HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL

Residência Médica em Pneumologia

CLARA FONSECA CAIADO

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA LESÃO PULMONAR ASSOCIADA AO USO DO CIGARRO ELETRÔNICO: REVISÃO DE LITERATURA

São Paulo

2022

Clara Fonseca Caiado

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA LESÃO PULMONAR ASSOCIADA AO USO DO CIGARRO ELETRÔNICO: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Pneumologia

Orientador: Profa. Dra. Vera Lúcia Volpe

São Paulo
2022

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA,
DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, ____/____/_____

Assinatura do Autor: _____

Caiado, Clara Fonseca

Apresentação clínica da lesão pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico: revisão de literatura / Clara Fonseca Caiado -- São Paulo, 2022.

27 f.

Orientador: Vera Lúcia Volpe

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Pneumologia) – Hospital do Servidor Público Municipal

1. Lesão pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico. 2. EVALI. 3. Cigarro eletrônico. 4. Histopatologia. I. Volpe, Vera Lúcia, orient. II. Hospital do Servidor Público Municipal. III. Título.

Clara Fonseca Caiado

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA LESÃO PULMONAR ASSOCIADA AO USO DO CIGARRO ELETRÔNICO: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Pneumologia

Orientador: Profa. Dra. Vera Lúcia Volpe

São Paulo, _____de _____de 20_____

COMISSÃO EXAMINADORA

Dr. Cleyton Padilha Andrade

Dra. Maria Carolina de Camargo Vieira

Dra. Renata Freitas Nogueira Salles

Conceito Final

_____

Dedico este trabalho aos meus familiares e amigos, que me apoiaram de diferentes maneiras, durante todos esses anos de estudo.

Agradeço a Deus por nunca nos deixar desanimar; aos meus pais, pelo apoio incondicional, permitindo que esse sonho se tornasse realidade; aos professores, por me ensinar e auxiliar durante esse trabalho e aos pacientes, que, todos os dias, me ensinam um pouco mais.

“Acreditar na medicina seria a suprema loucura, se não acreditar nela não fosse uma maior ainda; pois, desse acumular de erros, com o tempo, resultaram algumas verdades.”

(Marcel Proust)

RESUMO

O presente estudo foi desenvolvido com base em uma pesquisa bibliográfica realizada através das bases de dados PubMed. Foram selecionados quarenta e um artigos, publicados no período compreendido entre 2012 e 2022, procedentes de jornais médicos de ampla circulação, que retratam a apresentação clínica, radiológica e histológica da lesão pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico. Esta revisão de literatura tem como objetivo revisar a apresentação clínica dessa doença pulmonar descrita na literatura disponível nos últimos dez anos, avaliar as alterações clínicas, radiológicas e os resultados histopatológicos descritos, uma vez que estão cada vez mais prevalentes na prática da Pneumologia. Os resultados dessa pesquisa evidenciam que a apresentação radiológica pulmonar é diversa e variada, desde dano alveolar difuso à pneumonite por hipersensibilidade. A histopatologia demonstrou características de dano alveolar difuso a pneumonia em organização. Em suma, esse estudo demonstrou as principais alterações encontradas nessa patologia pelos pneumologistas e clínicos gerais, com finalidade de oferecer um diagnóstico precoce e instituição de tratamento adequado, além de informação acerca dos perigos inerentes à saúde que apresenta o uso dos cigarros eletrônicos.

Palavras-chave: Lesão pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico. EVALI. Cigarro eletrônico. Histopatologia.

ABSTRACT

The present study was developed based on a bibliographical research carried out through PubMed databases. Forty-one articles were selected, published between 2012 and 2022, from widely circulated medical journals, which portray the clinical, radiological and histological presentation of lung injury associated with the use of electronic cigarettes. This literature aims to review the clinical presentation of this lung disease described in the literature available in the last ten years, to evaluate the clinical and radiological changes and the histopathological results described, since they are increasingly prevalent in the practice of Pulmonology. The results of this research show that the pulmonary radiological presentation is diverse and varied, from diffuse alveolar damage to hypersensitivity pneumonitis. Histopathology demonstrated features of diffuse alveolar damage to organizing pneumonia. In short, this study demonstrated the main alterations found in this pathology by pulmonologists and general practitioners, with the aim of offering an early diagnosis and institution of adequate treatment, as well as information about the inherent dangers to health that the use of electronic cigarettes presents.

Keywords: Lung injury associated with the use of electronic cigarettes. EVALI. Electronic cigarettes. Histopathology.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EUA = Estados Unidos da América

ENDS = Electronic Nicotine Delivery Systems

DEF = Dispositivo Eletrônico para Fumar

SBPT = Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

THC = Tetrahidrocannabiol

EVALI = E-cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury

CDC = US Center for Disease Control and Prevention

LBA = Lavado Broncoalveolar

TC = Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 9
2 OBJETIVOS 11
2.1 OBJETIVO GERAL 11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 11
3 JUSTIFICATIVA 12
4 METODOLOGIA 13
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 14
5.1 MECANISMOS DE LESÃO PULMONAR 14
5.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA 15
5.3 EXAMES DE IMAGEM 15
5.4 HISTOPATOLOGIA 16
5.5 EVOLUÇÃO 17
6 CONCLUSÃO 19
REFERÊNCIAS
ANEXOS

1 INTRODUÇÃO

O cigarro eletrônico foi introduzido no mercado americano em 2007. Inicialmente introduzido para substituir o cigarro convencional, com a finalidade de auxílio na cessação do tabagismo. Porém, esse papel não foi comprovado por estudos. Consumidos pela população não tabagista e tabagista, o uso do dispositivo é prevalente na população de adolescentes e adultos jovens, com estudos demonstrando uma prevalência de 10% entre alunos do ensino médio dos Estados Unidos da América (EUA), culminando com uma nova geração de pacientes viciados em nicotina.[1,2,3]

O principal atrativo para esse aumento do consumo são os diversos sabores no mercado. Estimativas em 2014 encontraram mais de 450 marcas e 8000 sabores diferentes no mercado. Os cigarros eletrônicos são produzidos em uma variedade de tamanhos, formatos e nomes, como, e-cigs, vapes, e-hookahs, caneta vape, pods, tanks ou electronic nicotine delivery systems (ENDS), dispositivo eletrônico para fumar (DEF). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) defende a permanência da resolução RDC 46/2009, da Anvisa, que proíbe a produção, distribuição e comercialização de todo e qualquer produto classificado como “dispositivo eletrônico para fumar”, contendo ou não nicotina e tabaco.[4,5,6]

Os dispositivos possuem funcionamentos parecidos e são compostos por uma bateria, um elemento aquecedor e um dispositivo para armazenar o líquido. Os aerossóis, gerados com o aquecimento do líquido dentro do dispositivo durante a inalação, contém substâncias nocivas incluindo nicotina, tetrahidrocannabiol (THC), diacetyl, acroleina, formaldeído, acetato de vitamina E, compostos orgânicos voláteis e metais pesados, como, níquel, estanho, chumbo. Estes permitem ajuste da temperatura para ocorrer a aerossolização do líquido, que gera maior concentração de formaldeído, induzindo hipóxia tecidual e lesão do epitélio das vias aéreas. O propilenoglicol, utilizado como solvente da solução e responsável pela formação da fumaça dos vapers, apesar de seguro para consumo oral, induz irritação de vias aéreas quando inalado. Estudos demonstram que sua decomposição por aquecimento forma

compostos carcinogênicos que incluem acoleína, acetaldeído e glicidol. Dois saborizadores comumente adicionados a solução dos vapers, diacetil e 2,3-pentanedione, estão ligados a desregulação de genes ligados a broncogênese levando a prejuízo à função ciliar. Acetato de vitamina E, utilizado no líquido contendo THC, quando aquecido, se decompõe formando o gás tóxico quetano. Quando testado em animais, o acetato de vitamina E causa lesão pulmonar aguda, sendo um dos principais responsáveis por lesão pulmonar parenquimatosa. A condensação do vapor no epitélio das vias aéreas está ligado a aumento do stress oxidativo, e formação de citocinas pró-inflamatórias, que levam ao dano oxidativo ao DNA, redução de viabilidade celular, além de ativação de macrófagos e neutrófilos alveolares. Indivíduos saudáveis expostos aos aerossóis dos vapers desenvolvem aumento no líquido alveolar de elastase e metaloprotease, assim como em indivíduos expostos ao cigarro comum, levando a alterações do epitélio alveolar e macrófagos alveolares.[7,8]

Pacientes portadores de DPOC e bronquite apresentam risco aumentado de exacerbações quando utilizam cigarro eletrônico em comparação àqueles que nunca utilizaram o dispositivo. O uso do cigarro eletrônico pode causar uma variedade de injúrias à saúde, como intoxicação nicotínica, explosão da bateria do dispositivo, lesões gastrointestinais, cardiovasculares e de sistema nervoso central. Dentre as complicações no sistema respiratório, como crise asmática e pneumotórax, a mais relatada e mais grave é a lesão pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico ou do acrônimo da língua inglesa E-cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury (EVALI).[9,10]

Casos esporádicos de lesão pulmonar relacionada ao uso de cigarro eletrônico foram relatados desde 2012, sendo em 2019, durante um surto de casos nos EUA, descrita pela primeira vez como EVALI. Segundo o US Center for Disease Control and Prevention (CDC), ao final de 2020, 2807 pacientes foram admitidos em hospitais com EVALI e 68 evoluíram para óbito.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Revisar a apresentação clínica da doença pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico nos últimos 10 anos através da literatura disponível recente.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar as alterações clínicas e radiológicas da doença pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico descritas nos últimos 10 anos;
- Avaliar os resultados histopatológicos descritos da doença pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico nos últimos 10 anos.

3 JUSTIFICATIVA

A lesão pulmonar relacionada ao uso do cigarro eletrônico constitui-se em uma afecção que iniciou sua incidência e prevalência na população após a introdução no mercado dos cigarros eletrônicos, com documentada repercussão na saúde pública. As definições estabelecidas pelo Centro de Controle de Doenças Infecciosas dos Estados Unidos, adotadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia permitem seu diagnóstico para instituição do devido tratamento. Devido a diversidade na apresentação clínica-radiológica e histopatológica, e por sua incipiente descrição na literatura, faz-se necessária, uma revisão da bibliografia mais recente sobre a apresentação clínica da EVALI, a fim de fornecer ferramentas de auxílio na tentativa de uniformizar o diagnóstico e posteriormente instituição de conduta do Pneumologista e do Clínico Geral frente a esse agravo.

4 METODOLOGIA

Para a obtenção dos artigos, adotou-se a técnica de revisão descritiva da literatura mais recente sobre lesão pulmonar relacionada ao uso de cigarro eletrônico.

Foram coletados dados a partir de artigos publicados nos últimos dez anos (2012 - 2022), utilizando artigos publicados em revistas indexadas por meio dos mecanismos de busca Pubmed, tendo sido excluídos da seleção artigos em que abordaram exclusivamente o tratamento da lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico.

5 DISCUSSÃO

5.1 Mecanismos de lesão pulmonar

Os primeiros relatos de EVALI foram reportados em um número pequeno de pacientes com quadro de lesão pulmonar aguda com início dias a semanas do uso de cigarro eletrônico. Desde então, uma grande variedade de achados clínicos foram reportados na literatura. Sintomas respiratórios são os mais prevalentes na apresentação ao hospital, como dispneia, tosse e dor torácica. Vários pacientes apresentam associação com sintomas gastrointestinais e constitucionais como febre. Exames laboratoriais evidenciam eosinofilia em sangue periférico, aumento de velocidade de sedimentação de eritrócitos e presença de macrófagos com incursões lipídicas no lavado broncoalveolar. A maioria dos pacientes apresentam achados anormais nas imagens de tórax.[11,12,13,14] Produtos contendo tetrahidrocanabinol (THC), principal componente psicoativo da cannabis, foram reportados em 80% dos casos de EVALI. Esses produtos possuem níveis elevados de acetato de vitamina E. O lavado broncoalveolar desses pacientes apresentam maiores níveis de vitamina E em comparação a um grupo saudável. Vitamina E é um componente encontrado no surfactante pulmonar, porém, o acetato de vitamina E, é um éster sintético de tocoferol e acetato. Ratos expostos a aerossóis gerados de acetato de vitamina E apresentam aumento no LBA de macrófagos contendo lipídios quando corados por solução óleo vermelho O, também encontrados nos pacientes com EVALI. Estudos demonstram que aumento das concentrações de vitamina E ou acetato de vitamina E pode alterar a estrutura física dos surfactantes, reduzindo a habilidade de fornecer tensão superficial alveolar, levando a disfunção respiratória por esse mecanismo. Além disso, o acetato de vitamina E quando aquecido produz o composto tóxico quetano. Este, um irritante de vias aéreas conhecido, contribui para o mecanismo de pneumonite, visto nos pacientes com EVALI.[15-22]

5.2 Apresentação clínica

Os principais sintomas dos pacientes com EVALI são dispneia, tosse, dor torácica, diarreia, dor abdominal, febre e fadiga. Sintomas podem iniciar desde horas a semanas antes da apresentação ao serviço médico.

Exames laboratoriais apresentam aumento dos níveis de velocidade de sedimentação e proteína C reativa, aumento de transaminases e leucocitose. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia sugere utilização dos critérios do diagnóstico e classificatórios divulgados pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) divulgados em 2009. (anexo 1) Casos confirmados de EVALI, os pacientes devem ter feito uso de cigarro eletrônico 90 dias antes do início dos sintomas, apresentarem infiltrados bilaterais em imagem de tórax, terem feito exclusão de infecção e outros diagnósticos alternativos mais plausíveis. Nos casos prováveis de EVALI, os critérios são semelhantes, porém uma infecção pode estar presente, desde que a equipe clínica suspeite que esta infecção não é a principal causa que justifique o acometimento pulmonar do paciente.[23,24]

5.3 Exames de imagem

Os exames de imagem dos pacientes com EVALI podem apresentar diversas anormalidades. Alterações mais comumente descritas são lesão pulmonar aguda e pneumonia em organização, além de padrões que se assemelham a pneumonia por hipersensibilidade não fibrótica e pneumonia eosinofílica. Os achados são de opacidades em vidro fosco difusa ou multifocal, com áreas de consolidação em organização. As opacidades em vidro fosco têm predileção para regiões centrais com distribuição cefalo-caudal. Imagens que se assemelham a pneumonia lipóide, hemorragia alveolar difusa e bronquiolite intersticial também podem aparecer na EVALI. A correlação entre os achados patológicos e a localização das alterações pulmonares, geralmente acometendo regiões centrais de via aérea e predominando em lóbulos pulmonares superiores, devido a causa da lesão ser por via inalatória, demonstram que a lesão pulmonar aguda se apresenta em graus sucessivos,

com ou sem imagens de organização. As imagens tendem a poupar a região subpleural, mas é um achado não específico.

Os achados de imagem da EVALI podem se assemelhar a pneumonite por hipersensibilidade podendo levar a um diagnóstico presuntivo incorreto, quando baseado apenas nesses achados radiológicos. Uma tomografia de alta resolução nesses pacientes apresenta opacidades em vidrofosco ou nódulos em vidrofosco, acometendo lóbulos superiores predominantemente, difusos, que se correlaciona na histopatologia a lesão pulmonar aguda em organização. Alguns trabalhos reportam a pneumonia lipoide como um dos mecanismos de injúria pulmonar. Nesses casos, o diagnóstico foi baseado em achados de macrófagos com incursões lipídicas no lavado broncoalveolar.[14,25-27]

5.4 Histopatologia

As análises histopatológicas de pacientes com EVALI ocorrem de diversas formas, incluindo citologia de lavado broncoalveolar, biópsias transbrônquicas, criobiópsias e biópsias cirúrgicas.

O LBA de pacientes com EVALI apresentam células inflamatórias, em sua maioria macrófagos, e raros neutrófilos, linfócitos e eosinófilos. Os macrófagos encontrados tem o citoplasma distendido, com vacúolos citoplasmáticos. A coloração com oil red-O mostram que esses vacúolos contém material lipídico. Os vacúolos citoplasmáticos lipídicos encontrados nos macrófagos representam um acúmulo de conteúdo lipídico endógeno decorrente de dano epitelial, um processo conhecido como pneumonia lipoide endógena. Esta pode ser encontrada em diferentes situações como na lesão pulmonar aguda, obstrução de vias aéreas e infecções.[28-31]

A biópsia transbrônquica, a criobiópsia e a biópsia cirúrgica demonstram alterações semelhantes nos pacientes com EVALI. Nos estágios iniciais da lesão pulmonar aguda, os únicos achados podem ser edema e pneumócitos aumentados. Depois, na fase exsudativa, segue a formação de membranas hialinas e deposição de fibrina. Na fase proliferativa ou de organização, ocorrem infiltrados inflamatórios e organização de tecido fibroflástico imaturo.

Os aspectos histopatológicos de pacientes com EVALI podem ser caracterizados como diversos tipos de lesão pulmonar aguda, incluindo lesão alveolar difusa, pneumonia aguda fibrinosa e pneumonia em organização. Alguns casos mostram lesões centradas nas vias aéreas, enquanto outros são processos mais difusos. A presença de achados exsudativos ou em organização, assim como a distribuição das lesões depende da relação temporal da exposição tóxica, tempo da biópsia e da gravidade relacionada a dose da exposição. Alguns casos dessas lesões pulmonares agudas podem se assemelhar a pneumonia intersticial não específica. Macrófagos intra-alveolares foram descritos com certa frequência, com alterações semelhantes às encontradas no LBA, com vacúolos citoplasmáticos pigmentados. Outros achados mais raros foram descritos, como pneumonia intersticial de células gigantes, geralmente descritos em pneumoconioses relacionadas a exposição a metais pesados.[32-38]

Os achados encontrados na análise histopatológica da EVALI são amplos, incluindo infecção, doença pulmonar intersticial com achados de autoimunidade, reação adversa a droga ou toxicidade, pneumonia eosinofílica aguda, hemorragia alveolar difusa, agudização de doença pulmonar intersticial, pneumonia por hipersensibilidade subaguda e doença pulmonar idiopática. Isso requer uma avaliação histopatológica detalhada, com avaliação etiológica relacionada ao quadro clínico.

Um padrão de lesão pulmonar aguda, com acometimento de vias aéreas, com achados de macrófagos com incursões pigmentadas e ausência de outros diagnósticos alternativos devem ser suficientes para considerar o diagnóstico de EVALI, desde que relacionados ao uso do cigarro eletrônico.

5.5 Evolução

A maior parte dos pacientes com EVALI tem recuperação satisfatória. Durante o surto, foram relatados mais de 2800 hospitalizações e 68 óbitos nos EUA. Muitos desses casos receberam corticoterapia com boa evolução, mas a evolução natural da lesão pulmonar ainda não é conhecida, com probabilidade

incerta de melhora espontânea com cessação do uso do cigarro eletrônico. Como o diagnóstico de EVALI é um de exclusão, uso de corticoide e antimicrobianos ainda é indicado nos pacientes com doença grave.[40-41]

6 CONCLUSÃO

Diante da pesquisa de revisão bibliográfica, conclui-se que o uso de cigarro eletrônico aumentou na população, especialmente entre adultos jovens e adolescentes. Inicialmente introduzido no mercado como uma ferramenta para cessação de tabagismo, estudos são inconclusivos para essa finalidade. A toxicidade pulmonar causada pelo uso dos cigarros eletrônicos está bem estabelecida. Ao nível celular, estudos evidenciam aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, redução de barreira protetora do paciente e alterações estruturais de macrófagos e neutrófilos.

Considerando os estudos dessa revisão, a lesão pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico deve ser uma hipótese a se considerar em pacientes apresentando ao serviço de saúde com sintomas respiratórios agudos com história de uso dos dispositivos. A apresentação radiológica pulmonar é diversa e variada, desde dano alveolar difuso a pneumonite por hipersensibilidade. A histopatologia demonstrou características desde dano alveolar difuso a pneumonia em organização. O sistema de saúde e os profissionais devem permanecer alertas e vigilantes na triagem e avaliação dessa população para educarem sobre os riscos inerentes ao uso dos dispositivos, realizarem o diagnóstico precoce da lesão pulmonar aguda, instituírem seu tratamento e manterem o acompanhamento, pois as sequelas tardias associadas ao uso do cigarro eletrônico ainda estão sendo estudadas.

REFERÊNCIAS

1. Crotty Alexander LE et al. Electronic cigarettes: the new face of nicotine delivery and addiction. J Thorac Dis. 2015;7(8):E248-E251.

2. Bozier J, et al. The evolving landscape of electronic cigarettes: a systematic review of recent evidence. Chest. 2020;157(5):1362-1390.

3. Arrazola RA, et al. Tobacco use among middle and high school students - United States, 2011-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(14):381-385.

4. Office on Smoking and Health. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. Atlanta: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 2016.

5. Soneji SS, Knutzen KE, Villanti AC. Use of Flavored E-Cigarettes Among Adolescents, Young Adults, and Older Adults: Findings from the Population Assessment for Tobacco and Health Study. Public Health Rep. 2019;134:282-292.

6. Oriakhi M. Vaping: An Emerging Health Hazard. Cureus. 2020;12:e7421.

7. Bhat TA, et al. An animal model of inhaled vitamin E acetate and EVALI-like lung injury. N Engl J Med. 2020;382(12):1175-1177.

8. Alexander LEC, Bellinghausen AL, Eakin MN. What are the mechanisms underlying vaping-induced lung injury? J Clin Invest. 2020;130(6):2754-2756.

9. Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, et al. Chronic e-cigarette exposure alters the human bronchial epithelial proteome. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(1):67-76.

10. Phung B, Lam A. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome and Hypersensitivity Pneumonitis Related to E-cigarette Vaping. J.Pediatr. Intensive Care. 2020;9:128-134.

11. Sommerfeld CG, Weiner DJ, Nowalk A, Larkin A. Hypersensitivity Pneumonitis and Acute Respiratory Distress Syndrome from E-Cigarette Use. Pediatrics. 2018;141:e20163927.

12. Wolf M, Richards J. Acute Eosinophilic Pneumonia Due to Vaping-Associated Lung Injury. J. Crit. Care Med. 2020;6:259-262.

13. Thota D, Latham E. Case report of electronic cigarettes possibly associated with eosinophilic pneumonitis in a previously healthy active-duty sailor. J. Emerg. Med. 2014;47:15-17.

14. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, Navon L, Hoots B, Salvatore PP, Elderbrook M, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. N. Engl. J. Med. 2020;382:903-916.

15. Lozier MJ, Wallace B, Anderson K, Ellington S, Jones CM, Rose D, Baldwin G, King BA, Briss P, Mikosz CA. Update: Demographic, Product, and Substance-Use Characteristics of Hospitalized Patients in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injuries — United States, December 2019. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2019;68:1142-1148.

16. Ali M, Khan K, Buch M, Ramos-Ramirez M, Sharma M, Patel S, Choudhury S, Anjum H, Khan A, Surani S. A Case Series of Vaping-Induced Lung Injury in a Community Hospital Setting. Case Rep. Pulmonol. 2020;2020:9631916.

17. McAlinden KD, Eapen MS, Lu W, Sharma P, Sohal SS. The rise of electronic nicotine delivery systems and the emergence of electronic-cigarette-driven disease. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2020;319:L585-L595.

18. Taylor J, Wiens T, Peterson J, Saravia S, Lunda M, Hanson K, Wogen M, D'Heilly P, Margetta J, Bye M, et al. Characteristics of E-cigarette, or Vaping, Products Used by Patients with Associated Lung Injury and Products Seized by Law Enforcement — Minnesota, 2018 and 2019. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2019;68:1096-1100.

19. Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, Blount BC, Goniewicz ML, Thanavala YM. An Animal Model of Inhaled Vitamin E Acetate and EVALI-like Lung Injury. N. Engl. J. Med. 2020;382:1175-1177.

20. Attfield KR, Chen W, Cummings KJ, Jacob P, O'Shea DF, Wagner J, Wang P, Fowles J. Potential of Ethenone (Ketene) to Contribute to Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020;202:1187-1189.

21. Lee H. Vitamin E acetate as linactant in the pathophysiology of EVALI. Med. Hypotheses. 2020;144:110182.

22. Wu D, O'Shea DF. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020;117:6349-6355.

23. Crotty Alexander LE, et al. NIH workshop report: Ecigarette or vaping product use associated lung injury (EVALI): developing a research agenda. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(6):795-802.

24. Kligerman S, et al. Radiologic, pathologic, clinical, and physiologic findings of electronic cigarette or vaping product useassociated lung injury (EVALI): evolving knowledge and remaining questions. Radiology. 2020;294(3):491-505.

25. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of vaping associated lung disease. N Engl J Med. 2019;381(15):1486-1487.

26. Henry TS, et al. Imaging findings of vaping-associated lung injury. AJR Am J Roentgenol. 2020;214(3):498-505.

27. Viswam D, et al. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2018224350.

28. Saqi A, et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: what is the role of cytologic assessment? Cancer Cytopathol. 2020:128(6):371-380.

29. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. Chest. 2012;141(4):1110-1113.

30. Davidson K, et al. Outbreak of electronic-cigarette-associated acute lipoid pneumonia - North Carolina, July-august 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(36):784-786.

31. Maddock SD, et al. Pulmonary lipid-laden macrophages and vaping. N Engl J Med. 2019;381(15):1488-1489.

32. Basset-Leobon C, et al. Cut-off values and significance of Oil Red O-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid. Cytopathology. 2010;21(4):245-250.

33. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. Am Rev Respir Dis. 1985;132(3):576-581.

34. Pambuccian SE. Testing for lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid to diagnose vaping-associated pulmonary injury. Are we there yet? J Am Soc Cytopathol. 2020;9(1):1-8.

35. Butt YM, et al. Pathology of vaping-associated lung injury. N Engl J Med. 2019;381(18):1780-1781.

36. Mukhopadhyay S, et al. Lung biopsy findings in severe pulmonary illness associated with E-cigarette use (vaping). Am J Clin Pathol. 2020;153(1):30-39.

37. Beasley MB. The pathologist's approach to acute lung injury. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(5):719-727.

38. Fels Elliott DR, et al. Giant cell interstitial pneumonia secondary to cobalt exposure from e-cigarette use. Eur Respir J. 2019;54(6):1901922.

39. Kalininskiy A, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. Lancet Respir Med. 2019;7(12):1017-1026.

40. Evans ME, Twentyman E, Click ES, Goodman AB, Weissman DN, Kiernan E, Adkins Hocevar S, Mikosz CA, Danielson M, Anderson KN, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Professionals Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury and for Reducing the Risk for Rehospitalization and Medicina. 2022;58:412.

41. Death Following Hospital Discharge - United States, December 2019. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2020;68:1189-1194.

ANEXOS

ANEXO 1

EVALI Confirmado	EVALI Provável
Uso de e-cig nos últimos 90 dias. Consolidações na radiografia ou vidro fosco na tomografia de tórax	Uso de e-cig nos últimos 90 dias. Consolidações na radiografia ou vidro fosco na tomografia de tórax
Ausência de diagnósticos alternativos, como: Doenças cardiológicas, reumatológicas, neoplásicas, etc	Ausência de diagnósticos alternativos não infecciosos
Doenças infecciosas – fazer no mínimo painel viral negativo e PCR influenza (se indicado). Outros testes (antígenos, culturas, HIV), quando indicados, devem ser negativos	Identificação de infecção através de cultura ou PCR, mas os médicos assistentes não acreditam que esta seja única causa da doença respiratória

Fonte: Centers For Disease Control and Prevention. 2019 Lung Injury Surveillance Primary Case Definitions; September,18 2019 [acesso em 01 jul 2022]. Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/assets/2019-Lung-Injury-Surveillance-Case-Definition-508.pdf.