

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES

LUIZA SEIDEL DALA BERNARDINA

**EPIDEMIOLOGIA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-RADIOLÓGICAS E
TRATAMENTO DA LESÃO PULMONAR ASSOCIADA A VAPING OU CIGARRO
ELETRÔNICO (EVALI) EM ADULTOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Vitória
2022

LUIZA SEIDEL DALA BERNARDINA

**EPIDEMIOLOGIA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-RADIOLÓGICAS E
TRATAMENTO DA LESÃO PULMONAR ASSOCIADA A VAPING OU CIGARRO
ELETRÔNICO (EVALI) EM ADULTOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Monografia apresentada no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientador: Dra. Lívia Marques da Silva Gama

Vitória
2022

LUIZA SEIDEL DALA BERNARDINA

**EPIDEMIOLOGIA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-RADIOLÓGICAS E
TRATAMENTO DA LESÃO PULMONAR ASSOCIADA A VAPING OU CIGARRO
ELETRÔNICO (EVALI) EM ADULTOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Monografia apresentada no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Aprovado em 10 de maio de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Lívia Marques da Silva Gama
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES
Orientador

Dr. Felipe Silva Vieira
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES

Dra. Silvana Duarte
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES

Dr. Adilson Lamounier Filho
Coordenador do Programa de Residência em Clínica Médica
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES

RESUMO

Os cigarros eletrônicos (também denominados *e-cigarettes* ou *vaping*) foram introduzidos no mercado em 2007 com a promessa de serem menos tóxicos e prejudiciais em comparação com cigarros convencionais. Entretanto, desde 2019 uma série de casos em diversos países elencaram estudos que apontam para a emergência de um novo problema de saúde; uma síndrome pulmonar com manifestações variáveis de instalação aguda e subaguda associado ao uso desses dispositivos, denominada lesão pulmonar associada a *vaping* ou cigarro eletrônico (EVALI - *E-cigarette, or Vaping, product use–Associated Lung Injury*).

A compreensão desta nova patologia se torna cada vez mais relevante visto o aumento de sua incidência e a disseminação do uso destes dispositivos, sobretudo em adolescentes e jovens adultos ainda em desenvolvimento e idade produtiva.

A presente revisão tem por objetivo avaliar os dados presentes na literatura sobre a epidemiologia desta nova entidade e seus impactos na saúde pública, as manifestações clínicas radiológicas bem como as terapêuticas atualmente empregadas para manejo clínico e as sequelas pulmonares relacionadas à EVALI na população com idade superior a 13 anos.

Palavras-chave: Lesão pulmonar; tabagismo; cigarro eletrônico; *vaping*.

ABSTRACT

Electronic cigarettes (also called e-cigarettes or vaping) were introduced to the market in 2007 with the promise of being less toxic and harmful compared to conventional cigarettes. However, since 2019, a series of cases in several countries have listed studies that point to the emergence of a new health problem; a pulmonary syndrome with variable manifestations of acute and subacute onset associated with the use of these devices, called lung injury associated with vaping or electronic cigarette (EVALI - E-cigarette, or Vaping, product use–Associated Lung Injury).

The understanding of this new pathology becomes increasingly relevant due to the increase in its incidence and the dissemination of the use of these devices, especially in adolescents and young adults still in development and productive age.

The present review aims to evaluate the data present in the literature on the epidemiology of this new entity and its impacts on public health, the radiological clinical manifestations as well as the therapies currently used for clinical management and the pulmonary sequelae related to EVALI in the elderly population to 13 years.

Keywords: Lung injury; tabagism; electronic cigarettes, vaping.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Critérios diagnósticos da EVALI

Tabela 02 – Dados dos artigos selecionados para inclusão no estudo

Tabela 03 – Principais achados clínicos da EVALI

Tabela 04 – Principais tratamentos utilizados.

LISTA DE ABREVIATURAS

DFE	Dispositivos eletrônicos de fumo
EVALI	lesão pulmonar associada a <i>vaping</i> ou cigarro eletrônico
CDC	Centro de controle e prevenção de doenças dos Estados Unidos
INCA	Instituto Nacional do Câncer
THC	Tetra-hidrocanabidiol
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	US Food and Drug Administration
FR	Frequência respiratória
IRPM	Incursões respiratórias por minuto
FC	Frequência cardíaca
BPM	Batimentos por minuto
PCR	Proteína C reativa
VHS	Velocidade de hemossedimentação
IOT	Intubação orotraqueal
UTI	Unidade de terapia intensiva
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
K	Potássio
Na	Sódio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGIA	11
4. REFERENCIAL TEÓRICO	12
4.1. TIPOS DE DEF E PROVÁVEIS MECANISMOS PATOGENICOS.....	12
4.2. ORIENTAÇÕES EMITIDAS PELO CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS PARA DIAGNÓSTICO DA EVALI.....	16
5. REVISÃO SISTEMÁTICA	18
5.1. IDENTIFICAÇÃO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS NO ESTUDO.....	18
5.2. EPIDEMIOLOGIA	20
5.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	21
5.4. MANIFESTAÇÕES RADIOLÓGICAS.....	25
5.5. TRATAMENTO	28
6. CONCLUSÃO	31

1. INTRODUÇÃO

O tabagismo é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de diversas doenças pulmonares, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e o câncer pulmonar com grande impacto na saúde pública. Novos dispositivos eletrônicos de fumo (denominados assim no Brasil – DEF) foram incluídos no mercado com a promessa de menor toxicidade, menor concentração de nicotina e, conseqüentemente, menores danos à saúde, com potencial para uso em pacientes com dificuldade para cessação do tabagismo como estratégia de redução de danos.

Entretanto, o *design* moderno e apelo tecnológico fez com que seu uso se expandisse a públicos não-tabagistas, incluindo crianças, adolescentes e jovens adultos. Cerca de 80% dos usuários de DEF têm entre 18 e 34 anos e que 1 em cada 5 jovens de 18 a 24 anos já fez uso desses dispositivos. Pesquisas epidemiológicas recentes nos Estados Unidos mostram que a prevalência de tabagistas (cigarro convencional) foi ultrapassada pela prevalência de usuários dos cigarros eletrônicos¹.

Figura 01. Dispositivos eletrônicos de fumo



Fonte: INCA, 2020⁵

Desde a inserção desses DEF, sobretudo a partir de 2019, foram identificados uma série de casos de uma síndrome pulmonar associados à inalação de *e-cigarretes* com manifestações clínicas variáveis, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e sintomas respiratórios, muitas vezes similares a outras afecções

pulmonares, como tosse, expectoração, dor torácica, dispneia, por exemplo. Estes pacientes apresentam ainda sinais e sintomas constitucionais como febre, fadiga e perda ponderal. ²

Dentre alterações do exame físico, foram relatados achados como hipoxemia, taquicardia e taquipneia associados a alterações em exames de imagem pulmonar ².

Enquanto ainda se pesquisa sobre as principais causas da EVALI e seus mecanismos patogênicos, a recomendação é a de interromper o uso dos DEF e divulgar amplamente os riscos de tal prática ³. É importante ressaltar que tais produtos não possuem liberação pelo *US Food and Drug Administration* (FDA). No Brasil, os novos produtos de tabaco são regulados desde 2009, porém com a importação, o comércio e a propaganda comercial proibidos na resolução da diretoria colegiada (RDC) da ANVISA número 46/2009 ⁴.

2. OBJETIVOS

Analisar o conteúdo científico produzido nos últimos 05 anos e indexado nas principais plataformas on-line sobre EVALI a fim de elencar os principais dados sobre a epidemiologia, manifestações clínico-radiológicas e tratamento desta nova síndrome pulmonar associada aos dispositivos de fumo eletrônicos em adultos.

Objetiva-se, ainda, alertar sobre os potenciais riscos do uso de cigarros eletrônicos e dispositivos vaporizadores (*vaping*) para a saúde pulmonar e os potenciais prejuízos à saúde pública com o aumento desta prática nociva.

3. METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa bibliográfica, utilizando o banco de dados PubMed (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), LILACS (disponível em <https://lilacs.bvsalud.org/>) e Bireme/ MEDLINE (disponível em <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=MEDLINE&lang=p&form=F>), com os seguintes localizadores: “EVALI” e “Lung Injury” em 22/03/2022.

Foram encontrados um total de 301 resultados na base de dados Pub Med, 01 resultado na base de dados LILACS e 01 na plataforma Bireme. O artigo encontrado na plataforma Bireme foi excluído no primeiro momento desta revisão por ser igual ao artigo encontrado na plataforma LILACS.

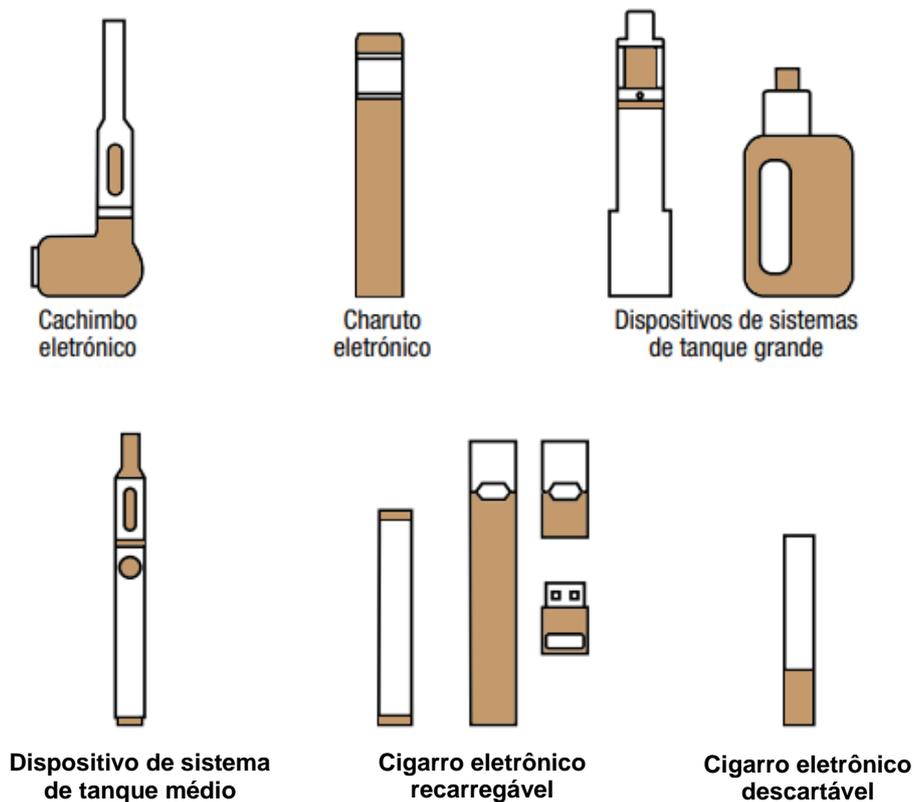
Foram incluídos nesta revisão: artigos de revisão, revisão sistemática e meta-análises publicados em texto na íntegra, em inglês, nos últimos 05 anos (a partir de 01 de janeiro de 2017 até 10 de março de 2022) cuja população-alvo possuísse idade superior a 13 anos, resultando assim, um total de 21 artigos selecionados.

Fora ainda realizada leitura objetiva de cada artigo disponível integralmente e excluídos artigos que se desviassem dos objetivos desta revisão: artigos que abordassem afecções de outros sistemas que não o respiratório, que se direcionasse à população pediátrica ou que não objetivassem estudar dados epidemiológicos, clínico-radiológicos ou tratamento da EVALI ou que não apresentassem informações relevantes para esta revisão. Após análise 08 artigos foram elegíveis para inclusão neste trabalho.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. TIPOS DE DEF E PROVÁVEIS MECANISMOS PATOGÊNICOS

Figura 02. Tipos de dispositivos eletrônicos de fumo (DEF).



Fonte: INCA, 2020 ⁵ modificado

Desde sua criação, as indústrias produtoras de DEFs investiram em novos modelos, com diferentes mecanismos de combustão, dentre as quais destacamos:

- Cigarros eletrônicos: a bateria aquece a solução líquida (*e-liquids*), com ou sem nicotina com produção de aerossol que o usuário inala. Podem conter substâncias psicoativas como o tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol. A composição e a concentração de nicotina nos líquidos variam de acordo com o fabricante ⁵.

- Cigarros aquecidos: a bateria aquece um pequeno cigarro (*HEET* ou *heatstick*), que produz aerossol contendo nicotina e outros produtos químicos. Cada *HEET* contém, aproximadamente, a mesma quantidade de nicotina do que um cigarro convencional ⁵.

- Vaporizadores de ervas secas: aquecem o tabaco picado ou outras ervas, produzindo um aerossol ⁵.

- Produtos híbridos: possuem características de cigarros eletrônicos e de vaporizadores de ervas secas ⁵.

Quanto à composição, inúmeros estudos apontaram grande heterogeneidade nas formulações, com variação nos diluentes, aromatizantes, concentração de nicotina e presença ou não de derivados canabidióides. Ademais, a combustão dos constituintes gera novos compostos químicos como N-nitrosornicotina (NNN) / nitrosamina cetona derivada da nicotina (NNK) – substâncias sabidamente cancerígenas geradas no aquecimento da nicotina derivada do tabaco; também já foram identificados metais como cádmio, mercúrio, chumbo, arsênico, estanho, prata, níquel e alumínio ^{6,7}.

Os aromatizantes são compostos químicos com potencial irritativo para as vias aéreas, como aldeídos (exemplos: benzaldeído em sabores de frutas e cinamaldeído em aromas de canela), diacetil, acetil propionil e acetoína (aromas de manteiga) e álcool ⁷.

Quanto aos diluentes, os mais utilizados são o propilenoglicol e glicerina vegetal, substâncias com potencial irritativo para vias aéreas. Outro dado importante a ser discutido é a degradação térmica dessas substâncias em altas temperaturas formação de aldeídos potencialmente tóxicos, incluindo acetaldeído, formaldeído e acroleína. Tais aldeídos em alta concentração além de irritantes, têm potencial cancerígeno. ^{6,7}

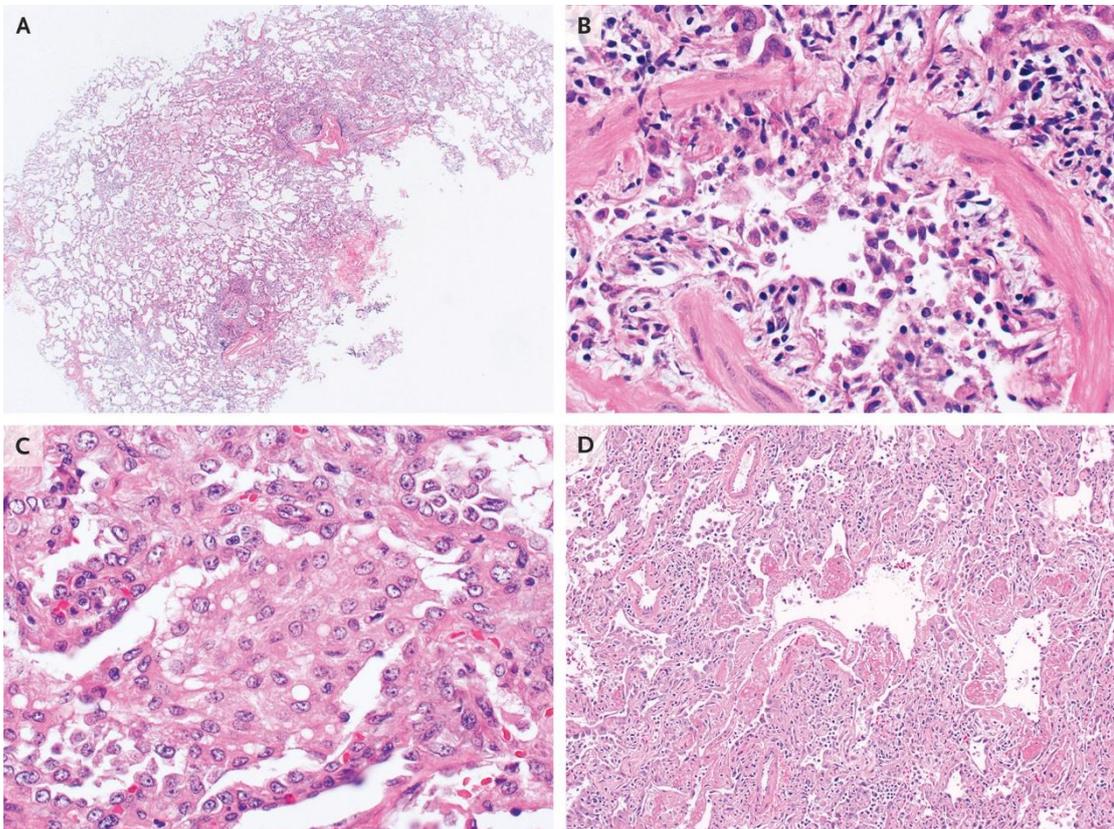
Outros diluentes identificados em alguns modelos de DEF é o acetato de vitamina E, produto de menor valor utilizado para mimetizar a textura e vapor do THC. Embora a ingestão e aplicação dérmica de acetato de vitamina E geralmente não têm sido associados a efeitos adversos à saúde, a inalação de acetato de vitamina E recebeu pouca atenção. Essa substância tem potencial de se ligar ao surfactante e alterar suas propriedades físicas o que resulta em perda da capacidade de manter a tensão superficial necessária para apoiar a respiração no pulmão e, portanto, causando disfunção respiratória. Outro potencial efeito nocivo do acetato de vitamina E ocorre quando a substância é aquecida e cria o ceteno: composto reativo irritante pulmonar. ⁸

Pondera-se que o principal mecanismo de lesão agudo/subagudo – responsável pelo EVALI – é o inflamatório, visto que em estudo retrospectivo de uma série de 12

casos, 91% apresentavam marcadores inflamatórios positivos. Entretanto, a substância gatilho desta cascata inflamatória ainda não foi estabelecida ³.

Ademais, é provável que o aquecimento dos óleos utilizados como diluentes, sua aerossolização e deposição nas vias aéreas inferiores resulta em pneumonia lipóide com fenótipo mais grave devido ao acúmulo de macrófagos (Figura 4) após lesão e lise de células alveolares e células epiteliais. Publicações anteriores delinearam outros diagnósticos diferenciais que incluem processos inflamatórios ou imunológicos, como bronquiolite obliterante com pneumonia em organização e hemorragia alveolar difusa ou pneumonite de hipersensibilidade ³.

Figura 03. Histopatológico de biópsias de pacientes com EVALI.



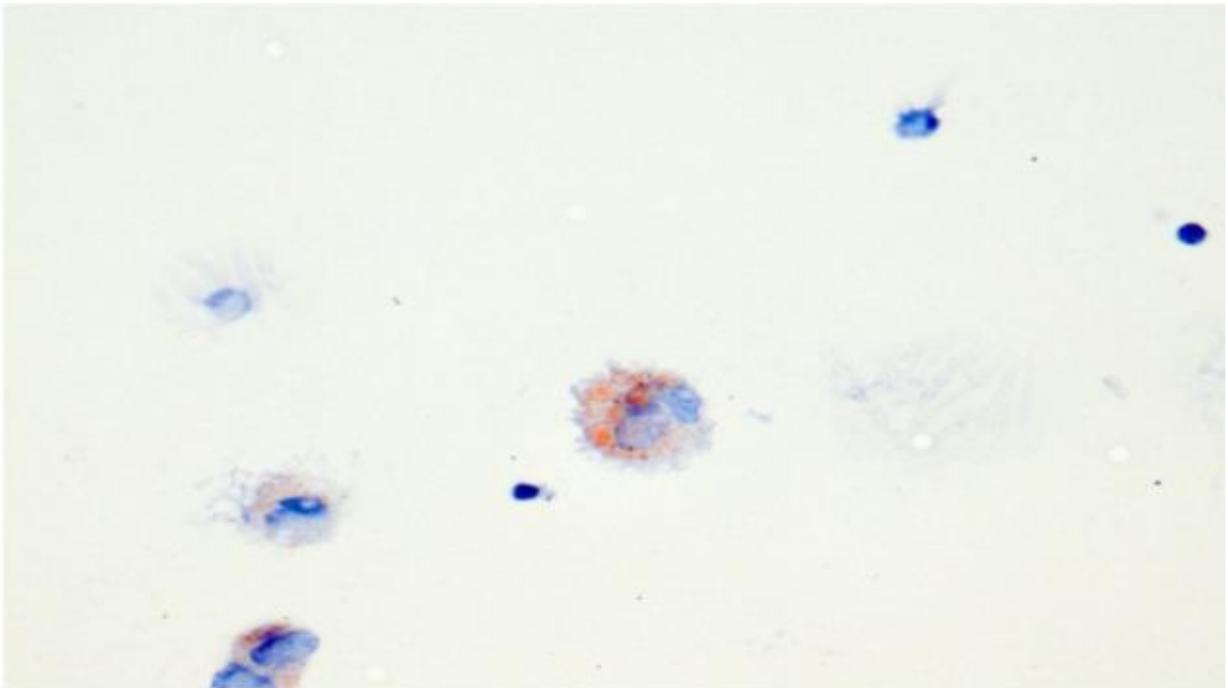
Fonte: BUTT, Y.M. et al Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *New England Journal of Medicine*, out 2019. Disponível em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1913069>

Estudos de biópsias realizadas em pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeito de EVALI demonstram padrão de lesão aguda (Figura 3 A) e subaguda do parênquima pulmonar. Foram identificadas alterações como pneumonite fibrinosa e bronquiolite grave acompanhada de acentuado edema de mucosa, além de

descamação do epitélio bronquiolar e peribronquiolar (Figura 3 B), entretanto sem demais achados específicos.

Macrófagos carregados de conteúdo lipóide (denominados macrófagos espumosos) e vacuolização de pneumócitos foram visualizados em todas as lâminas (Figuras 3 C e 4) associado a grande quantidade de neutrófilos, quantidades variáveis de eosinófilos sem identificação de granulomas. Apesar da visualização de macrófagos espumosos não constam nos achados histopatológicos padrão de lesão que sugira pneumonite lipóide, o que contradiz autores que sugerem tal alteração ser a responsável pelo dano alveolar difuso, representado na figura 3 D ⁹.

Figura 04. Macrófago com vacúolos preenchidos de lipídeos fagocitados. Coloração óleo vermelho O



Fonte: HAGE, R., FRETZ, V., SCHUURMANS, M.M., p. 299, 2020 ¹⁰

Destaca-se que os malefícios dos DEFs não se restringem aos seus efeitos agudos e subagudos. Danos à longo prazo semelhante aos dos cigarros convencionais já foram identificados, como alteração da arquitetura vascular, lesão vascular com redução nas concentrações de óxido nítrico e aumento do estresse oxidativo, por meio da elevação das concentrações de espécies reativas de oxigênio (EROs), ambos responsáveis pelo potencial cancerígeno e desenvolvimento de enfisema pulmonar em pacientes tabagistas ¹¹.

4.2. ORIENTAÇÕES EMITIDAS PELO CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS (CDC) PARA DIAGNÓSTICO DA EVALI;

No ano de 2019 foram reportados 2172 casos de EVALI, incluindo 42 mortes pela síndrome nos Estados Unidos ². Baseado na grande quantidade de casos reportados a síndrome pulmonar associado aos DEF e a dificuldade diagnóstica devido à semelhança do quadro clínico com infecções respiratórias, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos emitiu um documento solicitando atenção a epidemia de EVALI e recomendando a notificação dos casos, sejam confirmados, sejam suspeitos, com base nos critérios diagnósticos listados da tabela 1 ¹². É importante ressaltar que as manifestações clínicas são variadas e não se restringem apenas ao sistema respiratório, sendo identificados pacientes com sintomas gastrointestinais e constitucionais. Demais dados sobre manifestação clínica serão melhor explorados durante a revisão sistemática.

Para realização do diagnóstico é imprescindível coleta de história clínica detalhada, identificando o DEF utilizado – especialmente se produtos com THC ou contendo outros óleos – e sua frequência de uso. É de extrema importância coletar a história patológica pregressa e detalhar os sintomas apresentados pelo paciente, a fim de descartar outros diagnósticos prováveis, como insuficiência cardíaca descompensada, exacerbação de DPOC, crise asmática, pneumonias bacterianas ou virais, tuberculose ou ainda doenças oportunistas em pacientes com histórico de SIDA ¹⁰. Também se orienta a coleta de sinais vitais e busca de sinais no exame físico que possam orientar para outros diagnósticos diferenciais. ¹²

Quanto aos exames complementares, orienta-se direcionar para exclusão de infecções, com coleta de marcadores inflamatórios (PCR e, se disponível, procalcitonina), hemograma, hemoculturas, testes de antígeno urinários para pneumococo e *Legionella spp.* e amostras de secreção nasofaríngea para pesquisa de infecções virais (Influenza, COVID-19 e vírus sincicial respiratório, por exemplo). Considera-se razoável a coleta de gasometria arterial sobretudo nos pacientes hipoxêmicos. ¹⁰

Exames de imagem são essenciais para o diagnóstico de EVALI e, por tal motivo, ao menos uma radiografia de tórax deve ser realizada. ¹⁰

TABELA 01. Critérios diagnósticos da EVALI.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS - EVALI	
CASO CONFIRMADO	
PRESEÇA DE TODOS OS CRITÉRIOS ABAIXO	
Uso de cigarro eletrônico, <i>vaping</i> ou similar até 90 dias antes dos primeiros sintomas	
Infiltrado pulmonar em RX de tórax ou opacidades em vidro-fosco em TC de tórax	
Ausência de infecção pulmonar no início do quadro-clínico definido por	
1. Painel viral respiratório negativo	
2. PCR ou Teste rápido negativo para influenza	
3. Todos os outros testes de doenças infecciosas respiratórias clinicamente indicados (por exemplo, antígeno urinário para <i>Streptococcus pneumoniae</i> e <i>Legionella spp.</i> , cultura de escarro se tosse produtiva, cultura de lavado broncoalveolar -LBA- se feito, hemocultura, infecções respiratórias oportunistas relacionadas ao HIV, se apropriado) são negativas	
Sem evidência em registros médicos de diagnóstico alternativo plausível (Insuficiência cardíaca, neoplasia, Doenças reumáticas, outras doenças pulmonares)	
CASO PROVÁVEL	
PRESEÇA DE TODOS OS CRITÉRIOS ABAIXO	
Uso de cigarro eletrônico, <i>vaping</i> ou similar até 90 dias antes dos primeiros sintomas	
Infiltrado pulmonar em RX de tórax ou opacidades em vidro-fosco em TC de tórax	
Infecção identificada por cultura ou PCR OU critérios mínimos para descartar infecção pulmonar não atendidos (teste não realizado, mas a equipe clínica acredita que esta infecção não é a única causa da lesão pulmonar subjacente)	

Fonte: CDC, 2019¹²

5 – REVISÃO DE LITERATURA

5.1. IDENTIFICAÇÃO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS NO ESTUDO.

Após a pesquisa pelos termos “lung injury” e EVALI nas plataformas indexadoras, oito artigos foram elegíveis para constituírem essa revisão. A identificação dos trabalhos selecionados está melhor descrita na tabela 2, onde pode ser identificados dados como: autores do artigo, data de publicação e periódico publicado, metodologia empregada – quando especificada – e quantificação da amostra estudada.

TABELA 02. Dados dos artigos selecionados para inclusão no estudo.

AUTOR	DATA	NOME	REVISTA DE PUBLICAÇÃO	DESENHO DO ESTUDO	AMOSTRA
TZORTZI, A. et al ¹³	25/03/2020	A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respiriologist	International Journal of Environmental Research and Public Health	Revisão sistemática	41 relatos de caso ou séries de casos - 58 pacientes, 15 com diagnóstico de EVALI
IND, P.W. ¹⁴	27/02/2020	E-cigarette or vaping product use-associated lung injury	British Journal of Hospital Medicine	Revisão bibliográfica	sem metodologia específica
SHINBASHI, M., RUBIN B. K. ¹⁵	04/06/2020	Electronic cigarettes and e-cigarette/vaping product use associated lung injury (EVALI)	Paediatric Respiratory Reviews	Revisão bibliográfica	sem metodologia específica
HAGE, R., FRETZ, V., SCHUURMANS, M.M. ¹⁰	04/02/2020	Electronic cigarettes and vaping associated pulmonary illness (VAPI): A narrative review	Pulmonology	Revisão de literatura	21 relatos de casos, séries de casos - 2417 pacientes
RICE, S.J. et al ¹⁶	29/08/2020	Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury	Journal of Thoracic Oncology	Revisão de literatura	sem metodologia específica
CREEDHARAN, S. et al ¹⁷	12/06/2021	Radiological findings of e-cigarette or vaping product use associated lung injury: A systematic review	Heart&Lung	Revisão sistemática	30 estudos com 184 pacientes
CAO, D. J., et al ¹⁸	16/04/2020	Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury	Journal of Medical Toxicology	Revisão de Literatura	sem metodologia específica
MADO, H., REICHMAN-WRMUSZ, E. e WOJNICZ, R. ¹⁹	07/12/2020	The vaping product use associated lung injury: is this a new pulmonary disease entity?	Reviews on Environmental Health	Revisão de Literatura	62 publicações

Fonte: Elaborada pelo autor

5.2. EPIDEMIOLOGIA

TZORTZI, A. et al¹³ realizaram uma revisão sistemática que envolveu 133 trabalhos com um total de 238 pacientes sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde, dos quais 41 trabalhos – com uma amostra de 58 pacientes – tratavam sobre alterações no sistema respiratório. O estudo revelou 15 casos de EVALI dentre os sintomáticos respiratórios e um caso de EVALI associado a exacerbação de asma. O perfil dos pacientes sintomáticos respiratórios identificado neste estudo revela maioria do sexo masculino (69% dos casos) com idade média de 23 anos (variação de 19 a 33 anos), sendo que 66% eram previamente hígidos.

IND, P.W¹⁴. após análise de três artigos de séries de casos (LAYDEN et al ²⁰; LEWIS et al ²¹; SIEGEL et al ²²) com um total de 1435 pacientes revela dados parecidos, apresentando dominância no sexo masculino (predominância no sexo masculino de 83% por LAYDEN et al, 69% por LEWIS et al e 70% por SIEGEL et al) e jovens, com média de idade de acometimento inferior a 30 anos nos três trabalhos – 19 anos (16-53 anos) por LAYDEN et al; 26 (14 – 66 anos) por LEWIS et al; 24 (13-75 anos) por SIEGEL et al.

SHINBASHI, M., RUBIN B. K.¹⁴ salienta que de agosto de 2019 a fevereiro de 2020, o CDC reportou 2807 casos confirmados de EVALI admitidos em hospitais, com um total de 68 mortes (cerca de 2,4%) com idade média nos pacientes atendidos em pronto socorros de 24 anos e dos pacientes que evoluíram para óbito de 49,5 anos.

Os achados de HAGE, R., FRETZ, V., SCHUURMANS, M.M.¹⁰ além de corroborarem com os demais autores, evidencia que, em todos os estudos analisados, a maioria dos pacientes com casos relatados tinham feito uso de DEF com THC, canabidiol ou óleos derivados destas duas substâncias, entretanto, isso não significaria que os demais DEF seriam mais seguros, visto que também houve associação importante com dispositivos de nicotina; dado este confirmado por RICE, S.J. et al que destaca que, embora a maioria dos casos de EVALI relate o uso de produtos contendo THC, uma minoria dos casos (8%–24%) relatam apenas o uso de produtos de nicotina ou produtos sem nicotina e sem THC (2%–7%). ¹⁶

RICE, S.J. et al ¹⁶ observaram que em todos os conjuntos de dados, os pacientes também tendiam a ser do sexo masculino (62%–79%), com menos de 30 anos (idade média de 23–27 anos) e usaram produtos contendo THC nos últimos 90 dias (76,9%–

91%). Ademais, os autores revelam outro dado interessante: O uso de produtos contendo THC em frequência maior ou igual a cinco vezes por dia está associado a um maior risco de desenvolver EVALI (OR ajustado 3,1, intervalo de confiança de 95%: 1,6–6,0).

Outro dado interessante exposto por este mesmo autor revela o meio pelo qual os DEF foram adquiridos, sendo diferentes de acordo com as faixas etárias e do principal componente do DEF. A maioria dos pacientes obtém produtos de THC de fontes informais (78%), em contrapartida a maioria dos produtos de nicotina foram adquiridos de fontes comerciais (69%). Jovens, menores de 18 anos, adquirem principalmente produtos de THC ou nicotina por meios informais. O grande problema de obter tais produtos em fontes informais é a dificuldade de identificar a composição destes produtos, a qualidade e a segurança de seus componentes. ¹⁶

Uma análise comparativa de pacientes usuários de DEF com sintomas de EVALI versus usuários sem sintomas de EVALI determinou que a aquisição de produtos contendo THC de fontes informais é associada a maior risco de desenvolver a doença em relação a pacientes que compraram os produtos por vias formais - 9,2 (intervalo de confiança de 95%: 2,2–39,4) e 8,5 (intervalo de confiança de 95%:3,8–19,0), respectivamente. ¹⁶

MADO, H., REICHMAN-WRMUSZ, E. e WOJNICZ, R.¹⁹ descrevem que as mulheres constituíram apenas 33% de todos os casos e quase 50% das mortes. 73% das fatalidades foram de pacientes com 35 anos ou mais. Em pacientes com prontuários disponíveis foi encontrada uma porcentagem muito maior de óbitos em pacientes com doenças crônicas, como asma (23% fatal versus 8% não fatal), doenças cardíacas (47% fatal versus 10% não fatal), doenças relacionadas à saúde mental (65% fatal vs. 41% não fatal) e que 52% dos casos fatais foram pacientes obesos, podendo concluir que o prognóstico da EVALI é pior nestas populações: sexo feminino, maiores de 35 anos com doenças crônicas e obesos.

5.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS;

Os principais achados sobre as manifestações clínicas da EVALI estão dispostos na tabela 3.

Dentre os estudos que mencionavam manifestações clínicas foi possível observar que mais de 90% dos pacientes apresentavam síndrome respiratória como principal manifestação clínica, caracterizada por dispneia, taquipneia, tosse seca ou com expectoração, dor torácica e hipoxemia – definido como saturação periférica de oxigênio menor do que 95% - em níveis variados. Presença de hemoptise também foi relatada em 8-12% dos pacientes.^{10,14,15,16,18,19}

Além dos sintomas respiratórios também foi possível observar outros sintomas sistêmicos, como os gastrointestinais, referidos como náuseas, vômito, dor abdominal e diarreia. Sintomas constitucionais, dentre eles, febre, sintoma presente em >70% dos pacientes, mialgia, fadiga, calafrios, sudorese noturna e cefaleia também foram relatados.^{10,16,19}

Quanto aos achados laboratoriais, todos os trabalhos foram concordantes em um padrão de leucocitose (leucócitos >11.000) com predomínio de segmentados, além de elevação de marcadores de fase aguda, como proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e procalcitonina^{10,14,15,16,18,19}. Estudos demonstraram ainda elevação transitória de transaminases, entretanto não pareceram evoluir para manifestações clínicas de dano hepatocelular ou insuficiência hepática^{15,18}. Alguns trabalhos mencionam ainda presença de hipocalcemia ($K < 3,5$ mmol/L) e hiponatremia ($Na < 135$ mmol/L) em 35% e 31% dos pacientes, respectivamente.^{18,19}

Nos estudos selecionados para composição desta revisão não foram mencionadas realização de provas de função pulmonar.

IND, P.W.¹⁴ ressalta que a broncoscopia e o lavado broncoalveolar produziram resultados variáveis, com leucocitose, sem eosinofilia e, muitas vezes, macrófagos 'espumosos' ou carregados de lipídios (visto em coloração com óleo vermelho O positiva), o que levou à sugestão de alterações de pneumonia lipóide. No entanto, paradoxalmente, a histologia disponível (um total de 17 biópsias transbrônquicas e pulmonares abertas) não apoiou o diagnóstico de pneumonia lipóide, mas sim uma possível pneumonite química.

A busca por um marcador diagnóstico definitivo para EVALI levou alguns pesquisadores a sugerir que macrófagos carregados de lipídios (também chamados de "macrófagos espumosos") no líquido de lavado broncoalveolar pudesse ser um biomarcador por ser observado na maioria dos pacientes com EVALI; no entanto, sua

Tabela 03. Principais achados clínicos da EVALI.

Continua

AUTOR	DESENHO DO ESTUDO	AMOSTRA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	OUTROS ACHADOS
TZORTZI, A. et al ¹³ , março 2020	Revisão sistemática	Não constam em análises apenas casos de EVALI	Não constam dados clínicos exclusivos da EVALI	Não constam dados clínicos exclusivos da EVALI
IND, P.W. ¹⁴ , fevereiro 2020	Revisão bibliográfica	Análises de 03 estudos de séries de casos: LAYDEN et al, 2049 (n=58), LEWIS et al, 2019 (n=89) e SIEGEL et al, 2019 (n=1299)	FR > 20 IRPM (43-45%); SpO ₂ <95% (57-69%); FC> 100 BPM 57-64%; 77 a 81% dos casos com sintomas gastrointestinais	Leucocitose, com predomínio de neutrófilos; 89% de hospitalizações, com média de internação 4 a 6,7 dias; 44 a 58% dos pacientes admitidos em UTI 11 a 32% com necessidade de IOT; Mortalidade de cerca de 2%
SHINBASHI, M., RUBIN B. K. ¹⁵ , junho 2020	Revisão bibliográfica	sem metodologia específica	Tosse, dor torácica e taquipneia, febre, taquicardia e hipoxemia. Sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náuseas, vômito e diarreia	Leucocitose com predomínio de neutrófilos, aumento de provas inflamatórias (PCR e VHS), elevação transitória de transaminases.
HAGE, R., FRETZ, V., SCHUURMANS, M.M. ¹⁰ , fevereiro 2020	Revisão de literatura	21 relatos de casos, séries de casos - 2417 pacientes	Dispneia, tosse, dor torácica, taquipneia, febre, estertores crepitantes à ausculta, sibilos à ausculta, hipoxemia, taquicardia. Sintomas gastrointestinais e sintomas constitucionais (mialgia, astenia, fadiga, cefaleia, diaforese, perda de peso)	05 trabalhos relataram presença de hemoptise. Internações de duração variáveis (2 a 47 dias); 02 relatos de necessidade de ECMO, média de necessidade de UTI > 50%

Continuação

Tabela 03. Principais achados clínicos da EVALI

RICE, S.J. et al ¹⁶ , agosto 2020	Revisão de literatura	sem metodologia específica	Tosse (78-85%); dessaturação (0-83%), taquipneia (82-85%), dor torácica (43-52%), hemoptise (8-12%), náusea (61-75%) vômitos (56-72%), dor abdominal ((31-47%), diarreia (34-44%), febre (76-84%), fadiga (41-48%), perda de peso (12-26%) e cefaleia (18-34%)	46-55% dos pacientes foram admitidos em UTI e 17-29% necessitaram de IOT e suporte ventilatório mecânico invasivo.
SREEDHARAN, S. et al ¹⁷ , junho 2021	Revisão sistemática	30 estudos com 184 pacientes	dispneia, febre, taquicardia, fadiga, tosse seca, dor pleurítica, náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal	4,9% de mortalidade
CAO, D. J., et al ¹⁸ , abril 2020	Revisão de Literatura	sem metodologia específica	Dispneia (86%), Dor torácica (49%), tosse (80%), pleurite (98%), expectoração (33%), hemoptise (11%), náusea (71%), vômito (70%), diarreia (40%) dor abdominal (43%), febre (79%), taquicardia (79%), taquipneia (55%) SpO ₂ < 88% (42%), SpO ₂ 89-94% (35%)	Leucocitose com predomínio de neutrófilos (94%), VHS > 30 mm/h (97%) alterações de AST e ALT (41%)
MADO, H., REICHMAN-WRMUSZ, E. e WOJNICZ, R. ¹⁹ , dezembro 2020	Revisão de Literatura	62 publicações	dispneia, febre, taquicardia, fadiga, tosse seca, dor pleurítica, náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal	Leucocitose com predomínio de neutrófilos, aumento de provas inflamatórias: PCR, procalcitonina e VHS

Fonte: Elaborada pelo autor

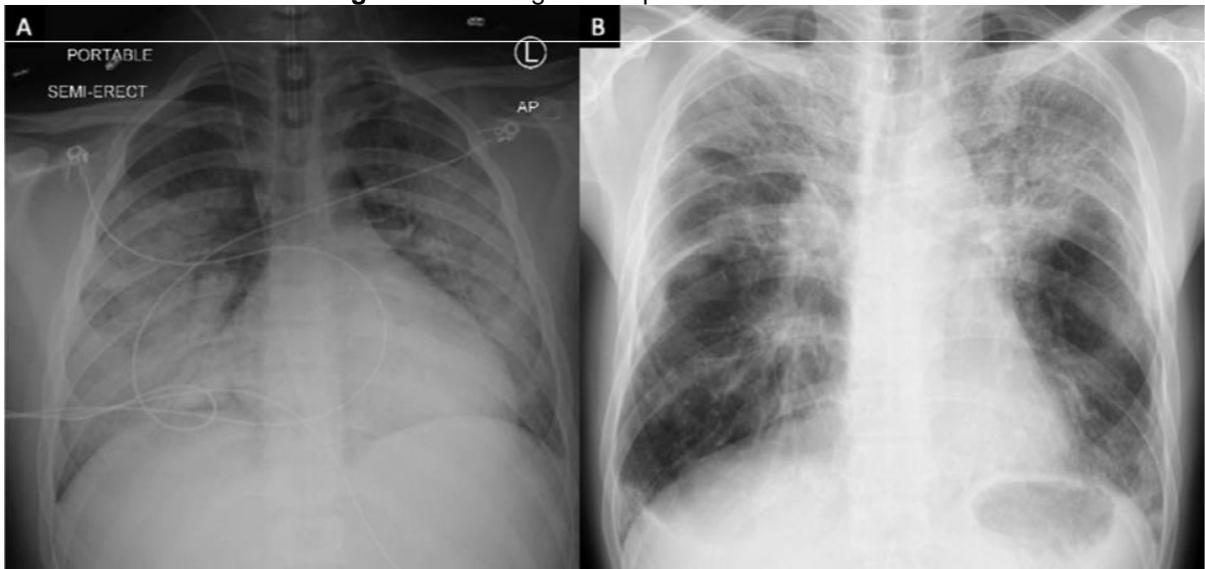
Notas: FR: Frequência respiratória; FC: Frequência cardíaca; IRMP: Incursões respiratórias por minuto; BPM: Batimentos por minuto; UTI: Unidade de terapia intensiva; IOT: Intubação orotraqueal; PCR: Proteína C reativa; VHS: Velocidade de hemossedimentação; ECMO: terapia de Oxigenação por Membrana Extracorpórea

aplicabilidade tem sido contestada por sua baixa especificidade, visto que são encontrados em outras formas de lesão pulmonar aguda relacionada a infecção, aspiração, resposta adversa a medicamentos e doenças autoimunes. A presença de sinais e sintomas clínicos como descrito anteriormente com o achado de macrófagos espumosos no lavado broncoalveolar dá suporte ao diagnóstico de EVALI, mas, sozinho, não é um marcador diagnóstico definitivo.¹⁶

Os estudos revelaram ainda uma grande variação na gravidade dos pacientes, com duração das internações hospitalares variando de 2 a 47 dias segundo HAGE, R., FRETZ, V., SCHUURMANS, M.M.¹⁰, dado que conflita com a média de 4 a 6,7 dias visto por IND, P.W.¹⁴. Entretanto, a maioria dos estudos demonstraram dados similares na proporção de pacientes que necessitaram de suporte em unidades de terapia intensiva (44-67%), suporte ventilatório invasivo (8 a 32%), e letalidade estimada de 2%.^{10,14,15,16,18,19}

5.4. MANIFESTAÇÕES RADIOLÓGICAS

Figura 05. Radiografia de pacientes com EVALI



Fonte: SREEDHARAN, S. et al¹⁷, 2020 p.738

Nota: A imagem à esquerda pertence a um paciente de 18 anos e demonstra opacidades intersticiais bilaterais. A imagem à direita pertence a um paciente de 46 anos demonstrando opacidades nos campos pulmonares superiores bilaterais e segmentos laterais dos pulmões.

IND, P.W.¹⁴ observa que, por definição, haverá alteração em tomografia computadorizada de tórax para diagnóstico da EVALI, segundo os critérios diagnósticos do CDC de 2019 mencionados previamente. Entretanto, observa que em

91% dos casos as alterações foram visualizadas mesmo em radiografias de tórax (Figura 5).

Segundo SHINBASHI, M., RUBIN B. K.¹⁵, houve uma grande variedade de achados tomográficos, entretanto, geralmente estes achados se apresentavam como bilaterais e simétricos com predominância do lobo inferior poupando o espaço subpleural (Figura 6). A consolidação era comum associada a presença de halo reverso ou sinal de atol. RICE, S.J. et al¹⁶ ressalta que as alterações radiológicas são semelhantes nas infecções por COVID-19, portanto, o teste viral é fundamental no diagnóstico diferencial.

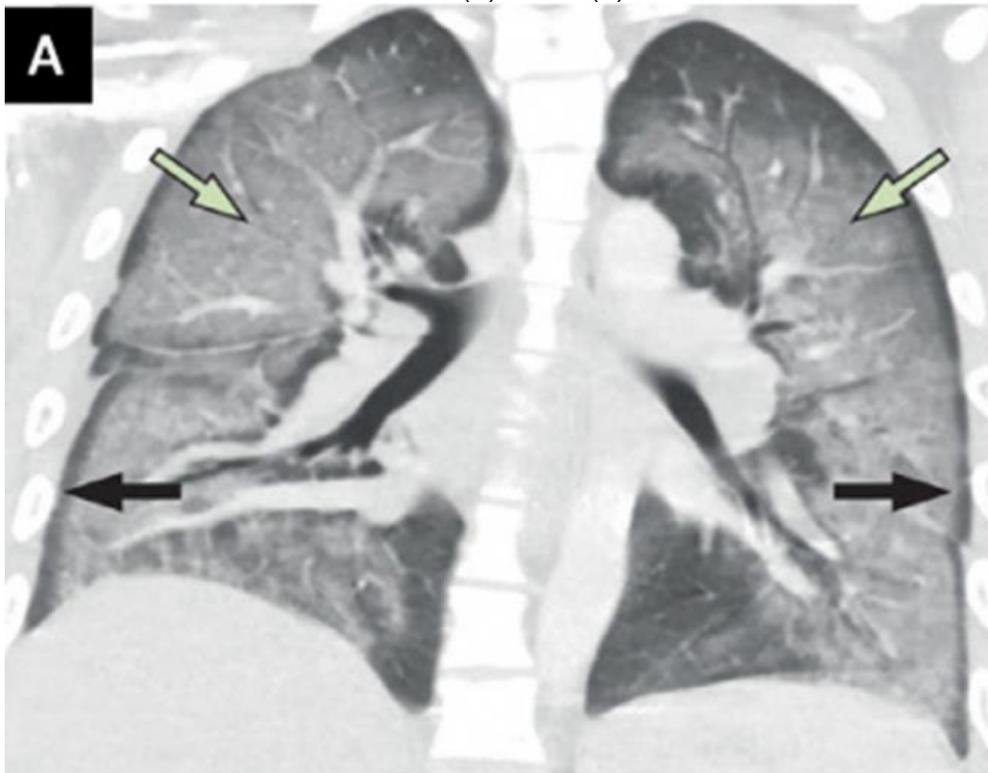
HAGE, R., FRETZ, V., SCHUURMANS, M.M.¹⁰ destaca que as manifestações radiológicas dependem da dose, frequência de uso, características químicas e tipo do DEF utilizado. A manifestação mais comum é a presença de opacidades em vidro fosco, difuso, bilateral e que poupa as periferias (Figura 6) e nodulações em vidro fosco centrolobulares acompanhado ou não de pavimentação de distribuição heterogênea e anárquica. Os seguintes padrões radiográficos já foram descritos em associação à EVALI.

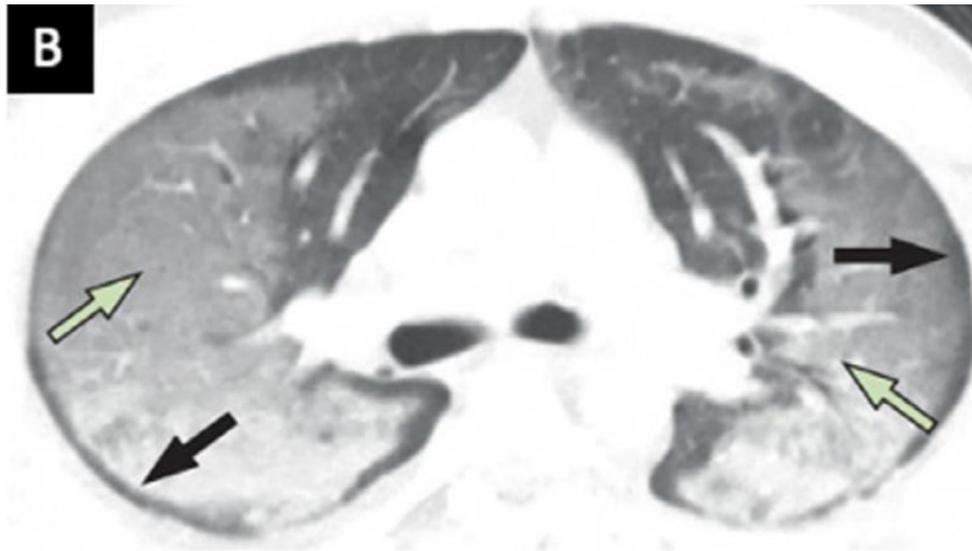
- Pneumonite por hipersensibilidade;
- Pneumonia eosinofílica aguda;
- Pneumonia com derrame pleural;
- Pneumonia em organização;
- Síndrome respiratória aguda grave;
- Hemorragia alveolar difusa;
- Bronquiolite associada a pneumonia;
- Pneumonia intersticial de células gigantes (diagnóstico confirmado por biópsia pulmonar cirúrgica em paciente contaminado com cobalto inalado através de DEF);
- Pneumonia lipoide aguda;
- Bronquiolite;

Outros achados adicionais consistiram em derrames pleurais (50%), leve espessamento da parede brônquica (50%), linfonodos mediastinais aumentados (52 - 75%) e características fibróticas como reticulações, bronquiectasias e faveolamento (35%).^{16,18}

SREEDHARAN, S. et al¹⁷ elucidada que as complicações relacionadas à EVALI mais comuns foram pneumotórax (1,8%), pneumomediastino (3%) e apresenta dados sobre evolução clínico-radiológica destes pacientes: 59,3% dos pacientes tiveram remissão completa dos sintomas e das alterações radiológicas, 17,3% em menos de uma semana, 7,4% de uma a quatro semanas e 3,7% de 4 semanas a um ano. Entretanto é importante lembrar que os efeitos da EVALI em longo prazo são desconhecidos.

Figura 06. Tomografia computadorizada de tórax de paciente com diagnóstico de EVALI – corte coronal (A) e axial (B).





Fonte: SREEDHARAN, S. et al¹⁷, 2020 p.739

Nota: Tomografia computadorizada de tórax demonstrando opacidades em vidro fosco bilaterais difusas (seta cinza) e preservação no espaço subpleural (seta preta).

5.5. PROTOCOLOS CLÍNICOS E TRATAMENTO

As principais terapêuticas e procedimentos utilizados para tratamento clínico de pacientes com diagnóstico de EVALI estão contidos na tabela 04.

Atualmente o tratamento da EVALI é empírico e baseia-se em 4 pilares:

1) Interrupção do uso de DEFs;

2) Suporte clínico para pacientes com hipoxemia (definida como saturação de oxigênio periférica inferior a 95%), seja por meio de cânula nasal, oxigênio suplementar em alto fluxo, ventilação com pressão positiva, suporte ventilatório invasivo ou até mesmo oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO);

3) Considerar cobertura antibiótica ou antiviral quando não for possível afastar a presença de infecções, visto que, além de ser o principal diagnóstico diferencial da EVALI, as infecções pulmonares são determinantes para piora dos sintomas clínicos, piora da hipoxemia e maior risco de desfecho desfavorável. Ademais, as lesões pulmonares causadas pelo uso de DEFs parecem deixar os pacientes mais susceptíveis às infecções;

4) Uso de terapia com doses moderadas a altas de corticoides, posto que até o momento a principal explicação para desenvolvimento da síndrome é reação inflamatória aos compostos dos DEFs.^{10,14,16,17,18,19}

Tabela 04. Principais tratamentos utilizados.

	TZORTZI, A. et al¹³, março 2020*	IND, P.W.¹⁴, fevereiro 2020	SHINBASHI, M., RUBIN B. K.¹⁵, junho 2020**	HAGE, R., FRETZ, V., SCHUURMANS, M.M.¹⁰, fevereiro 2020	RICE, S.J. et al¹⁶, agosto 2020	SREEDHARAN, S. et al¹⁷, junho 2021	CAO, D. J., et al¹⁸, abril 2020	MADO, H., REICHMAN-WRMUSZ, E. e WOJNICZ, R.¹⁹, dezembro 2020
Corticosteroides	-	75-92%	-	67-95%	80-95%	87,8%	91%	90%
Antibioticoterapia	-	90%	-	90-92%	90-98%	73,5%	90%	-
Oxigênio suplementar (cateter nasal)	-	87%	-	33-88%	76-88%	-	82%	76-88%
Oxigênio suplementar em de alto fluxo	-	-	-	47-50%	29-47%	7,6%	47%	47%
Ventilação não invasiva com pressão positiva	-	-	-	8-28%	22-28%	11,4%	30%	30%
IOT	-	11-32%	-	8-17%	17-29%	20,1%	22%	22-32%
Suporte em UTI	-	44-58%	-	55-67%	46-55%	48,9%	54%	58%
Outros	-	-	-	02 relatos de necessidade de ECMO	-	1,6% ECMO 0,6% Imunossupressores (Rituximabe e micofenolato mofetila) 0,6% Broncodilatadores	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor

Notas: IOT: Intubação orotraqueal; UTI: Unidade de terapia intensiva; ECMO: terapia de Oxigenação por Membrana Extracorpórea

* Artigo não mencionam dados específicos de pacientes com diagnóstico de EVALI

** Artigo não menciona tratamentos utilizados

Dentre os antibióticos mais utilizados, destacam-se com cobertura para patógenos provenientes da comunidade como cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxone, por exemplo) associadas ou não a macrolídeos, como a azitromicina ou ainda fluoroquinolonas respiratórias (Levofloxacino). Recomenda-se o uso de antivirais em caso de suspeita de influenza em paciente com risco para desenvolvimentos de complicações pelo vírus. ^{10,18,19}

O uso do corticoide demonstrou melhora clínica em 65–82%, entretanto, ainda são poucas as evidências que suportam esta terapia, visto que ainda não foram realizados estudo experimentais que comprovem a eficácia desta propedêutica. Recomenda-se seu uso com cautela naqueles pacientes com suspeita de infecção concomitante. ^{10,18,19}

Os estudos também não demonstram uniformidade dentre o melhor tipo e esquema de terapia com glicocorticoides; alguns autores indicam pulso com uso de metilprednisolona 0,5 - 1 mg/kg/dia, seguido de prednisona 40 a 60 mg/dia. Outros esquemas encontrados foram o uso de metilprednisolona 40 mg 8/8 horas até melhora clínica, ou ainda metilprednisolona 120 mg por dia por 2 a 3 dias, seguido de prednisona de 40 a 60 mg/dia por cerca de 11 dias. ^{18,19}

6. CONCLUSÃO

A chegada de novos dispositivos eletrônicos de fumo tem emergido como um grande problema da saúde pública, tanto por atrair a população tabagista com a promessa de serem menos maléfica a saúde, quanto por incentivarem o fumo em um novo público de usuários não tabagistas, como os adolescentes e adultos jovens.

Apesar de serem vendidos como uma alternativa mais saudável do que o tabagismo com cigarros convencionais, estudos apontam os potenciais danos a saúde causados pelos DEF e ainda chamam atenção para a dificuldade de monitorar seus efeitos e a etiologia das alterações pela variedade de composições e tipos de cigarros eletrônicos disponíveis no mercado.

Além da detecção de substâncias nocivas nestes produtos (como metais, solventes oleosos, aromatizantes, canabidioides e nicotina), ainda em estudo quanto aos seus efeitos sistêmicos e no tecido pulmonar, foram reportados ao CDC uma série de casos com manifestações clínicas similares associados ao uso de DEF.

O estudo dos casos revela que a síndrome pulmonar é predominante em homens com idade média inferior a 30 anos e previamente hígidos. Revelam também uma mortalidade de cerca de 2%, sendo que os pacientes que evoluíram com a forma mais grave da doença tinham em média 47 anos, histórico médico de comorbidades como obesidade, asma e alteração cardíacas. O desfecho óbito foi proporcionalmente maior em mulheres.

A EVALI é uma síndrome pulmonar caracterizada por sintomas respiratórios associada ou não a sintomas gastrointestinais e constitucionais que se apresenta em diferentes níveis de gravidade: desde quadros pulmonares sem repercussão na oxigenação dos pacientes até insuficiência respiratória aguda hipoxêmica e síndrome respiratória aguda grave, com necessidade de suplementação de oxigênio em altos fluxos, assistência ventilatória mecânica e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).

As manifestações radiológicas em tomografia de tórax estão sempre presentes, são variáveis e frequentemente vistas também em RX de tórax. Dentre elas destaca-se opacificações bilaterais. Os achados em tomografia computadorizada de tórax revelam opacidades em vidro fosco, circundados ou não por áreas de consolidação (sinal do halo invertido), bilaterais e que poupam os espaços subpleurais. Também se

revela o achado de micronódulos centrolobulares. Em um terço dos pacientes também foi possível observar sinais de fibrose pulmonar, como reticulações, bronquiectasias e faveolamento.

Por ter quadro clínico similar a infecções como influenza, pneumonia bacteriana, covid-19 ou ainda pneumonias fúngicas, é essencial a realização de testes diagnósticos visando o diagnóstico diferencial, ou ainda descartar a presença concomitante das duas enfermidades.

Atualmente o tratamento utilizado visa interromper o uso do DEF, garantir suporte ventilatório e suplementação de oxigênio em pacientes hipoxêmicos, antibioticoterapia naqueles pacientes com diagnóstico ou forte suspeita de infecções concomitantes e corticoterapia, que tem como função reduzir a inflamação pulmonar. Entretanto, dados sobre a eficácia do tratamento empregado ainda são escassos pela falta de estudos experimentais nesta população;

Pouco se sabe sobre as sequelas a longo prazo da EVALI, entretanto foi possível observar que em grande parte dos pacientes parece haver regressão completa dos sintomas e alterações radiológicas ao longo de um ano.

É importante ressaltar que por se tratar de uma entidade nosológica nova e ainda pouco estudada com auge epidêmico coincidente com a pandemia de SARS-CoV2, doença com manifestações clínicas e radiológica similar às da EVALI, existe a possibilidade de subnotificação, prejudicando estudos maiores sobre a população afetada, fisiopatogenia e evolução destes pacientes.

São necessárias mais pesquisas para melhor caracterização desta síndrome posto que muitos dos seus aspectos permanecem sem respostas definitivas: qual a etiologia e mecanismos patogênicos da EVALI? Qual a eficácia dos esquemas terapêuticos propostos? Existe tratamento capaz de reduzir a mortalidade e a morbidade destes pacientes? Quais complicações a curto, médio e longo prazo dos pacientes acometidos? Quais são as sequelas pulmonares derivadas da inflamação proporcionada por esta doença?

Enquanto estas dúvidas não são solucionadas, órgãos de saúde pública alertam para que seja evitado o consumo destes dispositivos e cobram das autoridades maior fiscalização da produção e do comércio dos cigarros eletrônicos e produtos de *vaping*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BERTONI. N; SZKLO A, S. *Dispositivos eletrônicos para fumar nas capitais brasileiras: prevalência, perfil de uso e implicações para a Política Nacional de Controle do Tabaco*. Cadernos de saúde pública. Vol. 37 No. 7, novembro 2021. ISSN: 1678-4464. Disponível em: <<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/static//arquivo/1678-4464-csp-37-07-e00261920.pdf>> Acesso em: 22/03/2022.

- 2 JATLAOUI, T. C., et al: *Interim Guidance for Health Care Providers for Managing Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use–Associated Lung Injury — United States, November 2019*. Morbidity and Mortality Weekly Report 2019. Vol. 68. No. 46, novembro 2019. Disponível em <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6846e2-H.pdf>> Acesso em 22/03/2022

- 3 KALININSKIY, A. et al, *E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach*. The Lancet, vol 7, n 12, p. 1017-1026, Dezembro 2019 Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(19\)30415-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(19)30415-1/fulltext)>. Acesso em: 22/03/2022.

- 4 MINISTÉRIO DA SAÚDE. RESOLUÇÃO Nº 46, DE 28 DE AGOSTO DE 2009. Proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico. Brasília,DF, agosto 2009. Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0046_28_08_2009.html>.

- 5 INCA. *Velhas Novidades*. Rede Câncer. Rio de Janeiro Ed. 45. Pg 5-9, março 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//redecancer-ed45-web-completo.pdf>> Acesso em: 23/03/2022.

- 6 PISINGER, C. *A systematic review of health effects of electronic cigarettes*, WHO, dezembro 2015. Disponível em: <<https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2019/11/08-WHO-2015-REVISAO-MALEFICIOS-ECIG.pdf>> Acesso em 22/03/2022

- 7 BALS, R. et al. *Electronic Cigarettes – Task Force report from the European Respiratory Society*. European Respiratory Journal. Vol 53, nº 2. novembro 2018. Disponível em < <https://erj.ersjournals.com/content/53/2/1801151> > Acesso em 22/03/2022
- 8 BLOUNT, B. C. *Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI*. The New England Journal of Medicine. Vol 382, Nº 8, P. 697-705, fevereiro 2020, Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916433#article> >. Acesso em 23/03/2022.
- 9 BUTT, Y.M. et al *Pathology of Vaping-Associated Lung Injury*. The. New England Journal of Medicine, Vol 381 Nº18, p. 1780-1781, out 2019. Disponível em < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1913069> >. Acesso em 23/03/2022
- 10 HAGE, R., FRETZ, V., SCHUURMANS, M.M., *Electronic cigarettes and vaping associated pulmonary illness (VAPI): A narrative review*. Pulmonology. Vol 26, Nº 5, P 291-303. Outubro 2020. Disponível em < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043720300350?via%3Dihub> >. Acesso em 22/03/2022.
- 11 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2018. *Public health consequences of e-cigarettes*. Washington, DC: The National Academies Press. Disponível em <<https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2020/11/2018-ecig-nacional-academy.pdf>>. Acesso em 22/03/2022.
- 12 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Lung injury surveillance. Primary case definitions*. U.S Department of Health and Human Services. Setembro de 2019. Disponível em <https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/assets/2019-Lung-Injury-Surveillance-Case-Definition-508.pdf >. Acesso em 22/03/2022.
- 13 TZORTZI, A. et al. *A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respirologist*. International Journal of Environmental Research and Public Health. Vol 17, Nº 7 p. 2248, março de 2020. Disponível em < <https://doi.org/10.3390/ijerph17072248> >. Acesso em 22/03/2022.

- 14 IND, P.W. *E-cigarette or vaping product use-associated lung injury*. British Journal of Hospital Medicine, Vol. 81, Nº 4, abril 2020. Disponível em < <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0076> >. Acesso em 22/03/2022.
- 15 SHINBASHI, M., RUBIN B. K. Electronic cigarettes and e-cigarette/vaping product use associated lung injury (EVALI). Paediatric Respiratory Reviews, Vol. 36, p. 87-91, novembro 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526054220300889?via%3Dihub> >. Acesso em 22/03/2022
- 16 RICE, S.J. et al. *Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury*. Journal of Thoracic Oncology. Vol 15 Nº 11, P. 1727-1737, agosto 2020. Disponível em <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086420306729>>. Acesso em 22/03/2022
- 17 SREEDHARAN, S. et al. *Radiological findings of e-cigarette or vaping product use associated lung injury: A systematic review*. Heart & Lung. The Journal of cardiopulmonar and acute care. Vol. 50 Nº5, p. 736-741, setembro 2021. Disponível em <[https://www.heartandlung.org/article/S0147-9563\(21\)00183-7/fulltext](https://www.heartandlung.org/article/S0147-9563(21)00183-7/fulltext)>. Acesso em 22/03/2022
- 18 CAO, D. J., et al. *Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury*. Journal of Medical Toxicology. Vol. 16, Nº, p. 295-310. Abril de 2020. Disponível em < <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00772-w> >. Acesso em 22/03.2022.
- 19 MADDO, H., REICHMAN-WRMUSZ, E. e WOJNICZ, R. *The vaping product use associated lung injury: is this a new pulmonary disease entity*. Reviews on Environmental Health. Vol. 36, Nº 2, p. 145-157, dezembro 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0076> >. Acesso em 22/03/2022.
- 20 LAYDEN, J.E. et al. *Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin - preliminary report*. The New England Journal of Medicine. Vol 328, Nº 10, p. 903-

916, março 2019. Disponível em <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911614>>. Acesso em 24/03/2022.

21 LEWIS, N. et al. *E-cigarette use, or vaping, practices and characteristics among persons with associated lung injury - Utah, April–October 2019*. CDC - Morbidity and Mortality Weekly Report. Vol. 68, Nº 42, p.953–956. Outubro 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6842e1>>. Acesso em 24/03/2022.

22 SIEGEL, D.A.et al. *Update: interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury - United States, October 2019*. Morbidity and Mortality Weekly Report 2019. Vol. 68, Nº 41, p. 919–927. Disponível em <<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6841e3>>. Acesso em 24/03/2022.