresentação clínica semelhantes às encontradas na COVID-19;

1.3. O uso dual (cigarro combustível e DEFs) frequente aumentando o risco de gravidade na COVID-19 presente nas comorbidades, sobretudo cardiovasculares e respiratórias, associadas ou produzidas por esse uso;

1.4. As alterações no microbioma da via respiratória pelo uso de produtos do tabaco, incluindo DEFs podem favorecer infecções secundárias em pacientes com quadro de COVID-19;

1.5. A ação imunossupressora, desreguladora imunológica, indutora de perda de barreira e citotóxica no epitélio brônquico e de aumento na expressão de ACE2, produzida pelo aerossol dos DEFs, aumentando a gravidade da infecção.

Questão 2

Há estudos que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio pelo Sars-Cov-2? moderada

Há evidência direta e indireta¹⁸⁻⁴² associando os DEFs a aumento no contágio por SARS-Cov-2. Essa evidência é originada em 7 conceitos principais, sendo a sua qualidade moderada:

2.1. A extrapolação para DEFs da associação já definida entre cigarro combustível e maior contágio da população tabagista pelo SARS-Cov-2, com sobreposição inclusive do uso dual;

2.2. Aumento do contágio em decorrência do hábito direto do uso pessoal e do compartilhamento entre usuários de DEFs;

2.3. A ação imunossupressora e modificadora da expressão do ACE2 produzida pelos DEFs, favorecendo a infecção por aumento da vulnerabilidade;

2.4. A produção de lesão pulmonar induzida por DEFs (EVALI) com apresentação clínica semelhantes às encontradas na COVID-19, indutora de hospitalização;

2.5. Aumento do contágio por COVID-19 de usuários de DEFs definido por estudos transversais;

2.6. A existência da epidemia do uso de DEFs em concomitância à epidemia de COVID-19, com elevada hospitalização de jovens dentro da faixa de usuários de DEFs;

2.7. Recomendação de agências reguladoras de saúde para que durante a COVID-19 a população evite o tabagismo e o uso de DEFs.

Questão 3

Há evidências que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio e aumento da morbi/mortalidade por outras doenças infecciosas transmissíveis?

Há evidência direta e indireta⁴³⁻¹⁰⁴ associando os DEFs a aumento no contágio e de morbi/mortalidade por outras doenças infecciosas transmissíveis. Essa evidência é originada em 6 conceitos principais, sendo a sua qualidade moderada:

3.1. Usuários de DEFs podem ter aumento de infecções do trato respiratório, como aquela causada pelo vírus Influenza, com piora do quadro clínico por comprometimento do sistema imunológico inato dos pacientes;

3.2. A ocorrência de lesões pulmonares induzidas por DEFs, como o EVALI, podem favorecer a ocorrência de infecções primárias ou secundárias bacterianas e/ou secundariamente por fungos;

3.3. Agentes etiológicos, principalmente bacterianos, podem produzir processos infecciosos de via respiratória e/ou gastrointestinais, favorecidos pelo uso de DEFs;

3.4. Os DEFs estão sujeitos à extrapolação a partir da associação entre o tabagismo (cigarro combustível e nicotina) e o aumento de taxa e da gravidade de infecções respiratórias, sobretudo em vias aéreas superiores;

3.5. Outras infecções virais, como por Papillomavirus humano oral, podem estar associadas ao uso de DEFs;

3.6. A inalação de aerossóis por meio de DEFs com substâncias como o tetrahydrocannabinol, canabidiol, e líquidos com sabor tem efeito tóxico, oxidativo, inflamatório e imunossupressor celular sistêmica.

REFERÊNCIAS

1. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from grade.pro.org.

2. Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res.* 2021 May 18;22(1):151. doi: 10.1186/s12931-021-01737-5. PMID: 34006276; PMCID: PMC8129966.

3. Chattopadhyay S, Malayil L, Mongodin EF, Sapkota AR. A roadmap from unknowns to knowns: Advancing our understanding of the microbiomes of commercially available tobacco products. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021

Apr;105(7):2633-2645. doi: 10.1007/s00253-021-11183-4. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704513; PMCID: PMC7948171.

4. Cabrera César E, Pallarés Sanmartín A. Lung Lesions Associated with the Use of Electronic Cigarettes: It's Not All COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2021 Apr; 57 Suppl 2:11-12. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.02.008. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33771386; PMCID: PMC7933781.

5. McAlinden KD, Lu W, Ferdowsi PV, Myers S, Markos J, Larby J, et al. Electronic Cigarette Aerosol Is Cytotoxic and Increases ACE2 Expression on Human Airway Epithelial Cells: Implications for SARS-CoV-2 (COVID-19). *J Clin Med*. 2021 Mar 3;10(5):1028. doi: 10.3390/jcm10051028. PMID: 33802256; PMCID: PMC7958963.

6. Yang Y, Lindblom EN, Salloum RG, Ward KD. Perceived health risks associated with the use of tobacco and nicotine products during the COVID-19 pandemic. *Tob Induc Dis*. 2021 Jun 9; 19:46. doi: 10.18332/tid/136040. PMID: 34163314; PMCID: PMC8191569.

7. Sivaraman V, Parker D, Zhang R, Jones MM, Onyenwoke RU. Vaping Exacerbates Coronavirus-Related Pulmonary Infection in a Murine Model. *Front Physiol*. 2021 May 10; 12:634839. doi: 10.3389/fphys.2021.634839. PMID: 34040540; PMCID: PMC8143436.

8. Samet JM. Tobacco Products and the Risks of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19. *Nicotine Tob Res*. 2020 Dec 15;22(12 Suppl 2): S93-S95. doi: 10.1093/ntr/ntaa187. PMID: 33320258; PMCID: PMC7953960.

9. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020 Nov 1;41(41):4057-4070. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa460. PMID: 32585699; PMCID: PMC7454514.

10. Kazachkov M, Pirzada M. Diagnosis of EVALI in the COVID-19 era. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1169-1170. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30450-1. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33035467; PMCID: PMC7538133.

11. Kashyap VK, Dhasmana A, Massey A, Kotnala S, Zafar N, Jaggi M, et al. Smoking and COVID-19: Adding Fuel to the flame. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 9;21(18):6581. doi: 10.3390/ijms21186581. PMID: 32916821; PMCID: PMC7555793.

12. Rice SJ, Hyland V, Behera M, Ramalingam SS, Bunn P, Belani CP. Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury. *J Thorac Oncol*. 2020 Nov;15(11):1727-1737. doi: 10.1016/j.jtho.2020.08.012. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32866653; PMCID: PMC7455516.

13. Lee AC, Chakladar J, Li WT, Chen C, Chang EY, Wang-Rodriguez J, et al. Tobacco, but Not Nicotine and Flavor-Less Electronic Cigarettes, Induces ACE2 and Immune Dysregulation. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 31;21(15):5513. doi: 10.3390/ijms21155513. PMID: 32752138; PMCID: PMC7432384.

14. Callahan SJ, Harris D, Collingridge DS, Guidry DW, Dean NC, Lanspa MJ, et al. Diagnosing EVALI in the Time of COVID-19. *Chest*. 2020 Nov;158(5):2034-2037. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.029. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32599069; PMCID: PMC7319621.

15. Darmawan DO, Gwal K, Goudy BD, Jhawar S, Nandalike K. Vaping in today's pandemic: E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury mimicking COVID-19 in teenagers presenting with respiratory distress. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020 Oct 30; 8:2050313X20969590. doi: 10.1177/2050313X20969590. PMID: 33194204; PMCID: PMC7607755.

16. Doukas SG, Kavali L, Menon RS, Izotov BN, Bukhari A. E-cigarette or vaping induced lung injury: A case series and literature review. *Toxicol Rep*. 2020 Oct 3;

7:1381-1386. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.09.010. PMID: 33102141; PMCID: PMC7577885.

17. Kaur G, Lungarella G, Rahman I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping. *J Inflamm (Lond)*. 2020 Jun 10; 17:21. doi: 10.1186/s12950-020-00250-8. PMID: 32528233; PMCID: PMC7284674.

18. Besaratinia A. COVID-19: a pandemic converged with global tobacco epidemic and widespread vaping - state of the evidence. *Carcinogenesis* 2021 Jul 5; bgab061. doi: 10.1093/carcin/bgab061. Epub ahead of print. PMID: 34223886.

19. Cruz-Vidal DA, Mull ES, Taveras J, Shell R, Hunt GW, Fowler B, et al. EVALI versus MIS-C, one more overlapping diagnosis to consider. *Pediatr Pulmonol* 2021 Jul 5. doi: 10.1002/ppul.25558. Epub ahead of print. PMID: 34219413.

20. Naidu V, Zeki AA, Sharma P. Sex differences in the induction of angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) in mouse lungs after e-cigarette vapor exposure and its relevance to COVID-19. *J Investig Med*. 2021 Jun;69(5):954-961. doi: 10.1136/jim-2020-001768. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33926967.

21. Besaratinia A, Tommasi S. The consequential impact of JUUL on youth vaping and the landscape of tobacco products: The state of play in the COVID-19 era. *Prev Med Rep*. 2021 Apr 20; 22:101374. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101374. PMID: 34168950; PMCID: PMC8207461.

22. Chen DT, Kyriakos CN. Cigarette and E-Cigarettes Dual Users, Exclusive Users and COVID-19: Findings from Four UK Birth Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 8;18(8):3935. doi: 10.3390/ijerph18083935. PMID: 33918098; PMCID: PMC8069910.

23. Lallai V, Manca L, Fowler CD. E-cigarette vape and lung ACE2 expression: Implications for coronavirus vulnerability. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2021 Apr

7; 86:103656. doi: 10.1016/j.etap.2021.103656. Epub ahead of print. PMID: 33838329; PMCID: PMC8025581.

24. White AM, Li D, Snell LM, O'Connor R, Hoetger C, Croft D, et al. Perceptions of tobacco product-specific COVID-19 risk and changes in tobacco use behaviors among smokers, e-cigarette users, and dual users. *Nicotine Tob Res.* 2021 Mar 30: ntab053. doi: 10.1093/ntr/ntab053. Epub ahead of print. PMID: 33782707; PMCID: PMC8083727.

25. Pitlick MM, Lang DK, Meehan AM, McCoy CP. EVALI: A Mimicker of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021 Jun;5(3):682-687. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.002. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33817560; PMCID: PMC8006188.

26. Rebollar Álvarez A, Nuez Vicente C, Lozano Polo A, Pérez Ríos M, Pola Ferrández E, Furió Martínez AM, et al. Consumo de tabaco en España durante el estado de alarma por COVID-19: resultados de una evaluación a través de redes sociales [Tobacco use in Spain during COVID-19 lockdown: an evaluation through social media.]. *Rev Esp Salud Publica.* 2021 Mar 16;95: e202103049. Spanish. PMID: 33724261.

27. Kale D, Herbec A, Perski O, Jackson SE, Brown J, Shahab L. Associations between vaping and Covid-19: Cross-sectional findings from the HEBECO study. *Drug Alcohol Depend.* 2021 Apr 1; 221:108590. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108590. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33631546; PMCID: PMC7881695.

28. Yingst JM, Krebs NM, Bordner CR, Hobkirk AL, Allen SI, Foulds J. Tobacco Use Changes and Perceived Health Risks among Current Tobacco Users during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 12;18(4):1795. doi: 10.3390/ijerph18041795. PMID: 33673207; PMCID: PMC7917755.

29. Masso-Silva JA, Moshensky A, Shin J, Olay J, Nilaad S, Advani I, et al. Chronic E-Cigarette Aerosol Inhalation Alters the Immune State of the Lungs and Increases ACE2 Expression, Raising Concern for Altered Response and Susceptibility to SARS-CoV-2. *Front Physiol.* 2021 May 31; 12:649604. doi: 10.3389/fphys.2021.649604. PMID: 34122126; PMCID: PMC8194307.
30. Jose T, Croghan IT, Hays JT, Schroeder DR, Warner DO. Electronic Cigarette Use Is Not Associated with COVID-19 Diagnosis. *J Prim Care Community Health* 2021 Jan-Dec; 12:21501327211024391. doi: 10.1177/21501327211024391. PMID: 34109870; PMCID: PMC8202250.
31. Schilliro M, Vogel ER, Paolini L, Pabelick CM. Cigarette Smoke Exposure, Pediatric Lung Disease, and COVID-19. *Front Physiol.* 2021 Apr 27; 12:652198. doi: 10.3389/fphys.2021.652198. PMID: 33986692; PMCID: PMC8110920.
32. Hassoun A, Brady K, Arefi R, Trifonova I, Tsirilakis K. Vaping-Associated Lung Injury During COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome Outbreak. *J Emerg Med.* 2021 Apr;60(4):524-530. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.12.005. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33483200; PMCID: PMC7732222.
33. Li D, Croft DP, Ossip DJ, Xie Z. The association between statewide vaping prevalence and COVID-19. *Prev Med Rep.* 2020 Dec; 20:101254. doi: 10.1016/j.pmedr.2020.101254. PMID: 33257909; PMCID: PMC7687362.
34. Tattan-Birch H, Perski O, Jackson S, Shahab L, West R, Brown J. COVID-19, smoking, vaping, and quitting: a representative population survey in England. *Addiction.* 2021 May;116(5):1186-1195. doi: 10.1111/add.15251. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32918300.
35. The Lancet Respiratory Medicine. The EVALI outbreak and vaping in the COVID-19 era. *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):831. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30360-X. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32805203; PMCID: PMC7428296.

36. Gaiha SM, Cheng J, Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19. *J Adolesc Health*. 2020 Oct;67(4):519-523. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.07.002. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32798097; PMCID: PMC7417895.

37. McAlinden KD, Eapen MS, Lu W, Sharma P, Sohal SS. The rise of electronic nicotine delivery systems and the emergence of electronic-cigarette-driven disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Oct 1;319(4): L585-L595. doi: 10.1152/ajplung.00160.2020. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32726146.

38. Armatas C, Heinzerling A, Wilken JA. Notes from the Field: E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury Cases During the COVID-19 Response - California, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 26;69(25):801-802. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a5. PMID: 32584801; PMCID: PMC7316321.

39. Archie SR, Cucullo L. Cerebrovascular and Neurological Dysfunction under the Threat of COVID-19: Is There a Comorbid Role for Smoking and Vaping? *Int J Mol Sci*. 2020 May 30;21(11):3916. doi: 10.3390/ijms21113916. PMID: 32486196.

40. Wang Q, Sundar I, Li D, Lucas J, Muthumalage T, McDonough S, Rahman I. E-cigarette-Induced Pulmonary Inflammation and Dysregulated Repair are Mediated by nAChR $\alpha 7$ Receptor: Role of nAChR $\alpha 7$ in ACE2 Covid-19 receptor regulation. *Res Sq [Preprint]*. 2020 May 18:rs.2.23829. doi: 10.21203/rs.2.23829/v2. Update in: *Respir Res*. 2020 Jun 18;21(1):154. PMID: 32702718; PMCID: PMC7336696.

41. Li D, Croft DP, Ossip DJ, Xie Z. Are Vapers More Susceptible to COVID-19 Infection? *medRxiv [Preprint]*. 2020 May 9:2020.05.05.20092379. doi: 10.1101/2020.05.05.20092379. PMID: 32511560; PMCID: PMC7274241.

42. Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, Vohra F. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. *Pak J Med Sci*. 2020

May;36(COVID19-S4): S104-S107. doi: 10.12669/pjms.36. COVID19-S4.2739. PMID: 32582324; PMCID: PMC7306971.

43. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 21; 18(12):6651. doi: 10.3390/ijerph18126651. PMID: 34205612.

44. Jasper AE, Sapey E, Thickett D, Scott A. Understanding potential mechanisms of harm: the drivers of electronic cigarette-induced changes in alveolar macrophages, neutrophils and lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 May 19. doi: 10.1152/ajplung.00081.2021. Epub ahead of print. PMID: 34009037.

45. Kligerman SJ, Kay FU, Raptis CA, Henry TS, Sechrist JW, Walker CM, et al. CT Findings and Patterns of E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Multicenter Cohort of 160 Cases. *Chest*. 2021 May 3: S0012-3692(21)00862-X. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.054. Epub ahead of print. PMID: 33957099.

46. Kalininskiy A, Kittel J, Nacca NE, Misra RS, Croft DP, McGraw MD. E-cigarette exposures, respiratory tract infections, and impaired innate immunity: a narrative review. *Pediatr Med*. 2021 Feb; 4:5. doi: 10.21037/pm-20-97. Epub 2021 Feb 28. PMID: 34095814; PMCID: PMC8177080.

47. Sangani R, Rojas E, Forte M, Zulfikar R, Prince N, Tasoglou A, et al. Electronic Cigarettes and Vaping-Associated Lung Injury (EVALI): A Rural Appalachian Experience. *Hosp Pract (1995)*. 2021 Apr;49(2):79-87. doi: 10.1080/21548331.2020.1843282. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33136442.

48. Chen L, Arens R, Chidambaram AG, Capponi S, Alshawa L, Claeys TA, et al. Vaping Associated Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria. *Lung*. 2021 Feb;199(1):21-27. doi: 10.1007/s00408-020-00414-6. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33423072; PMCID: PMC8023407.

49. Sharma A, Lee J, Fonseca AG, Moshensky A, Kothari T, Sayed IM, et al. E-cigarettes compromise the gut barrier and trigger inflammation. *iScience*. 2021 Jan 6;24(2):102035. doi: 10.1016/j.isci.2021.102035. PMID: 33537654; PMCID: PMC7841355.

50. Chopyk J, Bojanowski CM, Shin J, Moshensky A, Fuentes AL, Bonde SS, et al. Compositional Differences in the Oral Microbiome of E-cigarette Users. *Front Microbiol*. 2021 May 31; 12:599664. doi: 10.3389/fmicb.2021.599664. PMID: 34135868; PMCID: PMC8200533.

51. Brar E, Saxena A, Dukler C, Xu F, Saxena D, Cheema Brar P, et al. Vaping, SARS-CoV-2, and Multisystem Inflammatory Syndrome: A Perfect Storm. *Front Pediatr*. 2021 May 12; 9:647925. doi: 10.3389/fped.2021.647925. PMID: 34055688; PMCID: PMC8149601.

52. Matos MJR, Rosa MEE, Brito VM, Amaral LTW, Beraldo GL, Fonseca EKUN, et al. Differential diagnoses of acute ground-glass opacity in chest computed tomography: pictorial essay. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021 Mar 15;19: eRW5772. doi: 10.31744/einstein_journal/2021RW5772. PMID: 33729289; PMCID: PMC7935089.

53. Rebuli ME, Glista-Baker E, Hoffman JR, Duffney PF, Robinette C, Speen AM, et al. Electronic-Cigarette Use Alters Nasal Mucosal Immune Response to Live-attenuated Influenza Virus. A Clinical Trial. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 Jan;64(1):126-137. doi: 10.1165/rcmb.2020-0164OC. PMID: 33095645; PMCID: PMC7781000.

54. Zeng Z, Chen W, Moshensky A, Shakir Z, Khan R, Crotty Alexander LE, et al. Cigarette Smoke and Nicotine-Containing Electronic-Cigarette Vapor Downregulate Lung WWOX Expression, Which Is Associated with Increased Severity of Murine Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 Jan;64(1):89-99. doi: 10.1165/rcmb.2020-0145OC. PMID: 33058734; PMCID: PMC7780991.

55. Vilanilam GK, Purushothaman R, Baskaran NP, Vohra I, Raghavan S, Bean B, et al. Imaging in Vaping-associated Lung Injury: Beyond the Haze. *J Addict Med*. 2021 May-Jun 01;15(3):258-260. doi: 10.1097/ADM.0000000000000754. PMID: 33021553.

56. Aberegg SK, Cirulis MM, Maddock SD, Freeman A, Keenan LM, Pirozzi CS, et al. Clinical, Bronchoscopic, and Imaging Findings of e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury Among Patients Treated at an Academic Medical Center. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11): e2019176. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19176. PMID: 33156346; PMCID: PMC7648253.

57. Sanou AZ, Ziadeh C, Stahlman S, Clausen SS. Acute Respiratory Infections Among Active Component Service Members Who Use Combustible Tobacco Products and/or E-cigarette/Vaping Products, U.S. Armed Forces, 2018-2019. *MSMR*. 2020 Nov;27(11):2-7. PMID: 33237791.

58. Mull ES, Shell R, Adler B, Holtzlander M. Bronchiectasis associated with electronic cigarette use: A case series. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Dec;55(12):3443-3449. doi: 10.1002/ppul.25062. Epub 2020 Oct 21. PMID: 32902877.

59. Woodall M, Jacob J, Kalsi KK, Schroeder V, Davis E, Kenyon B, et al. E-cigarette constituents propylene glycol and vegetable glycerin decrease glucose uptake and its metabolism in airway epithelial cells in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Dec 1;319(6):L957-L967. doi: 10.1152/ajplung.00123.2020. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32996783; PMCID: PMC7792687.

60. Kleinman MT, Arechavala RJ, Herman D, Shi J, Hasen I, Ting A, et al. E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Produced in an Animal Model From Electronic Cigarette Vapor Exposure Without Tetrahydrocannabinol or Vitamin E Oil. *J Am Heart Assoc*. 2020 Sep 15;9(18):e017368. doi: 10.1161/JAHA.120.017368. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32896206; PMCID: PMC7726988.

61. Serpa GL, Renton ND, Lee N, Crane MJ, Jamieson AM. Electronic Nicotine Delivery System Aerosol-induced Cell Death and Dysfunction in Macrophages and Lung Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020 Sep;63(3):306-316. doi: 10.1165/rcmb.2019-0200OC. PMID: 32469619; PMCID: PMC7462344.
62. Szafran BN, Pinkston R, Perveen Z, Ross MK, Morgan T, Paulsen DB, et al. Electronic-Cigarette Vehicles and Flavoring Affect Lung Function and Immune Responses in a Murine Model. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 21;21(17):6022. doi: 10.3390/ijms21176022. PMID: 32825651; PMCID: PMC7504509.
63. Rouabhia M, Semlali A. Electronic cigarette vapor increases *Streptococcus mutans* growth, adhesion, biofilm formation, and expression of the biofilm-associated genes. *Oral Dis*. 2021 Apr;27(3):639-647. doi: 10.1111/odi.13564. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32683796.
64. Reagan-Steiner S, Gary J, Matkovic E, Ritter JM, Shieh WJ, Martines RB, et al. Pathological findings in suspected cases of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): a case series. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1219-1232. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30321-0. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763198.
65. 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*. 2021 Jan;159(1):426-431. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.068. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32758560.
66. Panse PM, Feller FF, Butt YM, Smith ML, Larsen BT, Tazelaar HD, et al. Pulmonary Injury Resulting from Vaping or e-Cigarette Use: Imaging Appearances at Presentation and Follow-up. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Aug 27;2(4): e200081. doi: 10.1148/ryct.2020200081. PMID: 33778606; PMCID: PMC7977764.

67. Tajiri T, Wada C, Ohkubo H, Takeda N, Fukumitsu K, Fukuda S, et al. Acute Eosinophilic Pneumonia Induced by Switching from Conventional Cigarette Smoking to Heated Tobacco Product Smoking. *Intern Med.* 2020 Nov 15;59(22):2911-2914. doi: 10.2169/internalmedicine.4746-20. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32713912; PMCID: PMC7725627.

68. Wang Q, Sundar IK, Li D, Lucas JH, Muthumalage T, McDonough SR, et al. E-cigarette-induced pulmonary inflammation and dysregulated repair are mediated by nAChR $\alpha 7$ receptor: role of nAChR $\alpha 7$ in SARS-CoV-2 Covid-19 ACE2 receptor regulation. *Respir Res.* 2020 Jun 18;21(1):154. doi: 10.1186/s12931-020-01396-y. PMID: 32552811; PMCID: PMC7301079.

69. Miyashita L, Foley G. E-cigarettes, and respiratory health: the latest evidence. *J Physiol.* 2020 Nov;598(22):5027-5038. doi: 10.1113/JP279526. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32495367.

70. Muthumalage T, Lucas JH, Wang Q, Lamb T, McGraw MD, Rahman I. Pulmonary toxicity and inflammatory response of e-cigarettes containing medium-chain triglyceride oil and vitamin E acetate: Implications in the pathogenesis of EVALI but independent of SARS-COV-2 COVID-19 related proteins. *bioRxiv [Preprint].* 2020 Jun 15:2020.06.14.151381. doi: 10.1101/2020.06.14.151381. Update in: *Toxics.* 2020 Jun 28;8(3): PMID: 32587960; PMCID: PMC7310615.

71. Hong YR, Mainous AG 3rd. Electronic Cigarette Use and Oral Human Papillomavirus Infection Among US Adult Population: Analysis of 2013-2016 NHANES. *J Gen Intern Med.* 2021 May;36(5):1454-1456. doi: 10.1007/s11606-020-05874-3. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32514893; PMCID: PMC8131464.

72. MacMurdo M, Lin C, Saeedan MB, Doxtader EE, Mukhopadhyay S, Arrossi V, et al. e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: Clinical, Radiologic, and Pathologic Findings of 15 Cases. *Chest.* 2020 Jun;157(6):e181-e187. doi: 10.1016/j.chest.2020.01.030. PMID: 32505323.

73. Heinzerling A, Armatas C, Karmarkar E, Attfield K, Guo W, Wang Y, et al. Severe Lung Injury Associated With Use of e-Cigarette, or Vaping, Products-California, 2019. *JAMA Intern Med.* 2020 Jun 1;180(6):861-869. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0664. PMID: 32142111; PMCID: PMC7060503.

74. Chidambaram AG, Dennis RA, Biko DM, Hook M, Allen J, Rapp JB. Clinical and radiological characteristics of e-cigarette or vaping product use associated lung injury. *Emerg Radiol.* 2020 Oct;27(5):495-501. doi: 10.1007/s10140-020-01796-z. Epub 2020 May 28. PMID: 32462343; PMCID: PMC7906289.

75. Traboulsi H, Cherian M, Abou Rjeili M, Preteroti M, Bourbeau J, Smith BM, et al. Inhalation Toxicology of Vaping Products and Implications for Pulmonary Health. *Int J Mol Sci.* 2020 May 15;21(10):3495. doi: 10.3390/ijms21103495. PMID: 32429092; PMCID: PMC7278963.

76. Zou RH, Tiberio PJ, Triantafyllou GA, Lamberty PE, Lynch MJ, Kreit JW, et al. Clinical Characterization of E-Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury in 36 Patients in Pittsburgh, Pennsylvania. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 May 15;201(10):1303-1306. doi: 10.1164/rccm.202001-0079LE. PMID: 32023422; PMCID: PMC7233355.

77. Silverman AL, Siddique H, Kumar V, Le TH, Ng J. Vaping induced pneumonitis: a small community hospital's case series and analysis. *BMC Pulm Med.* 2020 May 4;20(1):118. doi: 10.1186/s12890-020-1158-2. PMID: 32366239; PMCID: PMC7197363.

78. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore PP, Armatas C, Byers P, et al. Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1589-1598. doi: 10.1056/NEJMoa1915314. PMID: 32320569.

79. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Beghrakis P. A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the

Respirologist. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 27;17(7):2248. doi: 10.3390/ijerph17072248. PMID: 32230711; PMCID: PMC7177608

80. Cherian SV, Kumar A, Estrada-Y-Martin RM. E-Cigarette or Vaping Product Associated Lung Injury: A Review. *Am J Med*. 2020 Jun;133(6):657-663. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.02.004. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179055.

81. Herr C, Tsitouras K, Niederstraßer J, Backes C, Beisswenger C, Dong L, et al. Cigarette smoke and electronic cigarettes differentially activate bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2020 Mar 12;21(1):67. doi: 10.1186/s12931-020-1317-2. PMID: 32164736; PMCID: PMC7068890.

82. Pushalkar S, Paul B, Li Q, Yang J, Vasconcelos R, Makwana S, et al. Electronic Cigarette Aerosol Modulates the Oral Microbiome and Increases Risk of Infection. *iScience*. 2020 Mar 27;23(3):100884. doi: 10.1016/j.isci.2020.100884. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32105635; PMCID: PMC7113564.

83. Frati G, Carnevale R, Nocella C, Peruzzi M, Marullo AGM, De Falco E, et al. Profiling the Acute Effects of Modified Risk Products: Evidence from the SUR-VAPES (Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking) Cluster Study. *Curr Atheroscler Rep*. 2020 Feb 7;22(2):8. doi: 10.1007/s11883-020-0824-4. PMID: 32034541.

84. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology*. 2020 Mar;294(3):491-505. doi: 10.1148/radiol.2020192585. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31990264.

85. Krishnasamy VP, Hollowell BD, Ko JY, Board A, Hartnett KP, Salvatore PP, et al. Update: Characteristics of a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - United States, August 2019-January 2020.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jan 24;69(3):90-94. doi: 10.15585/mmwr.mm6903e2. PMID: 31971931; PMCID: PMC7367698.

86. Bagale K, Paudel S, Cagle H, Sigel E, Kulkarni R. Electronic Cigarette (E-Cigarette) Vapor Exposure Alters the *Streptococcus pneumoniae* Transcriptome in a Nicotine-Dependent Manner without Affecting Pneumococcal Virulence. *Appl Environ Microbiol*. 2020 Jan 21;86(3): e02125-19. doi: 10.1128/AEM.02125-19. PMID: 31791951; PMCID: PMC6974656.

87. Mikosz CA, Danielson M, Anderson KN, Pollack LA, Currie DW, Njai R, et al. Characteristics of Patients Experiencing Rehospitalization or Death After Hospital Discharge in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jan 3;68(5152):1183-1188. doi: 10.15585/mmwr.mm685152e1. PMID: 31895917; PMCID: PMC6943964.

88. Quinones Tavares Z, Li D, Croft DP, Gill SR, Ossip DJ, Rahman I. The Interplay Between Respiratory Microbiota and Innate Immunity in Flavor E-Cigarette Vaping Induced Lung Dysfunction. *Front Microbiol*. 2020 Dec 16; 11:589501. doi: 10.3389/fmicb.2020.589501. PMID: 33391205; PMCID: PMC7772214.

89. Chaaban T. Acute eosinophilic pneumonia associated with non-cigarette smoking products: a systematic review. *Adv Respir Med*. 2020;88(2):142-146. doi: 10.5603/ARM.2020.0088. PMID: 32383466.

90. Mukhopadhyay S, Mehrad M, Dammert P, Arrossi AV, Sarda R, Brenner DS, et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping). *Am J Clin Pathol*. 2020 Jan 1;153(1):30-39. doi: 10.1093/ajcp/aqz182. PMID: 31621873

91. Nelson JM, Cuadra GA, Palazzolo DL. A Comparison of Flavorless Electronic Cigarette-Generated Aerosol and Conventional Cigarette Smoke on the Planktonic Growth of Common Oral Commensal *Streptococci*. *Int J Environ Res*

Public Health. 2019 Dec 9;16(24):5004. doi: 10.3390/ijerph16245004. PMID: 31835369; PMCID: PMC6949915.

92. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, Navarette KA, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):1017-1026. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30415-1. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31711871.

93. Blagev DP, Harris D, Dunn AC, Guidry DW, Grissom CK, Lanspa MJ. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2073-2083. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32679-0. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31711629.

94. Corriden R, Moshensky A, Bojanowski CM, Meier A, Chien J, Nelson RK, et al. E-cigarette use increases susceptibility to bacterial infection by impairment of human neutrophil chemotaxis, phagocytosis, and NET formation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 Jan 1;318(1):C205-C214. doi: 10.1152/ajpcell.00045.2019. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31664858; PMCID: PMC698582.

95. Song MA, Reisinger SA, Freudenheim JL, Brasky TM, Mathé EA, McElroy JP, et al. Effects of Electronic Cigarette Constituents on the Human Lung: A Pilot Clinical Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020 Feb;13(2):145-152. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0400. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31619441; PMCID: PMC7007320.

96. Ween MP, Hamon R, Macowan MG, Thredgold L, Reynolds PN, Hodge SJ. Effects of E-cigarette E-liquid components on bronchial epithelial cells: Demonstration of dysfunctional efferocytosis. *Respirology*. 2020 Jun;25(6):620-628. doi: 10.1111/resp.13696. Epub 2019 Sep 22. PMID: 31542893.

97. Cuadra GA, Smith MT, Nelson JM, Loh EK, Palazzolo DL. A Comparison of Flavorless Electronic Cigarette-Generated Aerosol and Conventional Cigarette Smoke on the Survival and Growth of Common Oral Commensal

Streptococci. Int J Environ Res Public Health. 2019 May 14;16(10):1669. doi: 10.3390/ijerph16101669. PMID: 31091650; PMCID: PMC6572406.

98. Chaumont M, van de Borne P, Bernard A, Van Muylem A, Deprez G, Ullmo J, et al. Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2019 May 1;316(5): L705-L719. doi: 10.1152/ajplung.00492.2018. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30724099; PMCID: PMC6589591.

99. Chand HS, Muthumalage T, Maziak W, Rahman I. Pulmonary Toxicity and the Pathophysiology of Electronic Cigarette, or Vaping Product, Use Associated Lung Injury. Front Pharmacol. 2020 Jan 14; 10:1619. doi: 10.3389/fphar.2019.01619. PMID: 31992985; PMCID: PMC6971159.

100. Miyashita L, Suri R, Dearing E, Mudway I, Dove RE, Neill DR, et al. E-cigarette vapour enhances pneumococcal adherence to airway epithelial cells. Eur Respir J. 2018 Feb 7;51(2):1701592. doi: 10.1183/13993003.01592-2017. PMID: 29437942.

101. Hwang JH, Lyes M, Sladewski K, Enany S, McEachern E, Mathew DP, et al. Electronic cigarette inhalation alters innate immunity and airway cytokines while increasing the virulence of colonizing bacteria. J Mol Med (Berl). 2016 Jun;94(6):667-79. doi: 10.1007/s00109-016-1378-3. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26804311.

102. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. PLoS One. 2015 Feb 6;10(2): e0116732. doi: 10.1371/journal.pone.0116732. PMID: 25658421; PMCID: PMC4319729.

103. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, Ma J, Kim JH, Sudini K, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral

defenses in a mouse model. PLoS One. 2015 Feb 4;10(2): e0116861. doi: 10.1371/journal.pone.0116861. PMID: 25651083; PMCID: PMC4317176.

104. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. PLoS One. 2014 Sep 22;9(9): e108342. doi: 10.1371/journal.pone.0108342. PMID: 25244293; PMCID: PMC4171526.