UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Benefícios e Malefícios do Uso de Cigarro Eletrônico

Vinicius Rodrigues Neugebauer

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2020

SUMÁRIO

Pág.

Lista de Abreviaturas 1

RESUMO 2

1. INTRODUÇÃO 3

2. OBJETIVOS 7

3. MATERIAIS E MÉTODOS..... 7
3.1 Estratégias de Pesquisa 7
3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão 8

4. RESULTADOS 9
4.1 Seleção de artigos 9
4.2 Hábitos de fumar relacionados ao uso de cigarro eletrônico 9
4.3 Desenvolvimento de doenças 11
4.4 Porta de entrada para novas drogas 14

5. DISCUSSÃO 17

6. CONCLUSÃO 19

7. BIBLIOGRAFIA 20

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	*Food and Drug Administration*
OMS	Organização Mundial da Saúde
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
ERICA	Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
PCT	Políticas de Controle do Tabagismo
CQCT/OMS	Convenção-Quadro da OMS para Controle do Tabaco
PNCT	Política Nacional de Controle de Tabaco.
CE	Cigarro eletrônico
THC	Tetrahidrocanabinol
EUA	Estados Unidos da América
PAHs	Polycyclic aromatic hydrocarbons
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica)

RESUMO

Neugebauer, V.R. **Benefícios e Malefícios do uso de Cigarro Eletrônico** 2020. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: Cigarro eletrônico, benefícios, malefícios.

RESUMO

Diante da atual proibição do uso de cigarros em ambientes fechados, os cigarros eletrônicos (CE) ou "*vapers"* surgem como alternativas para o consumo de nicotina, principalmente por não apresentarem odores desagradáveis e por transmitirem sensação de segurança por não causarem a queima do tabaco. O seu uso pode representar uma tentativa de diminuir o consumo de tabaco ou uma forma de recreação. Dados epidemiológicos do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, a respeito do uso de tabaco mostram que em 2017, cerca de 34 milhões de adultos (14%) eram fumantes e destes, 75% fumavam diariamente. Dessa forma, vemos que o uso de cigarros afeta boa parte da população, assim os cigarros eletrônicos surgem como um possível método de diminuir o uso e os danos causados pelos cigarros convencionais, apesar de poderem influenciar o início do tabagismo e servir como porta de entrada para outras drogas. O objetivo deste trabalho é compreender os benefícios e malefícios relacionados ao uso de CE e o seu impacto social e na saúde humana. Para isso, foi realizada coleta de referências bibliográficas nas bases científicas *PubMed e SciElo*. As seguintes palavras-chave e suas variações foram utilizadas para obtenção de referências deste trabalho: *cigarro eletrônico, toxicidade*, *malefícios e benefícios*. Para compor a base de dados foram selecionados estudos *in vitro*, com animais de experimentação ou voluntários humanos e relatos de caso. Ao final da leitura de todo o material selecionado, conclui-se que não existem evidências que justifiquem o uso de CE como forma segura e eficaz no tratamento para cessação do tabagismo, além de estar relacionado ao desenvolvimento de diversas doenças e servir como porta de entrada para outras drogas.

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Sétimo Relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) relativo à epidemiologia do consumo global de tabaco, o tabagismo é considerado a maior causa de morte global evitável.[1] O tabaco mata mais de 8 milhões de pessoas/ano sendo que cerca de 1,2 milhão de mortes são decorrentes do uso passivo.[1] Segundo dados do CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) dos Estados Unidos, em 2017 cerca de 34 milhões de americanos adultos eram fumantes.[2] No Brasil, em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) constatou que 14,7% dos adultos com 18 anos ou mais eram fumantes.[3] Já em 2018, segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), o percentual de fumantes com 18 anos ou mais no Brasil caiu para 9,3% da população.[4]

Por último, segundo os resultados do levantamento ERICA (Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes – 2016)[5] do Ministério da saúde, 18,5% (1,8 milhão) dos adolescentes brasileiros entre 12 e 17 anos já experimentaram cigarros ou outros produtos derivados do tabaco.[6]

Considerando o período de 1989 a 2010, a queda do percentual de fumantes no Brasil foi de 46% como consequência das Políticas de Controle do Tabagismo (PCT) implementadas, e estima-se que um total de 420 mil mortes tenham sido evitadas neste período.[7]

Esta redução no número de tabagistas se deve principalmente à adesão do Brasil em 2005 junto com outros 176 países à Convenção-Quadro da OMS para Controle do Tabaco (CQCT/OMS) que criou diretrizes e ações com objetivo de reduzir globalmente o tabagismo. Tais diretrizes e ações passaram a integrar a Política Nacional de Controle de Tabaco (PNCT). As principais ações e programas que atualmente fazem parte do PNCT incluem: promoção de ambientes livres de fumo (Lei Antifumo nº 12.546/2011 Art. 2º proibição do uso de cigarros, cigarrilhas, charutos, cachimbos ou qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco, em recinto coletivo fechado, privado ou público em locais fechados e parcialmente fechados); programa de tratamento para o tabagismo fornecido pelo

Sistema Único de Saúde; fiscalização do tabagismo em recintos coletivos; restrição de propagandas e regulamentação de embalagens; realização de pesquisas e ações educativas sobre o tabagismo e a implementação de políticas de preços para o setor do fumo, com a criação de impostos sobre os cigarros.[8]

Com isso o cigarro eletrônico (CE, também referido como *e-cigarette* em inglês) surgiu como uma forma de reposição de nicotina sem a queima do tabaco. Ele foi desenvolvido pelo farmacêutico chinês Hon Lik e patenteado em 2003.[9] O CE é um dispositivo eletrônico que tem a capacidade de vaporizar uma solução de nicotina combinada com componentes que dão cheiro e sabor mais agradáveis que o de tabaco queimado.[10] Desta forma, por serem socialmente mais agradáveis que os cigarros convencionais, mais baratos e relativamente mais saudáveis e vendidos como forma de auxílio para deixar de fumar, os CE se popularizaram rapidamente e globalmente.[10]

Os primeiros modelos de cigarro eletrônico apresentavam alguns componentes básicos, como uma bateria recarregável, um atomizador que é capaz de vaporizar a solução utilizada e uma cápsula que contém o líquido a ser vaporizado.[9] Os primeiros modelos apresentavam um tamanho parecido com um cigarro convencional e um Led vermelho na ponta que simulava a queima de tabaco,[9] os modelos mais recentes ainda apresentam os mesmos componentes básico mas possuem diversos formatos e *designs*.[16]

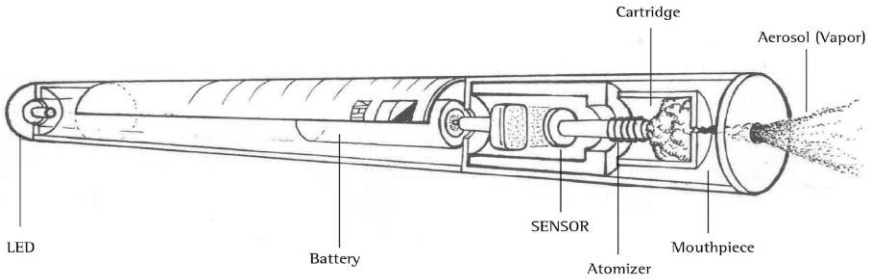


Figura 1: Estrutura básica do cigarro eletrônico.[9]

Figura 2: Aparência e design de um CE dos anos 2000.[17]

Figura 3: Aparência e design de novos modelos de CE.[18]

Em países como os Estados Unidos (EUA), por exemplo, o uso e a propaganda de CE são livres e de fácil acesso tanto para adultos quanto para os adolescentes. Em 2011 cerca de 2% dos adolescentes afirmaram fazer uso de CE no último mês, já em 2015 o número saltou para 16%, tornando-se uma questão de saúde pública e alvo de campanhas de conscientização que fizeram com que o número de usuários diminuísse para 11% em 2016.[11] Entretanto, dados de estudos mais recentes mostram que o seu uso aumentou para 20,8% em 2018, devido às novas gerações de CE, com sabores mais agradáveis *designs* inovadores e por serem de uso discreto.[12] Alguns estudos foram realizados para se obter maiores informações sobre o uso de CE.

Figura 4: Banca de venda de Cigarros Eletrônicos em Shopping dos EUA. [20]

Glynos et. al. (2018)[13] avaliaram e compararam os efeitos do CE com o cigarro convencional em termos de função e inflamação pulmonar em camundongos. Os achados sugerem que tanto a exposição ao vapor do CE quanto a fumaça do cigarro convencional podem desencadear respostas inflamatórias e afetar a mecânica do sistema respiratório. Além disso, o estudo sugere ainda que, pelo fato de o CE apresentar sabor mais agradável, os efeitos prejudiciais dos CE são mais exacerbados quando comparados com o cigarro convencional devido à maior taxa de consumo.[13]

Entretanto, *Rom et. al. (2015)*[10] sugerem haver uma inconsistência nos dados e conclusões de diversos estudos, isso porque os CE podem servir como uma possível forma de ajuda a parar ou reduzir a frequência de fumo. Alguns estudos que analisaram este efeito redutor mostraram que as taxas de abstinência foram similares e até inferiores às taxas de terapias de cessação do tabagismo geralmente utilizados. Assim como *Glynos,* o estudo de *Rom* também apresentou preocupações quanto ao aumento da dependência à nicotina. Apesar disso, existem evidências de que o CE pode reduzir a exposição aos agentes cancerígenos relacionados ao tabaco e cigarros convencionais. Porém, segundo noticiários dos EUA, alguns usuários de CE apresentaram grave doença pulmonar, causando mortes, não só pelo uso do dispositivo com nicotina, mas também com tetrahidrocanabinol (THC), princípio ativo da maconha, e de outros compostos químicos. Isto acontece devido

à fácil manipulação dos dispositivos vaporizadores e também pela maleabilidade de recarregar os cartuchos de nicotina com outras substâncias.

Devido à sua popularização entre adolescentes, é possível que o CE possa servir como uma nova porta de entrada para outras drogas e início do tabagismo. Visando evitar que os CE sejam utilizados por crianças e adolescentes, em janeiro de 2020, o FDA proibiu a venda e comercialização de cartuchos de CE que apresentem sabores de frutas e hortelã, permitindo apenas o sabor de tabaco e mentol.[19]

Atualmente, existem mais de 250 marcas de CE pelo mercado global, e seu número e modelos vem evoluindo rapidamente.[14] No Brasil, ficou proibida a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como CE pela RDC Nº46 de 28 de agosto de 2009.[15] Mesmo com esta proibição, sua aquisição é de fácil acesso para aqueles que viajam para os EUA ou outros países e assim conseguem trazer consigo os CE e cartuchos de nicotina, que podem ser comprados em lojas físicas ou *online*.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são compreender: 1) os possíveis efeitos no hábito de fumo quando utilizado o cigarro eletrônico; 2) analisar as suas possíveis correlações com o desenvolvimento doenças; e 3) se o cigarro eletrônico pode ser considerado porta de entrada para outras drogas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

O método utilizado para o desenvolvimento deste trabalho foi a pesquisa de referências bibliográficas nas bases científicas *PubMed* e *SciElo*, de acesso público. Foram selecionadas as referências bibliográficas disponíveis em texto completo *(Full Text)* publicados nos últimos 5 anos sobre o uso de cigarro eletrônico.

As principais palavras-chave utilizados para a busca de referências foram: cigarro eletrônico, toxicidade, malefícios, benefícios, sistema nervoso central, cardiotoxicidade, doença pulmonar, dependência e adultos (*electronic cigarette,*

toxicity, harm, benefits, central nervous system, cardiotoxicity, lung disease, addiction and adults). Os sinônimos foram obtidos pelo site da Biblioteca virtual em saúde utilizando os descritores em Ciências da Saúde. Todas as suas possíveis combinações foram utilizadas com o uso dos termos aditivos OR/OU e AND/E em português e inglês.

3.2. Critérios de Inclusão e exclusão

Para compor a base de dados desse trabalho foram selecionados estudos *in vitro*, estudos com animais de experimentação ou voluntários humanos.

Foram aceitos os seguintes tipos de publicações: Meta-análises, estudos observacionais, revisões e revisões sistemáticas.

As referências incluídas foram lidas e avaliadas para que então passassem a integrar o banco de dados deste trabalho. Caso pertinente para o desenvolvimento de um tópico, foram consultadas as referências citadas no manuscrito (desde que satisfizesse os critérios de inclusão previamente descritos).

Esses critérios tiveram como finalidade encontrar referências bibliográficas que traziam aspectos relevantes e sobre as pesquisas mais atuais que abordam o uso de cigarros eletrônicos.

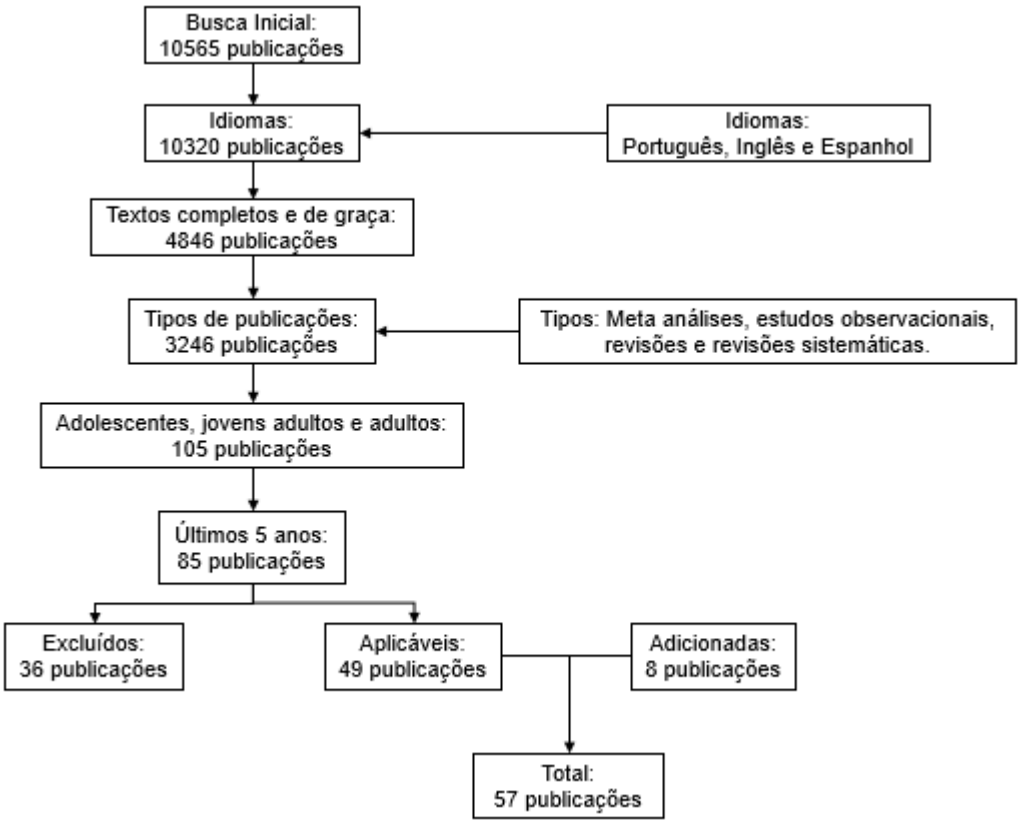
Exemplos de artigos excluídos incluem:

MacLean et al (2017) - Inhalation of Alcohol Vapor: Measurement and Implications.[58]

Novak G et al (2017) - Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease.[59]

4. RESULTADOS

4.1. Seleção de Artigos



4.2. Hábitos de fumar relacionados ao uso de cigarro eletrônico

Após aplicada a metodologia de busca e avaliação dos estudos, algumas publicações se destacaram por apresentarem observações relacionadas ao habito de fumar dos usuários de CE. Com base na literatura, o hábito de fumar dos usuários de CE pode ser separado em dois: uso exclusivo de CE e uso dual, no qual o usuário utiliza tanto o CE quanto o cigarro convencional.

Considerando essa divisão de hábitos de fumar, diversos estudos procuraram avaliar as consequências que cada hábito gera em seus usuários comparando esses hábitos entre eles e com formas de tratamento utilizadas para se atingir a cessação do tabagismo.[29,40,42,45,50,51]

Buscando avaliar a eficácia do CE como ferramenta de cessação do tabagismo *Polosa et. al. (2014)*[52], acompanharam fumantes duais por 24 semanas

e encontraram uma redução de 50% no número de cigarros/dia em 32,5% dos participantes.

Assim como *Polosa* [52], *Pulvers et. al. (2018)*[40] e *Caponnetto et. al. (2013)*[50] observaram que o uso dual de CE proporcionou uma diminuição do consumo de cigarros convencionais e que quando esses usuários foram instruídos a dar preferência para o uso de CE, eles reduziram, em média, sua taxa de tabagismo em 7,1 (IC de 95% = 5,2, 9,1) cigarros convencionais por dia após uma semana. [50]

Para *Piper et. al*. (2019)[42], que também avaliou o hábito de fumar dual, os usuários com esse hábito fumam menos cigarros por dia *vs*. usuários exclusivos de cigarros convencionais, eles chegam a atrasar o primeiro cigarro do dia mas não diferem nas intenções de parar. Mais ainda, tais usuários apresentaram concentrações mais baixas de alguns carcinógenos encontrados em cigarros convencionais, mas não se verificou concentrações mais baixas de monóxido de carbono (CO) ou cotinina, indicando que eles consomem aproximadamente a mesma quantidade de nicotina por dia, substituindo o consumo de nicotina dos cigarros convencionais pela nicotina dos CE.

Os estudos mencionados anteriormente reforçam os argumentos utilizados por aqueles que acreditam no CE como uma forma de tratamento para a cessação do tabagismo, tais argumentos incluem o fornecimento de nicotina sem muitos dos componentes tóxicos dos cigarros convencionais e que os CE proporcionam uma imitação da experiência tátil e sensorial do ato de fumar, o que tornaria o processo de abandono gradual mais fácil de se adotar.[45]

Entretanto, aqueles que são contra o uso de CE expressam preocupações relacionadas à falta de conhecimento sobre os efeitos de longo prazo, o conteúdo químico tóxico e a falta de evidências que comprovam sua eficácia como forma de tratamento para o abandono do tabagismo.[45]

Com isso, alguns pesquisadores buscaram avaliar as taxas de abstinência proporcionadas pelo uso de CE *vs.*: cigarros convencionais [41]; uso dual [41]; CE sem nicotina [51] e adesivos de nicotina.[51]

Quando comparada a taxa de abstinência proporcionada pelo uso de CE *vs*. cigarro convencional e *vs*. o uso dual, após 4 anos, *Flacco et. al. (2019)*[41], observou

que a taxa de abstinência não diferiu significativamente entre esses três grupos, sendo 23,7%, 20,2% e 19,4% entre usuários de CE, fumantes de cigarros convencionais e usuários duais, respectivamente.

Um outro ponto de vista que foi abordado, é o de *Bullen et. al. (2013)*[51], que mostrou que o uso de CE ou de adesivos de nicotina ou CE sem nicotina por 6 meses não apresentam diferenças significativas na taxa de abstinência proporcionada pelo seu uso, sendo 7,3% para usuários de CE, 5,8% para usuários de adesivo de nicotina e 4,1% para usuários de CE sem nicotina.

Dessa forma, apesar das incertezas e de estudos que refutam a eficácia do uso de CE [29,41] como uma ferramenta capaz de ajudar na cessação do tabagismo [45], seus usuários o utilizam mesmo sem sólidas evidências científicas e acreditam que os CE: são mais seguros, que ajudam na cessação, que proporcionam redução de danos à saúde [34,39], além de ajudar no controle do humor, peso e estresse. Para *Busch et. al. (2016)* [56] os principais motivos dos usuários de cigarros convencionais que fazem uso de CE é a redução (52%) ou parar de fumar (23%) cigarros convencionais. Essa mesma expectativa é também corroborada pelos médicos (67%) e fornecedores de CE (18%) que acreditam e recomendam o uso de CE como um método eficaz de cessação do tabagismo.[29]

Em 2014 a Organização Mundial da Saúde, afirmou que encontrou "evidências insuficientes" para apoiar o uso de CE como uma ferramenta para parar de fumar e reiterou sua recomendação de que os medicamentos e tratamentos existentes já aprovados sejam utilizados.[45]

4.3. Desenvolvimento de doenças

Com a popularização do uso de CE, uma preocupação relatada em diversos estudos é se seu uso pode ser considerado seguro ou se ele está relacionado ao desenvolvimento de doenças.

Para compreender quais são os riscos à saúde relacionados ao uso do CE é necessário conhecer a composição química do e-líquido, líquido das cápsulas do CE, e do aerossol que é formado durante sua utilização.

A composição química básica dos e-líquidos foi determinada por alguns estudos e se mostrou pouco variável, enquanto que a do aerossol variou bastante, isso se justifica por ele ser influenciado pela composição do e-líquido e pela temperatura a qual este é submetido.[25] Apesar do CE ter um nível significativamente reduzido (entre 9-450 vezes reduzido) de substâncias tóxicas quando comparado aos cigarros convencionais [12], já foram determinadas mais de 80 substâncias químicas tóxicas e cancerígenas presentes nesses dispositivos. [24,32]

Estudos mais detalhados encontraram na composição básica dos e-líquidos e aerossóis [22]: compostos orgânicos voláteis (propilenoglicol, glicerina [45] e tolueno); aldeídos [45] como o formaldeído (liberado quando o propilenoglicol é aquecido a altas temperaturas), acetaldeído e benzaldeído; acetona e acroleína; nitrosaminas cancerígenas; hidrocarbonetos aromáticos policíclicos; material particulado e metais (cromo, cádmio, níquel, chumbo, cobre, níquel e prata) [29,45] sendo estes encontrados em concentrações maiores do que na fumaça de cigarros convencionais.[45] Um exemplo é o níquel que foi detectado em quantidades até 100 vezes maiores no CE do que na fumaça do cigarro convencional .[25]

Além disso, fabricantes de CE também comercializam diversos sabores de e-líquidos, dentre eles: churros, algodão doce, cítrico/limão, torta de maçã, melão, melancia, cereja e chocolate,[36] expondo os usuários a mais substâncias químicas responsáveis pelos sabores. Os agentes aromatizantes mais comuns são: diacetil, mentol, 2,3-pentanodiona,[36] benzaldeído (cereja),[35] pulegona (hortelã e mentol)[22], acetoína (manteiga), maltol (malte) e orto-vanilina (baunilha)[29]. Essa ampla variedade de sabores submete os usuários a diferentes níveis de risco.[22]

Cada uma dessas substâncias químicas mencionadas anteriormente é capaz de promover algum tipo de alteração ou dano fisiológico em nosso organismo, a exposição a aldeídos, foi associada a resposta epitelial alterada, hipersecreção de muco, ativação e degranulação de neutrófilos e indução de apoptose de neutrófilos;[25] a exposição à diacetil e acetil propionil foi associada à bronquiolite obliterante, uma doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC);[25,36] o propilenoglicol foi associado aos sintomas de infecção respiratória; a glicerina está associada à irritação dos olhos, pulmões e esôfago; a acroleína é um potente irritante para a

pele, olhos e nariz, bem como um potencial carcinógeno;[29] o benzaldeído é irritante para os olhos e as membranas mucosas das vias respiratórias;[35] o mentol que cria uma impressão de redução dos riscos à saúde está associado a respostas fisiológicas alteradas,[36] como por exemplo produção de interleucinas pró-inflamatórias;[57] a 2,3-pentanodiona, foi associada à fibrose das vias aéreas em ratos;[36] e a 2,5-dimetilpirazina, foi associada à alteração da imunidade inata das células epiteliais das vias aéreas.[36]

Em função da aspiração de aerossol contendo substâncias químicas tóxicas, irritantes e cancerígenas, surgiram preocupações em relação ao desenvolvimento ou exacerbação de doenças pulmonares, cardiológicas e imunológicas [22,25,29,30,35-37,45,49] visto que, em novembro de 2019, havia mais de dois mil casos de lesão pulmonar associada ao uso de CE nos EUA com 39 mortes confirmadas.[22]

As lesões pulmonares descritas na literatura como [49] relacionadas ao CE incluem o surgimento e/ou exacerbação de: asma,[25] fibrose cística,[25] doença pulmonar obstrutiva crônica,[25,30] pneumotórax espontâneo, pneumonia lipoide exógena, derrame pleural bilateral, bronquiolite, bronquiolite obliterante,[29] pneumonia eosinofílica aguda [22] e pneumonite de hipersensibilidade aguda.[22] Tais lesões ocorrem devido às substâncias inaladas induzirem uma resposta inflamatória inata no pulmão alterando as vias aéreas.[49] Outros sintomas clínicos causados pelos CE são: tosse seca e ressecamento da membrana mucosa.[45]

Além de lesões no trato respiratório, foram constatados efeitos imunológicos (aumento do risco de infecção por *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* e vírus) [30,36] e cardiovasculares adversos, como:[45] taquicardia, dor torácica, hipertensão, bradicardia, hipotensão, paralisia respiratória, fibrilação atrial e dispneia. Podendo estar relacionados à nicotina devido à sua capacidade de causar alterações hemodinâmicas.[45]

Apesar da ampla quantidade de doenças relacionadas ao uso do CE, um benefício à saúde foi encontrado por,[43] que determinou seu uso como uma alternativa valiosa para a saúde periodontal de fumantes de cigarro convencional que migraram para o CE, uma vez que foi observada redução significativa da placa bacteriana da superfície dos dentes.

Além dos possíveis danos fisiológicos ao organismo os CE também são responsáveis por causar lesões físicas decorrentes de explosões e superaquecimentos. Entre 2009 e 2016, houve mais de 190 casos de lesões decorrentes por explosão de CE nos EUA, sendo 30% caracterizados como graves exigindo hospitalização, as partes do corpo comumente lesionadas incluem o rosto, mãos, coxas e virilhas.[29]

Um caso de morte foi notificado em novembro de 2019, no qual um usuário foi encontrado morto com diversas queimaduras no rosto e mãos. Posteriormente foi determinado que a causa da morte foi a explosão da bateria, que impulsionou os componentes do CE contra o rosto do usuário, levando-o ao óbito.[55]

4.4. Porta de entrada para novas drogas

A popularidade dos CE e dos outros dispositivos de vaporização vem aumentando entre adolescentes e jovens adultos desde o seu lançamento, sendo um dos principais motivos a falsa percepção de que seu uso não seria danoso para a saúde.[22]

O aumento da popularidade do uso de CE por adolescentes é demonstrada por uma pesquisa realizada nos EUA em 2018, na qual 20,8% dos estudantes do ensino médio relataram ter feito o uso do CE pelo menos uma vez nos últimos 30 dias, o que seria um aumento significativo, visto que em 2011 apenas 1,5% dos estudantes relataram ter utilizado CE.[22,23]

Esse aumento no uso do CE tem sido visto com preocupação, pois diversos estudos [12,24,25,27,28,31-33,38,44-48] associaram seu uso à iniciação subsequente do tabagismo em adolescentes e jovens adultos, de forma que adolescentes usuários de CE são 3 vezes mais propensos a se tornarem fumantes de cigarros convencionais ao longo da vida.[22] Além disso, tais estudos também associaram o uso de outras substâncias químicas pelos CE, como por exemplo o THC, que nos últimos anos tem se popularizado.

De fato, alguns dispositivos são desenhados para possibilitar o uso de outras substâncias, essa prática foi confirmada e está se difundindo. Em 2018, cerca de

10,9% dos estudantes relataram ter utilizado THC no CE, enquanto que em 2017 essa taxa era de 5,2%.[22]

Apesar das evidências demonstrarem que a quantidade de adolescentes que faz uso de CE estar aumentando,[28] durante o mesmo período de tempo, a taxa de prevalência do uso de cigarros convencionais diminuiu, partindo de 18,7% em 2011, para 9,7% em 2017 e para 7,6% em 2018, o que sugere uma possível substituição de preferência no uso de produtos contendo nicotina [12] e confirmando uma maior experimentação por parte dos mais jovens.[33]

Para estimular o uso de CE pelos jovens, as indústrias de CE utilizam as mais diversas táticas, aplicando as mesmas estratégias de décadas atrás utilizadas nas propagandas de cigarros convencionais, só que agora com o auxílio da internet.[33] Por esse motivo, o uso da internet como forma de propaganda em grande escala de CE tem sido abordada por alguns pesquisadores,[22,32,33] que observaram que são utilizadas propagandas direcionadas especificamente para *sites* frequentados por adolescente e jovens adultos, os de jogos e músicas. Essas propagandas são capazes de influenciar e afetar a tomada de decisão, fazendo com que os CE sejam vistos como saudáveis, agradáveis, "legais", seguros e divertidos.[53]

Os métodos de propaganda também incluem o apoio de celebridades, o patrocínio de eventos e a distribuição de amostras grátis, tais ações são ilegais para a divulgação de cigarros convencionais, visto que elas podem promover a iniciação e progressão dos jovens no uso de produtos de tabaco tradicionais, o que também promove o uso de CE,[32] entretanto ainda não existem regulamentações específicas para propagandas de CE em diversos países. Buscando compreender como as propagandas afetam o uso do CE pelos mais jovens, *Jenssen et. al. (2019)*[32] relatou que em 2016, 78,2% dos alunos do ensino fundamental e médio (20,5 milhões de jovens) dos EUA foram expostos a anúncios de CE de pelo menos uma fonte, o que poderia aumentar a intenção do uso de CE entre eles.[32]

Apesar das propagandas serem direcionadas para adolescentes e jovens, os CE são proibidos para venda a menores de 18 anos. Os CE podem ser comprados em vários pontos de venda, que incluem lojas de tabaco/*vaper*, quiosques de

shopping centers, postos de gasolina, mercearias e farmácias, e também por meio de vendedores *online*. Essa pulverização de pontos de venda facilita a compra desses dispositivos pelos adolescentes e menores de idade.[32]

Além da grande exposição às propagandas via internet que os jovens são submetidos, as principais razões encontradas como motivos do uso de CE são: sabor, prazer, uso de colegas e curiosidade.[22] Sendo o sabor o fator mais influente na utilização de CE,[33] pois segundo *Harrell et. al. (2017)*[54] que entrevistaram jovens e adultos que faziam uso de CE com sabor, cerca de 78% afirmaram que não fariam mais o uso de CE caso seu sabor preferido não estivesse mais disponível. Dessa forma, os sabores desses dispositivos conseguem expor um número significativo de pessoas à nicotina, que de outra forma, não estariam utilizando o tabaco.[12]

Ao mesmo tempo, o uso de CE é capaz de tornar seus usuários dependentes de nicotina, visto que seu aerossol contém nicotina de base livre altamente oxidante, a forma que causa maior taxa de dependente de nicotina, pois é mais facilmente absorvida pelo organismo.[24]

Essa exposição crônica à nicotina durante a fase de adolescência é capaz de produzir alterações neuroquímicas e comportamentais que demonstram diferenças significativas daqueles que não foram expostos à nicotina durante a juventude.[28] Ou seja, os adolescentes são a parcela da população mais vulnerável à exposição à nicotina, uma vez que o encéfalo desta faixa etária ainda está em desenvolvimento e é particularmente mais suscetível à dependência de nicotina.[26] Essa exposição crônica é capaz de induzir mudanças epigenéticas que sensibilizam o encéfalo (principalmente o núcleo accumbens, amígdala e hipocampo) a respostas comportamentais alteradas, sendo o preparo para um futuro com maiores chances da presença de uso de drogas de abuso.[28] Em ratos jovens que foram expostos a baixas doses de nicotina (2 cigarros convencionais por dia durante 4 dias), houve aumento da autoadministração de cocaína, metanfetamina e álcool.[28]

5. DISCUSSÃO

O CE, que é um sistema eletrônico de liberação de nicotina vem ganhando mais popularidade nos últimos anos, devido a isso diversos estudos buscaram compreender quais são os seus efeitos no organismo humano, de forma que foram realizados: estudos comparativos do CE *vs*. formas de tratamento existentes para se atingir a cessação do tabagismo, pesquisas sobre os componentes químicos do e-líquido e do aerossol formado durante seu uso, além da possibilidade de desenvolvimento e exacerbação de doenças pulmonares, cardiológicas e imunológicas, assim como uma nova porta de entrada para outras drogas.

Quando avaliado os hábitos de fumar relacionados ao uso de CE, *Polosa* [52], *Pulvers* [40], *Caponnetto* [50] e *Piper* [42] determinaram que o uso dual está relacionado a uma redução significativa no uso de cigarros convencionais e atraso no primeiro cigarro do dia. Porém, as intenções de parar de fumar não aumentaram e as concentrações de CO e cotinina não diferiram significativamente, demonstrando uma possível substituição da fonte de nicotina. Essa troca diminui a exposição do usuário aos agentes tóxicos do cigarro convencional, mas em contrapartida aumenta a exposição aos componentes tóxicos do CE, de forma que o usuário dual fica ainda mais exposto a compostos químicos tóxicos do que um usuário exclusivo de cigarro convencional ou CE.

Quando comparado o uso de CE como forma de tratamento para se atingir a cessação do tabagismo, *Flacco* [41] e *Bullen* [51] compararam as taxas de abstinência proporcionadas pelo CE *vs.* cigarros convencionais, uso dual, CE sem nicotina e adesivos de nicotina. O estudo concluiu que não houve diferença significativa na abstinência proporcionada pelo CE que justifique seu uso como forma de tratamento para parar de fumar. Além disso, a OMS também afirmou que não apoia o uso de CE como forma de tratamento e reafirmou a recomendação do uso de medicamentos e tratamentos já existentes.[45]

Para contornar a falta de diferença significativa na abstinência proporcionada pelo CE, outros estudos [22,25,29,45] buscaram identificar os componentes do e-líquido e do aerossol de diversos sabores e marcas, de modo que identificaram diversas substâncias tóxicas e cancerígenas, sendo que algumas são permitidas para o

consumo em alimentos, mas que são tóxicas e não recomendadas para a inalação. Além disso, os componentes químicos do CE também estão sendo associados ao desenvolvimento de doenças pulmonares, cardiológicas e alterações imunológicas. Não apenas danos fisiológicos, mas danos físicos como queimaduras e até mortes foram relatados devido à explosão dos dispositivos eletrônicos, sendo as mãos, rosto, coxa e virilha as regiões mais afetadas.

Mesmo com o CE não apresentando superioridade significativa na taxa de abstinência, ele ainda expõe o usuário a uma série de compostos tóxicos que outras formas de tratamento não possuem, como por exemplo os adesivos de nicotina, de modo que seu uso aparenta ser mais danoso do que beneficiário aos usuários.

Com isso, o uso de longo prazo do CE tem levantado diversas preocupações em organizações e profissionais de saúde e também em pesquisadores por todo o mundo, além do eventual desenvolvimento de doenças e danos físicos, o uso de CE por adolescentes e jovens adultos encoraja e facilita a iniciação do tabagismo, de forma que esses jovens usuários ficam até 3 vezes mais propensos a fazer uso de cigarros convencionais ou de outras drogas [22].

Foi constatado que o principal motivo de uso do CE pelos adolescentes e jovens adultos é o sabor,[22,33] sendo que se o sabor preferido do usuário não estiver mais disponível, ele deixaria de fazer uso do CE.[54] Tal informação é fundamental para criar mecanismos e regulamentações que visem não incentivar o uso de CE, tornando proibida a comercialização de determinados sabores, como foi feito nos EUA.[19]

Além da comercialização, a regulamentação de CE também deve criar mecanismos que busquem proteger os jovens de propagandas que tentam incentivar o uso de CE, seja por meio da televisão ou *sites* de entretenimento, visto que milhares de jovens são expostos às propagandas que podem aumentar a intenção de uso e que facilitam a sua compra.[32]

6. CONCLUSÃO

Ao relacionarmos os objetivos deste trabalho com os resultados obtidos, vemos que a) os CE são capazes de alterar os hábitos de fumar de fumantes convencionais mas não interferem na intenção de se atingir a cessação do tabagismo quando o usuário não busca por parar de fumar e também não apresentam diferenças significativas que justifiquem seu uso como terapia de cessação do tabagismo em comparação a outros tratamentos já existentes; b) apesar de conterem menos compostos químicos tóxicos em relação aos cigarros convencionais, os CE ainda apresentam muitos componentes tóxicos e cancerígenos que estão e podem estar relacionados ao desenvolvimento de doenças pulmonares, cardiológicas e imunológicas, além da exacerbação de doenças já presentes em seus usuários; c) o fácil acesso às propagandas e aos estabelecimentos de compra de CE facilita o início do uso por adolescentes e jovens adultos, sendo o sabor um fator fundamental na iniciação, além de que seu uso está relacionado a maiores chances de experimentação de cigarros convencionais, THC e à utilização drogas de abuso como cocaína.

7. BIBLIOGRAFIA

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019. Acessado em 10/11/2019 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326043/9789241516204-eng.pdf?ua=1>
2. Wang, Teresa W et al. “Tobacco Product Use Among Adults - United States, 2017.” MMWR. Morbidity and mortality weekly report vol. 67,44 1225-1232. 9 Nov. 2018, doi:10.15585/mmwr.mm6744a2
3. Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco. Dados e números da prevalência do tabagismo. Acessado em 25/11/2019 <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>
4. VIGITEL BRASIL 2018; Vigilância de Fatores de Risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Acessado em 09/01/2020 <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>
5. Cureau, FelipeVogt; Bloch, Kátia Vergetti; Schaan, Beatriz D. Perspectivas study of cardiovascular risks in adolescents (ERICA): Main results and perspectives Ver. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo; 29(1): 28-33, 2019.
6. Ministério da Saúde; Estudo inédito aponta que 18,5% dos adolescentes experimentaram cigarro. Acessado em 16/02/2020 <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/23911-estudo-inedito-aponta-que-18-5-dos-adolescentes-experimentam-cigarro>
7. Levy D, de Almeida LM, Szklo A (2012) The Brazil SimSmoke Policy Simulation Model: The Effect of Strong Tobacco Control Policies on Smoking Prevalence and Smoking-Attributable Deaths in a Middle Income Nation. PLoS Med 9(11): e1001336.
8. Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco. A política nacional. Acessado em 16/02/2020 < https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/politica-nacional>

9. KNORST, Marli Maria et al . Cigarro eletrônico: o novo cigarro do século 21?. J. bras. pneumol., São Paulo , v. 40, n. 5, p. 564-572, Oct. 2014 . Available from Acessado em 13/02/2020. < http://dx.doi.org/10.1590/S1806-371320140 0 0500013.>
10. Rom O, Pecorelli A, Valacchi G, Reznick AZ. Are E-cigarettes a safe and good alternative to cigarette smoking?. Ann N Y Acad Sci. 2015;1340:65–74. doi:10.1111/nyas.12609
11. Barrington-Trimis, J. L., & Leventhal, A. M. (2018). Adolescents' Use of "Pod Mod" E-Cigarettes — Urgent Concerns. New England Journal of Medicine. doi:10.1056/nejmp1805758
12. Fadus, M. C., Smith, T. T., & Squeglia, L. M. (2019). The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. Drug and Alcohol Dependence, 201, 85–93. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011
13. Glynos C, Bibli SI, Katsaounou P, et al. Comparison of the effects of e-cigarette vapor with cigarette smoke on lung function and inflammation in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018;315(5):L662–L672. doi: 10.1152 / ajplung .00389.2017
14. Benowitz, N. L., & Goniewicz, M. L. (2013). The Regulatory Challenge of Electronic Cigarettes. JAMA, 310(7), 685. doi:10.1001/jama.2013.109501
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada 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. Diário Oficial da União; 29 Aug 2009; Section 1. p. 45.
16. Breland A, Soule E, Lopez A, Ramôa C, El-Hellani A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: what are they and what do they do?. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1394(1):5-30. doi:10.1111/nyas.12977
17. Jenssen, Brian P, and Karen M Wilson. "What is new in electronic-cigarettes research?." *Current opinion in pediatrics* vol. 31,2 (2019): 262-266. doi:10.1097/MOP.0000000000000741

18. Modelos de novos tipos de cigarros eletrônicos. E-cigarrettes. Acessado em 12/07/2020 <https://courses.lumenlearning.com/suny-buffalo-environmentalhealth/chapter/e-cigarettes/>
19. Governo Trump proíbe sabores de cigarros eletrônicos com exceção de mentol. Acessado em 12/07/2020 <https://exame.com/mundo/governo-trump-proibe - sabores-de-cigarros-eletronicos-com-excecao-de-mentol/>
20. Best vape shop near Kailua. Acessado em 14/07/2020 < https://nearsay.com/c/604038/409939/best-vape-shop-near-kailua>
21. Pew Research Center - Before recent outbreak, vaping was on the rise in U.S., especially among young people. Acessado em 14/07/2020 <https://www.pewresearch.org/fact-tank/2019/09/26/vaping-survey-data-roundup>
22. Dinardo P, Rome ES. Vaping: The new wave of nicotine addiction. Cleve Clin J Med. 2019 Dec;86(12):789-798. doi: 10.3949/ccjm.86a.19118. PMID: 31821136.
23. Cullen KA, Ambrose BK, Gentzke AS, Apelberg BJ, Jamal A, King BA. Notes from the fi eld: use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students—United States, 2011–2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67(45):1276–1277. doi:10.15585/mmwr.mm6745a5
24. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, Yang J, Primack BA, Andrews JA, Miech RA, Spindle TR, Dick DM, Eissenberg T, Hornik RC, Dang R, Sargent JD. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Version 2. JAMA Pediatr. 2017 Aug 1;171(8):788-797. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1488. Erratum in: JAMA Pediatr. 2018 Jan 1;172(1):92-93. Erratum in: JAMA Pediatr. 2018 Jan 1;172(1):98. PMID: 28654986; PMCID: PMC5656237.
25. Thirión-Romero I, Pérez-Padilla R, Zabert G, Barrientos-Gutiérrez I. RESPIRATORY IMPACT OF ELECTRONIC CIGARETTES AND "LOW-RISK" TOBACCO. Rev Invest Clin. 2019;71(1):17-27. doi: 10.24875/RIC.18002616. PMID: 30810544.

26. Siqueira LM; COMMITTEE ON SUBSTANCE USE AND PREVENTION. Nicotine and Tobacco as Substances of Abuse in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017 Jan;139(1):e20163436. doi: 10.1542/peds.2016-3436. PMID: 27994114.

27. Peterson LA, Hecht SS. Tobacco, e-cigarettes, and child health. Curr Opin Pediatr. 2017 Apr;29(2):225-230. doi: 10.1097/MOP.0000000000000456. PMID: 28059903; PMCID: PMC5598780.

28. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. J Physiol. 2015 Aug 15;593(16):3397-412. doi: 10.1113/JP270492. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26018031; PMCID: PMC4560573.

29. Eltorai AE, Choi AR, Eltorai AS. Impact of Electronic Cigarettes on Various Organ Systems. Respir Care. 2019 Mar;64(3):328-336. doi: 10.4187/respcare.06300. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401756.

30. Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, Graham Barr R, Make BJ, Han MK, O'Neal WK, Oelsner EC, Casaburi R, Barjaktarevic I, Cooper C, Foreman M, Wise RA, DeMeo DL, Silverman EK, Bailey W, Harrington KF, Woodruff PG, Drummond MB; for COPDGene and SPIROMICS Investigators. Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. J Gen Intern Med. 2017 Dec ;32(12):1315-1322. doi: 10.1007/s11606-017-4150-7. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28884423; PMCID: PMC5698219.

31. Farsalinos K. Electronic cigarettes: an aid in smoking cessation, or a new health hazard? Ther Adv Respir Dis. 2018 Jan-Dec;12:1753465817744960. doi: 10.1177/1753465817744960. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29214890; PMCID: PMC5937152.

32. Jenssen BP, Walley SC; SECTION ON TOBACCO CONTROL. E-Cigarettes and Similar Devices. Pediatrics. 2019 Feb;143(2):e20183652. doi: 10.1542/peds.2018-3652. PMID: 30835247; PMCID: PMC6644065.

33. Camenga DR, Klein JD. Tobacco Use Disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2016 Jul;25(3):445-60. doi: 10.1016/j.chc.2016.02.003. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27338966; PMCID: PMC4920978.

34. Wang M, Wang JW, Cao SS, Wang HQ, Hu RY. Cigarette Smoking and Electronic Cigarettes Use: A Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2016 Jan 12;13(1):120. doi: 10.3390/ijerph13010120. PMID: 26771624; PMCID: PMC4730511.

35. Dhand R. Inhaled Drug Therapy 2016: The Year in Review. Respir Care. 2017 Jul;62(7):978-996. doi: 10.4187/respcare.05624. Epub 2017 May 30. PMID: 28559466.

36. Kaur G, Muthumalage T, Rahman I. Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. Toxicol Lett. 2018 May 15;288:143-155. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.02.025. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29481849; PMCID: PMC6549714.

37. Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. Expert Rev Respir Med. 2017 Aug;11(8):661-673. doi: 10.1080/17476348.2017.1338949. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28580865; PMCID: PMC6176766.

38. Oliveira WJC, Zobiole AF, Lima CB, Zurita RM, Flores PEM, Rodrigues LGV, Pinheiro RCA, Silva VFFRSE. Electronic cigarette awareness and use among students at the Federal University of Mato Grosso, Brazil. J Bras Pneumol. 2018 Set-Oct;44(5):367-369. doi: 10.1590/S1806 -37562017000000229.Epub 2018 Jul 19. PMID: 30066740; PMCID: PMC6467591.

39. Curry E, Nemeth JM, Wermert A, Conroy S, Shoben A, Ferketich AK, Wewers ME. A Descriptive Report of Electronic Cigarette Use After Participation in a Community-Based Tobacco Cessation Trial. Nicotine Tob Res. 2017 Dec 13;20(1):135-139. doi: 10.1093/ntr/ntx013. PMID: 28339576; PMCID: PMC5896449.

40. Pulvers K, Emami AS, Nollen NL, Romero DR, Strong DR, Benowitz NL, Ahluwalia JS. Tobacco Consumption and Toxicant Exposure of Cigarette

Smokers Using Electronic Cigarettes. Nicotine Tob Res. 2018 Jan 5;20(2):206-214. doi: 10.1093/ntr/ntw333. PMID: 28003511; PMCID: PMC6251645.

41. Flacco ME, Ferrante M, Fiore M, Marzuillo C, La Vecchia C, Gualano MR, Liguori G, Fragassi G, Carradori T, Bravi F, Siliquini R, Ricciardi W, Villari P, Manzoli L. Cohort study of electronic cigarette use: safety and effectiveness after 4 years of follow-up. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Jan;23(1):402-412.doi: 10.26355/eurrev_201901_16789. PMID: 30657583.

42. Piper ME, Baker TB, Benowitz NL, Kobinsky KH, Jorenby DE. Dual Users Compared to Smokers: Demographics, Dependence, and Biomarkers. Nicotine Tob Res. 2019 Aug 19;21 (9):1279-1284. doi: 10.1093/ntr/nty231. PMID: 30365010; PMCID: PMC7182769.

43. Tatullo M, Gentile S, Paduano F, Santacroce L, Marrelli M. Crosstalk between oral and general health status in e-smokers. Medicine (Baltimore). 2016 Dec;95(49):e5589. doi: 10.1097/MD .0000000000005589. PMID: 27930577; PMCID: PMC5266049.

44. Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Electronic Cigarettes: Exposure and Use Among Pediatric Populations. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2018 Apr;31(2):71-77. doi: 10.1089 /jamp.2017.1418. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29068754; PMCID: PMC5915214.

45. Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Efficacy and Safety of Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Critical Approach. Hellenic J Cardiol. 2016 Jan-Feb;57(1):1-6. doi: 10.1016/s1109-9666(16)30011-2. PMID: 26856194.

46. Best C, van der Sluijs W, Haseen F, Eadie D, Stead M, MacKintosh AM, Pearce J, Tisch C, MacGregor A, Amos A, Miller M, Frank J, Haw S. Does exposure to cigarette brands increase the likelihood of adolescent e-cigarette use? A cross-sectional study. BMJ Open. 2016 Feb 23;6(2):e008734. doi:10.1136/bmjopen-2015-008734. PMID: 26908512; PMCID: PMC4769402.

47. Uthaug MV, Lancelotta R, van Oorsouw K, Kuypers KPC, Mason N, Rak J, Šuláková A, Jurok R, Maryška M, Kuchař M, Páleníček T, Riba J, Ramaekers JG.

A single inhalation of vapor from dried toad secretion containing 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting is related to sustained enhancement of satisfaction with life, mindfulness-related capacities, and a decrement of psychopathological symptoms. Psychopharmacology (Berl). 2019 Sep;236(9):2653-2666. doi: 10.1007/s00213-019-05236-w. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30982127; PMCID: PMC6695371.

48. Nasr SZ, Nasrallah AI, Abdulghani M, Sweet SC. The impact of conventional and non - conventio - nal inhalants on children and adolescents. Pediatr Pulmonol. 2018 Apr;53 (4) :391-399. doi: 10.1002/ppul.23836. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29084362.

49. Bonilla A, Blair AJ, Alamro SM, Ward RA, Feldman MB, Dutko RA, Karagounis TK, Johnson AL, Folch EE, Vyas JM. Recurrent spontaneous pneumothoraces and vaping in an 18-year-old man: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2019 Sep 9;13(1):283. doi: 10.1186/s13256-019-2215-4. PMID: 31495337; PMCID: PMC6732835.

50. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. EffiCiency and Safety of an eLectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. PLoS One. 2013;8(6):e66317.

51. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013; 382(9905):1629-1637.

52. Polosa R, Caponnetto P, Maglia M, Morjaria JB, Russo C. Success rates with nicotine personal vaporizers: a prospective 6-month pilot study of smokers not intending to quit. BMC Public Health. 2014;14:1159.

53. Roditis ML, Halpern-Felsher B. Adolescents' perceptions of risks and benefi ts of conventional cigarettes, e-cigarettes, and marijuana: a qualitative analysis. J Adolesc Health 2015; 57(2):179–185. doi:10.1016/j.jadohealth.2015.04.002

54. Harrell MB, Loukas A, Jackson CD, Marti CN, Perry CL. Flavored tobacco product use among youth and young adults: what if flavors didn't exist? Tob Regul Sci 2017; 3(2):168–173. doi:10.18001/TRS.3.2.4

55. Beining, T., Thogmartin, J. R., & Kurz, W. (2020). Projectile Wound to Head from Modified Electronic Cigarette Explosion. Journal of Forensic Sciences.

56. Busch AM, Leavens EL, Wagener TL. Prevalence, reasons for use, and risk perception of electronic cigarettes among post-acute coronary syndrome smokers J Cardiopulm Rehabil Prev. 2016; 36:352–357. [PubMed: 27120039]

57. Fetterman JL, Weisbrod RM, Feng B, Bastin R, Tuttle ST, Holbrook M, Baker G, Robertson RM, Conklin DJ, Bhatnagar A, Hamburg NM. Flavorings in Tobacco Products Induce Endothelial Cell Dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018 Jul;38(7):1607-1615. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311156. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29903732; PMCID: PMC6023725.

58. MacLean RR, Valentine GW, Jatlow PI, Sofuoglu M. Inhalation of Alcohol Vapor: Measurement and Implications. Alcohol Clin Exp Res. 2017 Feb;41(2):238-250. doi: 10.1111/acer.13291. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28054395; PMCID: PMC6143144.

59. Novak G, Parker CE, Pai RK, MacDonald JK, Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Jairath V, Khanna R. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 21;7(7):CD012351. doi: 10.1002/14651858.CD012351.pub2. PMID: 28731502; PMCID: PMC6483549.