

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MARCELA SEIXAS MAIA DA SILVA

**NOVAS DESCOBERTAS SOBRE A PATOGÊNESE DA LESÃO PULMONAR INDUZIDA
POR CIGARRO ELETRÔNICO: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

BRASÍLIA
2023

Marcela Seixas Maia da Silva

**NOVAS DESCOBERTAS SOBRE A PATOGÊNESE DA LESÃO PULMONAR INDUZIDA
POR CIGARRO ELETRÔNICO: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Monografia apresentada ao Departamento
de Medicina - CEUB

Orientadora: Lícia Zanol Lorencini Stanzani

BRASÍLIA

2023

RESUMO

A Lesão Pulmonar Induzida por Cigarro Eletrônico/E-cigarette (EVALI) é uma doença respiratória relacionada ao uso de cigarros eletrônicos cujo quadro clínico manifesta-se com sinais e sintomas sistêmicos, pulmonares e gastrointestinais. O diagnóstico é feito com base no histórico de uso de cigarro eletrônico de no mínimo 90 dias associado necessariamente a alterações em radiografia ou tomografia de tórax. O surgimento do cigarro eletrônico ocorreu em 2003 e, no Brasil, a venda e propaganda de cigarros eletrônicos foram proibidas em 2009 devido à ausência de evidências científicas sobre sua segurança. Em 2019, os EUA alertaram sobre a epidemia de EVALI, o que desencadeou investigações mais profundas no assunto. A EVALI afeta principalmente indivíduos do sexo masculino, com idade média de 21 anos. A patogênese da EVALI é complexa e está relacionada à diversidade de dispositivos e líquidos utilizados nos cigarros eletrônicos. Substâncias como nicotina, THC, CBD, propilenoglicol, glicerina vegetal e acetato de vitamina E podem levar a inflamação, redução de surfactante pulmonar e alteração da imunidade inata a nível pulmonar assim como redução da função pulmonar e da capacidade antibacteriana. Os sintomas da EVALI incluem tosse, dor torácica, falta de ar, sintomas gastrointestinais, febre e perda de peso. Das complicações encontradas na literatura encontra-se redução da função pulmonar, constatados por espirometria, e morte. Não existe um cigarro eletrônico considerado seguro ou menos prejudicial à saúde. A prevenção e conscientização sobre os riscos associados ao uso de cigarros eletrônicos são fundamentais para evitar a ocorrência da EVALI.

Palavras-chave: Acetato de Vitamina E, EVALI, Cigarro Eletrônico

Abstract

Electronic Cigarette/Vaping-Associated Lung Injury (EVALI) is a respiratory disease related to the use of electronic cigarettes, whose clinical presentation manifests with systemic, pulmonary, and gastrointestinal signs and symptoms. The diagnosis is based on a history of electronic cigarette use for at least 90 days, necessarily associated with changes in chest radiography or tomography. The emergence of electronic cigarettes occurred in 2003, and in Brazil, the sale and advertising of electronic cigarettes were banned in 2009 due to the lack of scientific evidence regarding their safety. In 2019, the USA issued a warning about the EVALI epidemic, which triggered further investigations on the subject. EVALI primarily affects young adult males, with an average age of 21 years.. The pathogenesis of EVALI is complex and is related to the diversity of devices and liquids used in electronic cigarettes. Substances such as nicotine, THC, CBD, propylene glycol, vegetable glycerin, and vitamin E acetate can lead to pulmonary changes, such as inflammation, reduction of pulmonary surfactant, alteration of innate pulmonary immunity, as well as reduced lung function and antibacterial capacity. The symptoms of EVALI include cough, chest pain, shortness of breath, gastrointestinal symptoms, fever, and weight loss. Complications found in the literature include reduced lung function, as determined by spirometry, and death. There is no electronic cigarette considered safe or less harmful to health. Prevention and awareness of the risks associated with the use of electronic cigarettes are crucial to avoid the occurrence of EVALI.

Keywords: Vitamin E Acetate, EVALI, E-Cigarette

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO-----	4
2. MÉTODO -----	5
3. EPIDEMIOLOGIA -----	6
4. PATOGÊNESE-----	6
5. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS -----	9
6. PERSPECTIVAS FUTURAS -----	9
7. CONCLUSÃO -----	12
8. REFERÊNCIAS -----	14

INTRODUÇÃO

A Lesão Pulmonar Induzida pelo Uso de Cigarro Eletrônico/E-cigarette, conhecida como EVALI (sigla em inglês para Vaping Product Use Associated Lung Injury), é uma condição respiratória caracterizada pelo dano pulmonar causado pelo uso de cigarro eletrônico. Clinicamente se manifesta de forma não específica, apresentando sintomas sistêmicos, como febre, fadiga e taquicardia, sintomas respiratórios, como tosse, falta de ar e respiração acelerada, e sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, diarreia e náusea.

O diagnóstico da EVALI é estabelecido clinicamente quando há histórico de uso de cigarro eletrônico por um período mínimo de 90 dias antes do surgimento dos sintomas. Além disso, é necessário observar a presença de infiltrado pulmonar em radiografias ou tomografias computadorizadas de tórax e excluir outras possíveis causas, como infecções, conforme apontado pelo Center of Disease Control and Prevention, CDC (2019).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o registro da invenção do cigarro eletrônico ocorreu em 2003, assim como seu uso no Brasil. Desde então, foi constatada uma significativa heterogeneidade desse dispositivo, englobando as variedades descartáveis de uso único, recarregáveis com refis líquidos (que apresentam formulações diversas, o que as torna ainda mais distintas umas das outras), sistemas abertos, fechados, produtos de tabaco aquecido e *pod* (sais de nicotina e outras substâncias diluídas em líquido). Esses dispositivos eletrônicos surgiram no mercado como uma alternativa, dita mais saudável, para tabagistas.

Em 2009, a Anvisa ligada ao Ministério da Saúde do Brasil, proibiu a comercialização, importação e propaganda do Cigarro Eletrônico, por meio da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC nº 46, 28 de agosto de 2009). A proibição foi realizada pelo princípio de precaução, tendo em vista a falta de evidência científica sobre seus efeitos à saúde.

Em setembro de 2019, o Conselho Federal de Medicina (CFM) do Brasil recebeu um alerta de médicos dos Estados Unidos sobre uma possível epidemia de Lesão Pulmonar Induzida por Cigarro Eletrônico (EVALI) em território estadunidense (Crotty et al., 2020). Segundo o CDC, em junho de 2019 foram reportados mais de 2400 casos de EVALI nos EUA. A EVALI foi

oficialmente registrada como uma patologia em agosto de 2019. Em fevereiro de 2020, mais de 2800 pacientes foram admitidos nos hospitais, dos quais foram registradas 68 mortes. Esse surto fez com que CDC e o National Institute of Health (NIH) desenvolvessem protocolos para investigar e caracterizar melhor a síndrome. Em outubro do mesmo ano, pesquisadores americanos se reuniram para identificar as prioridades para pesquisas e manejo da EVALI, destacando estratégias para aprimorar o diagnóstico, tratamento e estratégia de prevenção.

A Anvisa registra oficialmente apenas sete casos de Evali no Brasil. No entanto, os médicos expressam preocupação de que esse número esteja subestimado, uma vez que a doença não é de notificação compulsória no país. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) solicitou à Anvisa que a Evali fosse incluída na lista de doenças de notificação obrigatória, mas a agência não atendeu a essa solicitação. Essa falta de notificação obrigatória levanta questionamentos sobre a precisão dos dados e pode indicar que a verdadeira incidência da Evali no país é maior do que os números oficialmente relatados. Atualmente, perpetua-se a venda ilegal de cigarros eletrônico no Brasil

METODOLOGIA

Este trabalho teve como objetivo analisar estudos recentes sobre a patogênese da lesão pulmonar induzida por cigarro eletrônico (EVALI), utilizando artigos científicos publicados em revistas classificadas como Qualis A1 na área de Pneumologia que constam na base de dados PubMed. A seleção dos artigos científicos seguiu critérios específicos, buscando artigos com as palavras chave “EVALI”, “Vitamin E Acetate”, "E-Cigarette", priorizando estudos publicados em revistas classificadas como Qualis A1, nos últimos 5 anos, para garantir a atualidade das informações.

Para enriquecer a pesquisa, foram realizadas consultas em bancos de dados nacionais, como o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a fim de obter informações específicas sobre políticas de saúde e regulamentações relacionadas ao tema em questão. E para uma perspectiva internacional, também foram realizadas consultas em bancos de dados dos Estados Unidos, como o Centers for Disease Control and Prevention e o National Institutes of Health, a fim de obter dados e estudos relevantes para a discussão.

EPIDEMIOLOGIA

Estudos americanos constataram que a população mais acometida pela doença era composta por jovens adultos do sexo masculino (79%), com idade média de 21 anos, sendo a metade deles usuários de outros produtos contendo nicotina ou tetrahydrocannabinol (THC) (Zou, 2020; Layden, 2020). O CDC estabeleceu que o uso de cigarro eletrônico contendo THC pelo menos 5 vezes ao dia está associado a um maior risco de desenvolver EVALI.

Conforme dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) de 2019, realizada pelo IBGE (2021) em parceria com o Ministério da Saúde e com o apoio do Ministério da Educação, identificou-se que 16,8% dos escolares entre 13 e 17 anos já haviam experimentado o cigarro eletrônico. A proporção foi de 13,6% para estudantes de 13 a 15 anos e de 22,7% para aqueles de 16 e 17 anos. Houve variação importante entre as regiões do país, com maior experimentação de cigarro eletrônico na região Centro-Oeste (23,7%), Sul (21,0%) e Sudeste (18,4%), em comparação com as regiões Nordeste (10,8%) e Norte (12,3%). Em relação ao gênero, os homens apresentaram maior experimentação (18,1%) em comparação com as mulheres (14,6%), predominância observada em todas as regiões.

PATOGÊNESE

O cigarro eletrônico contém uma variedade de substâncias que são inaladas pelo usuário. Dentre elas encontramos a nicotina, propilenoglicol, glicerina vegetal, THC e canabidiol (CBD) (Cao et al., 2020). Os líquidos com THC são criados por meio da extração dos óleos da planta *Cannabis sativa*, e são posteriormente destilados e purificados, e acrescidos de solventes hidrofílicos - como o propilenoglicol e glicerina vegetal, terpenos- e compostos lipofílicos - como acetato de vitamina E (VEA) e triglicerídeos de cadeia média-. Outros componentes presentes são flavorizante (vanilina, mentol, cânfora, mirreno, pineno) e metais pesados (chumbo, arsênico, níquel e mercúrio) esse último sendo encontrado em cartuchos falsificados, assim como evidência de pesticidas e agrotóxicos (como miclobutanil) (Butt et al., 2019).

Propilenoglicol é um líquido inodoro, incolor, de sabor levemente adocicado, conhecido pelo seu uso em produtos alimentícios e farmacêuticos. Já a Glicerina Vegetal é um líquido com maior viscosidade comparativamente, obtido por meio de óleos vegetais, óleo de coco ou óleo de

palma. A inalação desses solventes hidrofílicos pode levar a complicações diferentes daquelas causadas pela inalação de substâncias lipofílicas, que não são facilmente absorvidas pelos pulmões.

Há evidência que sugere que a exposição crônica a solventes convencionais usados no cigarro eletrônico, como propilenoglicol e glicerina vegetal, causam acúmulo de lipídeos no citoplasma de macrófagos (evidenciado em humanos e camundongos), assim como produção prejudicada de surfactante (evidenciado em camundongos). O estudo “Lipid-laden Macrophages Are Not Unique to Patients with E-Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury” (GHOSH et al., 2021) realizou lavado bronco alveolar (LBA) para avaliar deposição lipóide de macrófagos [medido pela coloração Oil Red O (ABcam)], capacidade antibacteriana e nível de proteínas surfactantes. Eles encontraram que fumantes e *vapers* tiveram aumento de macrófagos com acúmulo de lipídios em comparação com não fumantes, mas praticamente igual entre si, concluindo que a extensão de deposição lipídica não foi diferente entre vapers e fumantes, não sendo uma característica única dos paciente com EVALI. Macrófagos com depósito lipídico apontam para resposta imunológica inata prejudicada, pois é um resultado da reciclagem e absorção prejudicada de lipídeos exógenos.

Estudos mostram também que há correlação significativa entre as concentrações séricas de cotinina (metabólito da nicotina facilmente dosável em nível sérico) com a percentagem de macrófagos com acúmulo lipídico, sugerindo que a nicotina participa na formação dessa deposição. Uma avaliação do THC usando um kit de teste de droga não mostrou quantidade mensurável de THC em nenhuma das amostras de LBA, sugerindo que THC e acetato de vitamina E não foram as causas de MAL.

Ghosh et al. (2021) também avaliaram proteínas do surfactante pulmonar por meio de Western blotting. A proteína surfactante mais abundante, SP-A (proteína surfactante A), foi significativamente reduzida em fumantes e vaporizadores em comparação com não fumantes. A diferença entre os níveis de SP-A entre fumantes e vapers não foi significativa. Outros níveis de proteína surfactante permaneceram inalterados entre os grupos. Em relação à Capacidade Antibacteriana - medida por meio do crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* no fluido LBA - houve um aumento significativo do crescimento de *P. aeruginosa* no fluido de fumantes e vapers (indica redução da capacidade antibacteriana). Não observou-se diferença entre fumantes e

vapers. A correlação foi fraca com valores de cotinina sérica demonstrando que a atividade antibacteriana prejudicada é independente da nicotina.

Percebe-se que a EVALI altera as principais células da imunidade inata da via respiratória (macrófagos, granulócitos) assim como as células epiteliais da via respiratória (células alveolares tipo I e II) comprometendo a função fisiológica de depuração mucociliar, fagocitose de partículas alteradas e surfactante pulmonar. Macrófagos fagocitam e degradam diferentes tipos de agentes irritante inalados, patógenos e células apoptóticas para reduzir a resposta inflamatória nos tecidos danificados. (Ween et al., 2019). A alteração do fenótipo e função do macrófago suprime sua atividade e resulta em resposta inflamatória prejudicada e desgovernada. Foi relatado um aumento significativo de mucina ancorada à membrana (MUC4) e relação das mucinas secretoras (MUC5AC e MUC5B) em comparação com participantes não fumantes (Reidel et al., 2018), implicando em alteração da viscosidade do muco - composto pelas proteínas mucinas - que reveste o trato respiratório, comprometendo a depuração mucociliar e aumentando a propensão a infecções respiratórias.

A estabilidade térmica dos solventes utilizados é altamente variável, e eles podem sofrer degradação térmica quando aquecidos, gerando subprodutos tóxicos. Existe um debate sobre os efeitos nocivos da inalação crônica de aerossol por aquecimento dos solventes hidrofílicos (como propilenoglicol e glicerina vegetal), podendo desencadear em um processo inflamatório e até mesmo alteração da resposta imune a nível pulmonar. Contudo, isoladamente ambos os líquidos são considerados seguros pela FDA.

Atualmente, o agente mais fortemente correlacionado à patogênese da EVALI é o acetato de vitamina E, um composto lipofílico que é adicionado ao diluente de THC no cigarro eletrônico, como evidenciado anteriormente. Estudos experimentais em roedores expostos a cigarros eletrônicos de forma aguda, subaguda e crônica revelaram que a exposição ao acetato de vitamina E causou lesão pulmonar aguda (Madison et al., 2019). Esta substância foi encontrada na lavagem broncoalveolar de 48 dos 51 pacientes diagnosticados com EVALI, enquanto esteve ausente na lavagem do grupo de controle (Ghosh et al., 2021). O Acetato de Vitamina E não é prejudicial quando ingerido e é encontrado em muitos alimentos, mas quando inalado, pode desempenhar um papel protetor contra o estresse oxidativo e respostas inflamatórias (Hybertson et al., 2005). estudos indicam que o VEA também pode atuar como um transportador para a

entrega de medicamentos (Shukla et al., 2014), sugerindo sua possível capacidade de transportar o THC no sangue e no cérebro dos usuários. Acredita-se que, quando inalado ou vaporizado, o VEA ou seus derivados oxidantes/radicais possam interferir nas funções pulmonares fisiológicas, por meio de interações com os fosfolípidios e surfactantes presentes no fluido de revestimento epitelial (Shock, 2009). Porém, atualmente, não há informações conclusivas sobre os efeitos biológicos específicos e prejudiciais dos aerossóis produzidos por dispositivos de vaping que contenham CBD, THC e vitamina E.

A diversidade dos dispositivos eletrônicos disponíveis constitui um desafio na investigação da patogênese, uma vez que a heterogeneidade entre eles pode complicar a análise dos efeitos à saúde (Brown, et al 2014) Outro fator que dificulta a investigação é o conjunto de dispositivos e ferramentas usadas para a prática de "dabbing" - aquecimento rápido e aerossolização de THC altamente concentrado (chamado de "dab", "wax", "honey", etc.) para inalação - para os quais existem poucos dados disponíveis. Tanto a FDA (Food and Drug Administration) quanto o CDC estão coletando e analisando dados de pacientes com EVALI em todo os Estados Unidos para avaliar qualquer associação entre os dispositivos e a doença. (Crotty Alexander et al., 2020)

Atualmente, ainda não existe um cigarro eletrônico que seja menos prejudicial à saúde e que apresente uma menor probabilidade de causar EVALI (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019) . Isso se deve em parte à grande heterogeneidade de produtos disponíveis no mercado, que apresentam diferenças em sua configuração, forma de aquecimento, materiais utilizados, quantidade de nicotina, além de outras partículas como THC, formaldeído e acetaldeído (Center for Disease Control and Prevention, 2019). Há necessidade de diferenciar diferentes doenças ocasionadas por *vaping*.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico de EVALI é confirmado a partir do uso de cigarro eletrônico nos últimos 90 dias associado a consolidação na radiografia ou vidro fosco na tomografia na ausência de diagnóstico alternativos como doenças cardiológicas, reumatológicas, neoplásica ou infecciosas, exigindo portanto um painel viral negativo e PCR para influenza (se indicado), assim como antígenos, cultura, sorologia para HIV, se indicado (Sociedade Brasileira de Pneumologia e

Tisiologia, 2019). A EVALI é uma condição clínica que pode se manifestar por meio de diversos sintomas, entre os quais destacam-se tosse, dor torácica, dispneia, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, febre, calafrios e perda de peso, podendo a sintomatologia gastrointestinal se manifestar isoladamente. No exame físico, os pacientes apresentam sinais como taquicardia, taquipnéia, febre e dessaturação. Exames laboratoriais identificam achados inespecíficos, tais como elevação da proteína C reativa (PCR), da velocidade de hemossedimentação (VHS) e das transaminases hepáticas.

Em usuários de cigarros eletrônicos, é comumente observada uma redução da função pulmonar, avaliada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e pela relação entre o volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada (VEF/CVF) (Staudt et al., 2018; Meo et al., 2019).

Na tomografia de tórax, pode-se visualizar a presença de vidro fosco em multilobar, poupando a subpleura. Já na radiografia, pode-se observar opacidade pulmonar bilateral. Em alguns casos a EVALI apresentou-se com pneumotórax e pneumomediastino, levando ao questionamento sobre a topografia do Puff (inalação) e retenção da respiração contribuírem para o desenvolvimento de barotrauma, exercendo efeito mecânico direto.

Os achados histopatológicos associados ao EVALI (Lesão Pulmonar Aguda Associada ao Uso de Vaping) incluem pneumonite fibrinosa aguda, dano alveolar difuso (lesão inflamatória grave a nível alveolar) e pneumonia organizada (formação de tecido fibroso nos alvéolos devido ao acúmulo de células inflamatórias). Esses achados justificam sintomas como dispneia, febre e tosse. No em termos histopatológicos eles são considerados inespecíficos porque também podem ser observados em outras condições, como infecções pulmonares, pneumonia aspirativa química, lesão pulmonar aguda, sepse e reações a substâncias químicas.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A EVALI tem levantado diversas questões e incertezas que exigem uma investigação mais aprofundada. Devido à falta de especificidade em relação à EVALI, é recomendável realizar estudos coorte que acompanhem grupos de usuários saudáveis de cigarros eletrônicos, além de grupos com EVALI estabelecida, comparando-os a um grupo controle não fumante. Essa

abordagem ajudará a compreender melhor a associação entre o uso de cigarros eletrônicos e outras substâncias, bem como identificar possíveis fatores externos, como infecções bacterianas ou virais, que possam contribuir para a fisiopatologia da doença.

Uma das áreas que requer mais informações é a compreensão dos padrões de inalação dos usuários de cigarros eletrônicos. É comum que os usuários combinem o consumo de cigarros convencionais e maconha, e essa interação pode levar a doenças pulmonares, como evidenciado pelo acúmulo de metabólitos de alquileno malononitrila e alterações na proteína surfactante em fumantes e usuários de cigarros eletrônicos.

Além disso, a interação entre patógenos respiratórios e a lesão causada pela vaporização ainda não está totalmente compreendida. Propõe-se o desenvolvimento de um algoritmo de diagnóstico que considere diagnósticos alternativos no caso de resultados positivos para cultura bacteriana ou diagnóstico de EVALI concomitante com infecção respiratória. No estudo de Pennsylvania mencionado, foi observado que 14% dos pacientes apresentavam resultados positivos para painéis virais respiratórios, antígenos urinários ou culturas de escarro, mas os médicos acreditavam que o diagnóstico microbiológico isolado não era compatível com o curso clínico e a gravidade da doença (Zou et al., 2020).

Para acelerar a pesquisa e obter uma compreensão mais profunda da etiologia, patogênese e tratamento da EVALI, é crucial reunir especialistas de diversas áreas, incluindo física de aerossóis, química, epidemiologia, design e operação de cigarros eletrônicos. Além disso, a inclusão de especialistas em gastroenterologia e hepatologia será fundamental para investigar por que a inalação do vapor do cigarro eletrônico pode causar sintomas graves no trato gastrointestinal. Existe uma urgente necessidade de realizar estudos embasados em evidências para avaliar o papel do VEA no desenvolvimento do EVALI ou de outras condições pulmonares associadas ao uso de E-cigarros. Além disso, é crucial conduzir pesquisas de toxicologia inalatória e química de aerossolização, com o objetivo de investigar todos os demais componentes presentes nos líquidos de E-cigarros ou nos cartuchos utilizados pelos usuários/pacientes

Diante das incertezas relacionadas ao diagnóstico desses casos, é fundamental caracterizar a EVALI como uma síndrome clínica e não um diagnóstico absoluto de exclusão. (Mandal et al.,

2022). Nesse sentido, o CDC emitiu diretrizes para auxiliar os médicos na determinação de critérios adequados de alta hospitalar, recomendando acompanhamento ambulatorial em até 48 horas após a desospitalização. No entanto, apenas metade dos pacientes da coorte compareceu ao acompanhamento ambulatorial e foi submetida a testes de função pulmonar, o que destaca a necessidade de uma abordagem mais abrangente na avaliação desses casos (Crotty Alexander et al., 2020).

CONCLUSÃO

A respeito da patogênese da EVALI, percebe-se que as substâncias presentes no cigarro eletrônico, com um destaque para acetato de vitamina E, propilenoglicol, glicerina vegetal, afetam a imunidade inata celular a nível pulmonar alterando a função de macrófagos, reduzindo função surfactante, modificando a função do muco que reveste o trato respiratório. Dessa forma ocorre inflamação do parênquima pulmonar assim como predisposição a infecções pela redução da capacidade antibacteriana. Foi observado em alguns pacientes com EVALI redução da função pulmonar, mensurada por VEF1 e VEF1/CVF, como também sintomatologia respiratória, sistêmica e gastrointestinal. As principais lesões histopatológicas observadas foram pneumonia organizada, pneumonia fibrinosa aguda e dano difuso alveolar. Parte do diagnóstico da EVALI exige alteração de imagem que, assim como as lesões histopatológicas, apresentam-se de forma inespecífica como o vidro fosco na tomografia de tórax ou consolidações na radiografia de tórax

O impacto a longo prazo na função pulmonar dos indivíduos afetados pela EVALI ainda é desconhecido. Ainda não se tem informações suficientes sobre as sequelas e as possíveis complicações respiratórias que podem persistir após a resolução dos sintomas agudos. Estudos de acompanhamento de longo prazo são necessários para melhor compreensão das consequências a longo prazo dessa condição e fornecimento de orientações adequadas aos pacientes em relação aos cuidados contínuos com sua saúde pulmonar.

A falta de notificação obrigatória de EVALI gera uma subestimação dos casos, e pela epidemia de casos de EVALI em território norte-americano, em 2019, ainda não há difusão do tema na comunidade médica, podendo levar a subdiagnóstico se esta não abordada por especialista. Logo, é necessária, além das pesquisas com enfoque na patogênese, quadro clínico e tratamento, conscientização da população médica sobre esse diagnóstico.

A EVALI apresenta um desafio significativo para os profissionais de saúde, pois sua apresentação clínica pode se sobrepor a outras doenças respiratórias, como infecções pulmonares ou doenças inflamatórias. A conscientização sobre os riscos associados ao uso de cigarros eletrônicos também desempenha um papel crucial na prevenção da EVALI. É necessário fornecer informações claras e educar o público sobre os potenciais danos à saúde decorrentes do uso desses dispositivos. Além disso, é fundamental implementar políticas de regulamentação e controle adequadas para reduzir o acesso de jovens e não usuários aos cigarros eletrônicos, visando evitar casos de EVALI em populações vulneráveis.

REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 28 agosto 2004.
2. Beattie, J. R., Schock, B. C. (2009). Identifying the spatial distribution of vitamin E, pulmonary surfactant and membrane lipids in cells and tissue by confocal Raman microscopy. *Methods Mol. Biol.* 579, 513–535. doi: 10.1007/978-1-60761-322-0_26
3. BROWN, C.J.; CHENG, J.M. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control*, v. 23, p. ii4–ii10, 2014.
4. Butt, Y. M., Smith, M. L., Tazelaar, H. D., Vaszar, L. T., Swanson, K. L., Cecchini, M. J., et al. (2019). Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl. J. Med.* 381, 1780–1781. doi: 10.1056/NEJMc1913069
5. CAO, Dazhe; ALDY, Kim; HSU, Stephanie; *et al.* Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. v. 16, n. 3, p. 295–310, 2020. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320089/>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320089/).
6. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Characteristics of a multistate outbreak of lung injury associated with E-cigarette use, or vaping: United States, 2019. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(37), 860–864.
7. 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.
8. CROTTY ALEXANDER, Laura et al. **E-Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury: Developing a Research Agenda.** An NIH Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med.*v. 202, n. 6, p. 795-802, set. 2020.
9. GHOSH, Arunava et al. **Lipid-laden Macrophages Are Not Unique to Patients with E-Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury.** *Am J Respir Crit Care Med.* v.203, n. 8, p. 1030-1033, abr. 2021.
10. Hybertson, B. M., Chung, J. H., Fini, M. A., Lee, Y. M., Allard, J. D., Hansen, B. N., et al. (2005). Aerosol-administered alpha-tocopherol attenuates lung inflammation in rats given

- lipopolysaccharide intratracheally. *Exp. Lung Res.* 31, 283–294. doi: 10.1080/01902140590918560.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2019. Coordenação de População e Indicadores Sociais. – Rio de Janeiro : IBGE, 2021. 162.
 12. LAYDEN, Jennifer et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med.* v. 382, n. 10, p. 903-916, mar. 2020.
 13. MADISON, Matthew C; LANDERS, Cameron T; GU, Bon-Hee; *et al.* Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. v. 129, n. 10, p. 4290–4304, 2019. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/128531>
 14. MANDAL, Gaurav; LALE, Ajit ; GRECO, Rick. E-vape and E-Cigarettes-Associated Lung Injury (EVALI) in the COVID-19 Pandemic: A Diagnostic Dilemma and Therapeutic Challenge. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9216167/>.
 15. Reidel, B., Radicioni, G., Clapp, P. W., Ford, A. A., Abdelwahab, S., Rebuli, M. E., et al. (2018). E-Cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 197, 492–501. doi: 10.1164/rccm.201708-1590OC
 16. Shukla, P., Dwivedi, P., Gupta, P. K., Mishra, P. R. (2014). Optimization of novel tocopheryl acetate nanoemulsions for parenteral delivery of curcumin for therapeutic intervention of sepsis. *Expert Opin. Drug Delivery* 11, 1697–1712. doi: 10.1517/17425247.2014.932769
 17. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Injúria pulmonar relacionada ao uso de cigarro eletrônico (EVALI)**. Brasil, 2019.
 18. Staudt, Michelle et al. Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respiratory Research*. Mai. 2018.
 19. Ween, Miranda et al (2019). Effects of E-cigarette E-liquid components on bronchial epithelial cells: Demonstration of dysfunctional efferocytosis. *Respirology*. 25(6), 620–628. Jun. 2019.

20. ZOU, Richard *et al.* Clinical Characterization of E-Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury in 36 Patients in Pittsburgh, Pennsylvania. **American journal of respiratory and critical care medicine**. [S.l.], v. 201, n. 10, p. 1303-1306, mai 2020.
21. ZULFIQAR, Hassam; SANKARI, Abdulghani; RAHMAN, Omar. *Vaping Associated Pulmonary Injury*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, EUA: StatPearls, 2023