



Risco de exacerbação de asma em adolescentes usuários de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina: uma revisão sistemática e metanálise

Risk of asthma exacerbation in adolescent users of electronic nicotine delivery systems: a systematic review and meta-analysis

Anne Karoline Cardozo da Rocha¹, Andresa Emy Miyawaki¹, Marina Alves Trombini¹, Victória Augusta Cavassim Costa Rosa¹, Raul Cesar Santos Prestes¹, Thamires Bezerra Costa¹, Herberto José Chong-Neto², Marilyn Urrutia-Pereira³, Dirceu Solé⁴, Nelson Augusto Rosário-Filho², Miguel Morita Fernandes-Silva¹, Débora Carla Chong-Silva²

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo investigar a associação entre o uso dos cigarros eletrônicos e doenças pulmonares em adolescentes. Foi realizada uma revisão sistemática na base de dados PubMed. Os termos Mesh incluídos na busca foram “Electronic Nicotine Delivery Systems” e “Lung Diseases” e sinônimos no título e abstract, com o filtro de idade “child: birth - 18 years”, para buscar artigos relacionados ao uso de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares em adolescentes. Os critérios de elegibilidade consistiram em: usuários adolescentes, exposição ao cigarro eletrônico e doença pulmonar como desfecho. Os artigos foram selecionados por uma revisão pareada de maneira independente, primeiramente com a leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura integral dos artigos selecionados, os quais foram analisados pela ferramenta New Castle-Ottawa quanto sua qualidade, e receberam entre 5 e 7 estrelas. Os dados encontrados foram extraídos para a realização da metanálise. Inicialmente foram encontrados 61 artigos, sendo seis considerados elegíveis, todos transversais e com aplicação de questionários. Na metanálise foi encontrada uma associação significativa entre o uso de cigarro eletrônico e exacerbação de asma (OR ajustado 1,44; IC 95% 1,17–1,76). Não foram encontrados estudos que avaliassem a associação do cigarro eletrônico e outras doenças pulmonares, incluindo EVALI (*E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury*), em adolescentes. Na metanálise foi encontrada uma associação significativa entre exacerbações de asma e uso de cigarros eletrônicos em adolescentes com asma crônica e nos previamente hígidos.

Descritores: Asma, adolescente, sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, pneumopatias.

ABSTRACT

This study aims to investigate the association between electronic cigarette use and lung disease in adolescents. A systematic review was conducted in PubMed. We used the MeSH terms “Electronic Nicotine Delivery Systems” and “Lung Diseases” as well as synonyms in the title and abstract, with the age filter “child: birth - 18 years” to search for articles related to electronic cigarette use and lung disease in adolescents. The eligibility criteria consisted of adolescent users and exposure to e-cigarettes that resulted in lung disease. The articles were selected by independent assessment, reading first the titles and abstracts, then the full text of the selected articles. The Newcastle-Ottawa Scale was used to assess study quality, and the included studies received between 5 and 7 stars. Finally, the data were extracted for meta-analysis. Initially, 61 articles were found and 6 were considered eligible, all of which were cross-sectional and applied questionnaires. The meta-analysis found a significant association between electronic cigarette use and asthma exacerbation (adjusted OR 1.44 95% CI 1.17 - 1.76). However, no studies evaluated the association with other lung diseases, including electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury in adolescents. The meta-analysis revealed a significant association between e-cigarette use and asthma exacerbation among adolescents with chronic asthma, as well as among their previously healthy peers.

Keywords: Asthma, adolescent, electronic nicotine delivery systems, lung diseases.

1. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curso de Medicina - Curitiba, PR, Brasil.
2. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica - Curitiba, PR, Brasil.
3. Universidade Federal do Pampa, Curso de Medicina - Uruguaiana, RS, Brasil.
4. Universidade Federal de São Paulo, Serviço de Alergia, Imunologia e Reumatologia, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 11/12/2022, aceito em: 20/02/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):41-8.

Introdução

Popularmente conhecidos como “cigarros eletrônicos” (*e-cigs*) ou sistema eletrônico de entrega de nicotina (ENDS), os dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina vêm ganhando adeptos desde sua introdução nos Estados Unidos, em 2007¹. Esses dispositivos são constituídos por três componentes: uma bateria, uma bobina de aquecimento e um reservatório contendo o líquido que será aquecido. O e-líquido é, em geral, composto por um solvente (propilenoglicol ou glicerina vegetal), nicotina em doses variadas e, frequentemente, aromatizantes. Por meio do aquecimento, a solução é aerossolizada, sendo então inalada por meio do bocal².

Existe uma especial preocupação sobre estes dispositivos, pois sua divulgação e consequente popularização pode estar atingindo a população não fumante². O uso dos *e-cigs* cresceu substancialmente entre adolescentes e jovens adultos³, devido à ampla divulgação dos dispositivos, especialmente na mídia digital¹. Ao contrário do cigarro convencional, o cigarro eletrônico não realiza combustão. Sendo assim, não produz muitos dos produtos tóxicos gerados pelos cigarros tradicionais¹. Por isso, apesar dos efeitos dos *e-cigs* não estarem bem esclarecidos, alguns estudiosos na área de saúde pública⁴ e apoiadores do produto afirmam que eles seriam uma opção segura ao cigarro comum, além de uma alternativa eficaz aos que tentam parar o tabagismo⁵.

Estudos revelam, no entanto, que os *e-cigs* não são isentos de riscos. Efeitos negativos associados aos cigarros eletrônicos foram demonstrados, como o aumento do estresse oxidativo, diminuição da proliferação celular e dano ao DNA em culturas de células expostas aos aerossóis dos cigarros eletrônicos². Há ainda a preocupação com substâncias cancerígenas conhecidas do tabaco encontradas dentro do vapor da maior parte dos *e-cigs*. O aquecimento do propilenoglicol também gera aldeídos tóxicos, como formaldeído, acetaldeído e acroleína^{2,6}.

Além disso, o vapor de nicotina dos cigarros eletrônicos atinge as vias aéreas da mesma maneira que o cigarro comum, o que os torna igualmente viciantes. Além da dependência, há preocupação com as ações neurocognitivas da nicotina. Entre adolescentes e adultos jovens, os efeitos observados se relacionam principalmente com a redução dos reflexos, déficits de atenção e raciocínio e transtornos de humor¹. Tom Frieden, diretor do *Center for*

Disease Control (CDC), afirma que a adolescência é um período crítico para o desenvolvimento cerebral. A exposição à nicotina em uma idade jovem pode causar danos permanentes ao cérebro, promover o vício e levar ao uso sustentado do tabaco⁷.

Outro fator alarmante relacionado ao uso do cigarro eletrônico, apontado em estudo realizado em 2017 por Soneji e cols., seria o fato destes dispositivos servirem como motivação para iniciação ao tabagismo. Para os usuários de *e-cigs*, esta chance seria de 30,4%, contra apenas 7,9% daqueles que nunca usaram o dispositivo. Esses dados refutam a noção de que os cigarros eletrônicos seriam uma opção na cessação do tabagismo, sendo inclusive um fator de risco para o início deste^{1,8}. Somado a isso, um estudo longitudinal, concentrado na avaliação da população adolescente, mostrou que o uso de cigarros eletrônicos por não fumantes também está associado ao aumento do risco destes tornarem-se fumantes do cigarro comum, mesmo após avaliar status demográficos, psicossociais e fatores de risco⁸.

No Brasil ainda não há dados referentes ao número de jovens usuários de cigarros eletrônicos, mas uma pesquisa conduzida nos Estados Unidos mostrou que o uso desse tipo de dispositivo tem tido um aumento expressivo entre os adolescentes. Segundo a *2014 National Youth Tobacco Survey*, realizada pelo Centro de Controle e Prevenção da FDA, há atualmente 4,6 milhões de estudantes usuários de tabaco, sendo que aproximadamente metade deles (2,4 milhões) reportou fazer uso de *e-cigs*⁹. Ainda segundo a mesma pesquisa, o uso de cigarros eletrônicos por estudantes do ensino médio aumentou aproximadamente 800% de 2011 até 2014⁹.

Quanto ao comércio e a importação de ENDS no Brasil, ambos foram proibidos em 2009¹⁰ pela Anvisa, devido à ausência de conhecimento sobre a segurança e eficácia do produto. No entanto, é possível adquirir cigarros eletrônicos facilmente em vendas eletrônicas (*e-commerce*) e até em lojas de rua, com preços a partir de R\$ 49,00 para os modelos mais simples¹.

O presente estudo busca avaliar a ocorrência de casos de injúria pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos ou *vapping* (*E-cigarette, or Vaping, product use – Associated Lung Injury – EVALI*), bem como, de outras doenças pulmonares em adolescentes.

Método

Fonte de dados e estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, com descritores específicos e sinônimos contidos no título e abstract, de acordo com os termos do *Medical Subject Headings* (MeSH): “*Electronic Nicotine Delivery Systems*”, “*Lung Diseases*”, “*Child*”, “*Pediatrics*”, “*birth – 18 years*”, e suas variações. A estratégia de busca foi feita objetivando-se o período pré-pandêmico, uma vez que a pandemia do novo coronavírus poderia influenciar nestes achados e mereça ser avaliada separadamente. Foram considerados somente artigos em inglês. Não foram usados filtros de busca em relação à data de artigos publicados até 2020.

Seleção dos estudos

Esta revisão sistemática foi feita de acordo com o *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma)¹¹. A seleção dos artigos iniciou com a retirada dos artigos em duplicata e, após, dois avaliadores de maneira independente realizaram primeiro a leitura dos títulos e resumos, e, posteriormente, e em comum acordo, a dupla de avaliadores escolheu os artigos que se enquadravam nos critérios de elegibilidade. Nos casos em que não houve consenso, um terceiro avaliador foi consultado para a tomada de decisão. Em seguida, os artigos previamente selecionados foram lidos na íntegra, e por fim, eram eleitos para a revisão. Os critérios de elegibilidade aplicados foram: usuários adolescentes, exposição ao cigarro eletrônico, e, como desfecho, doença pulmonar.

Processo de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos transversais, randomizados e não randomizados, que apresentaram análises de quadros respiratórios em adolescentes que faziam uso de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS). Foram excluídos os textos não completos e os estudos relacionados ao diagnóstico de outras doenças que não doenças respiratórias. Os artigos que avaliaram outras consequências que não o desfecho respiratório, bem como, aqueles que tratavam de exposição a outros tipos de tabaco que não os ENDS, também foram excluídos.

Extração dos dados

Conforme recomendações do *checklist* Prisma¹¹, dois avaliadores fizeram a extração e análise dos

dados dos artigos selecionados. Dados sobre a autoria, ano da publicação, nacionalidade, desenho do estudo, tamanho da amostra, sexo, faixa etária e outros dados epidemiológicos foram extraídos dos estudos selecionados.

Avaliação da qualidade

A avaliação metodológica dos estudos selecionados foi feita por dois avaliadores independentes, utilizando a ferramenta *New Castle-Ottawa Scale* (NOS)¹² criada e aprimorada para pontuar estudos não randomizados entre zero e nove estrelas quanto a sua qualidade. A NOS pode ser usada como uma lista de verificação ou escala. Foi desenvolvida usando um processo Delphi e posteriormente testada em revisões sistemáticas e depois aprimorada. Contém oito ítems, categorizados em três dimensões, incluindo seleção, comparabilidade e, dependendo do tipo de estudo, resultado (estudos de coorte) ou exposição (estudos de caso-controle). Para cada item, uma série de opções de resposta é fornecida. Um sistema de estrelas é usado para permitir uma avaliação semi-quantitativa da qualidade do estudo, de forma que os estudos recebam uma estrela para cada item, se apresentaram suficiente para o item analisado, com exceção do item relacionado à comparabilidade, que permite a atribuição de duas estrelas¹².

Resultados

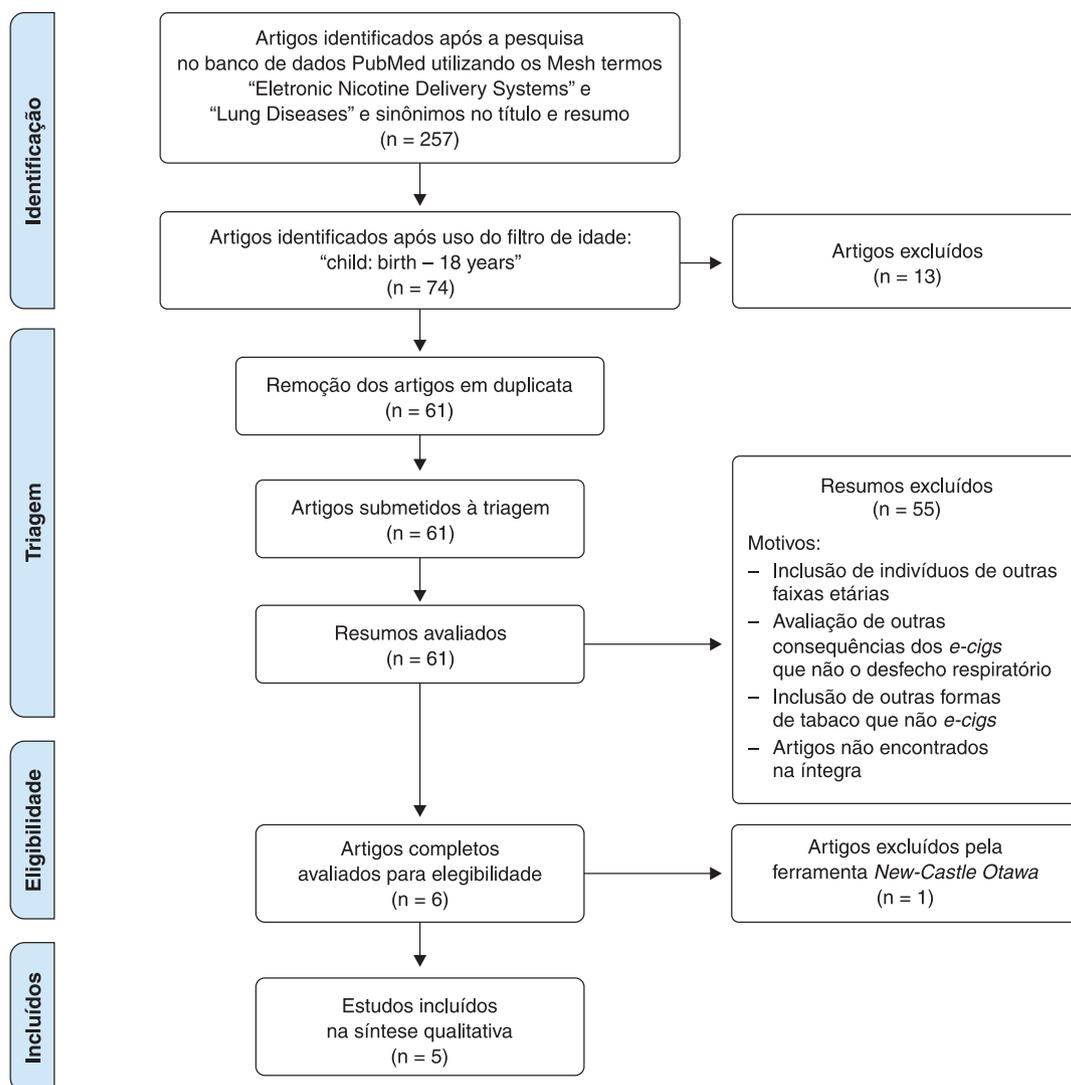
Foram identificados, no total, 257 artigos na busca inicial nas bases de dados, utilizando os descritores “*Electronic Nicotine Delivery Systems*”, “*Lung Diseases*” e somente artigos na língua inglesa. Após a aplicação do filtro para a faixa etária desejada, obteve-se 74 artigos. Após exclusão de 13 artigos que estavam em duplicata, iniciou-se a triagem dos 61 artigos selecionados (Tabela 1).

Todos os artigos foram lidos e analisados na íntegra utilizando o método Prisma¹¹, conforme relatado anteriormente, e 55 artigos foram excluídos da análise final por incluírem indivíduos de outras faixas etárias, por avaliação de outras consequências dos *e-cigs* que não o desfecho respiratório, por incluírem na análise outras formas de tabaco que não *e-cigs* e, em alguns casos, por não estarem disponíveis na íntegra. Diante disso, 6 artigos foram selecionados nesta fase para a análise de elegibilidade após a aplicação da ferramenta *New Castle-Ottawa*¹², a qual pontua estudos não randomizados entre zero e nove estrelas quanto a sua qualidade (Figura 1).

Tabela 1

Descrição dos critérios de inclusão e exclusão utilizados

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos que avaliavam faixa etária até 18 anos	Outro idioma que não o inglês
Estudos que avaliavam o uso dos <i>vappings</i>	Outras faixas etárias avaliadas além das crianças e adolescentes
Artigos que avaliavam os desfechos respiratórios dos usuários	Outras formas de tabaco que não os ENDS
Descrição detalhada do método utilizado	Estudos que avaliavam outros desfechos que não os desfechos respiratórios
	Estudos não publicados na íntegra ou em outro formato (resumos, teses, dissertação)

ENDS = *Electronic Nicotine Delivery Systems*.**Figura 1**

Algoritmo Prisma do processo de seleção dos estudos

Os trabalhos selecionados nesta revisão sistemática receberam entre cinco e sete estrelas, todos transversais e com metodologia de aplicação de questionários, conforme mostrado na Tabela 2.

Um único artigo recebeu cinco estrelas, Bayly (2019)¹³, e, por esse motivo, não foi incluído na metanálise. O estudo de Schweitzer (2017)¹⁴ recebeu seis estrelas, e os demais – Cho (2016)¹⁵, Choi (2016)¹⁶, Kim (2017)¹⁷ e McConnell (2017)¹⁸, receberam sete estrelas.

Os dados encontrados nos 5 artigos que compuseram a amostra final foram extraídos para uma tabela, para posterior realização de uma revisão sistemática e metanálise. A metanálise foi feita a partir da análise de dados na forma de *odds ratio* (OR).

A população informada na maioria dos estudos compreende os adolescentes, de 11 até 18 anos, com a mesma proporção entre o sexo feminino e masculino. Dois dos estudos foram realizados na Coreia do Sul, e o restante nos Estados Unidos, nos estados da Flórida e da Califórnia. Quatro deles avaliaram adolescentes com diagnóstico prévio de asma, enquanto os demais analisaram pessoas saudáveis. Apenas dois questionaram sobre o uso prévio de tabaco, além disso, foram discutidas questões sociodemográficas, como etnia, prática de exercício físicos, nível educacional dos pais, nível socioeconômico e região de residência, em três dos artigos.

O desfecho encontrado nos seis estudos foi a exacerbação da asma em pessoas previamente diagnosticadas com asma, e sintomas de asma em previamente saudáveis.

Na metanálise foi encontrada uma associação significativa entre o uso de cigarro eletrônico e exacerbação de asma (OR ajustado 1,44; IC 95% 1,17-1,76). Cinco dos estudos apresentam relevância estatística, e todos mostraram que o uso do cigarro eletrônico pode exacerbar a asma. Apenas um estudo, de McConnell e cols., ultrapassou a reta vertical no *Forest Plot*, diminuindo sua relevância estatística para a pesquisa em questão (Figura 2).

Discussão

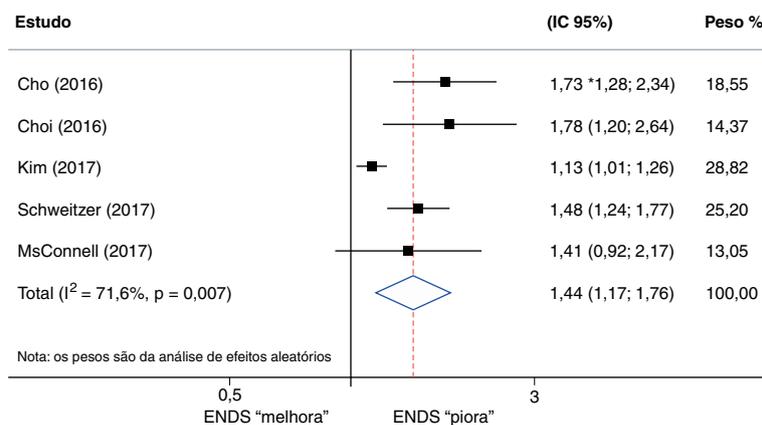
O número de adeptos ao uso de cigarros eletrônicos tem crescido assustadoramente, em particular, entre os jovens do mundo todo¹. Nos Estados Unidos, o uso destes dispositivos vem sendo abordado como um grave problema de saúde pública nos últimos anos^{1,3}. Apesar da ausência de dados epidemiológicos publicados no Brasil e, mesmo diante da proibição da divulgação e comercialização livre destes produtos, é inegável a percepção de que o uso dos *vappings* vem crescendo entre os jovens brasileiros^{10,19,20}.

Uma das explicações aventadas para o crescimento desta adesão é a noção equivocada de que

Tabela 2

Pontuação dos estudos selecionados na ferramenta *New Castle Ottawa*

	Seleção			Comparabilidade		Resultado		Total (9/9)
	Representatividade da amostra	Tamanho da amostra	Não respondentes	Apuração da exposição	Comparabilidade	Avaliação do resultado	Teste estatístico	
McConnell et al., 2017 ¹⁸	★	★	0	★	★★	★	★	7/9
Choi K et al., 2016 ¹⁶	★	★	0	★	★★	★	★	7/9
Cho JH et al., 2016 ¹⁵	★	★	0	★	★★	★	★	7/9
Bayly JE et al., 2019 ¹³	★	★	0	★	0	★	★	5/9
Kim SY et al., 2017 ¹⁷	★	★	0	★	★★	★	★	7/9
Schweitzer RJ et al., 2017 ¹⁴	★	★	0	★	★	★	★	6/9

**Figura 2**

Metanálise das exacerbações de asma e uso dos ENDS (*Electronic Nicotine Delivery Systems*)

esses dispositivos são inofensivos. Além disso, os cigarros eletrônicos têm se tornado sinônimo de aceitação social e ostentação entre adolescentes e adultos jovens^{9,20}.

Apesar dos efeitos dos dispositivos eletrônicos de fumar não estarem bem esclarecidos, sabe-se que é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e doenças pulmonares²¹. Além da dependência química, há ainda a preocupação com as ações deletérias neurocognitivas da nicotina, confirmada produção de substâncias cancerígenas e efeitos sobre o endotélio vascular e consequente impacto sobre as doenças cardiovasculares^{2,6,7,21}.

Comparado com o cigarro industrial, o vapor do cigarro eletrônico atinge da mesma forma as vias aéreas, sendo igualmente viciante^{2,6,7}.

Em relação à ação agressora local ao epitélio respiratório, muitos estudos apontam efeitos inflamatórios específicos e confirmam o prejuízo da resposta imune inata nos pulmões. A exposição aos aromatizantes ENDS resulta na ativação anormal das células epiteliais pulmonares e β -defensinas, disfunção da atividade fagocítica do macrófago, aumento dos níveis de mucina (MUC5AC) e ativação anormal da resposta neutrofílica (NETose)^{22,23}. Os aromatizantes de mentol desregulam a resposta imune inata e podem estar associados a alergias e asma por meio da ativação do potencial receptor transitório da anquirina 1 (TRAP1)²³. Um potencial efeito sobre a microbiota

respiratória dos usuários dos ENDS também tem sido estudada²³.

Mais recentemente, estudos mostrando a associação positiva entre uso dos ENDS e infecções respiratórias virais ganharam destaque. Usuários de cigarros apresentaram consistente alteração na resposta antiviral, com queda na produção de citocinas de defesa (IFN γ , IL6 e IL12p40) quando expostos ao vírus Influenza atenuado, bem como, uma falha no aumento da IgA anti-Influenza nos fumantes, diferindo significativamente do grupo não fumante²⁴.

Esta pesquisa apontou um achado relevante, o risco aumentado de exacerbações de asma em usuários de *e-cigs*, entre asmáticos crônicos, mas também em adolescentes hígidos.

A asma é uma das principais doenças crônicas da infância e adolescência, com crescente prevalência, elevado número de internações e alto custo social²⁵. É um problema mundial de saúde que acomete cerca de 300 milhões de indivíduos. Destes, 20 milhões pertencem ao Brasil, representando uma prevalência de 10% da população. Esse índice aumenta quando se trata de crianças em idade escolar e adolescentes, alcançando até 20% de prevalência²⁵. O impacto negativo da exposição à fumaça do cigarro convencional nos sintomas da asma já foi comprovado, mostrando que crianças e adolescentes asmáticos expostos ao tabagismo passivo têm asma de gravidade moderada, maior necessidade do uso de corticosteroides inalató-

rios e maior frequência de sintomas diurnos quando comparados às crianças livres desta exposição²⁶.

Não é difícil imaginar que, uma vez a asma sendo uma doença que consiste na inflamação das vias aéreas, a exposição ambiental a alérgenos e irritantes como a fumaça do cigarro gere hiper-responsividade, com redução do fluxo ventilatório e consequente exacerbação da doença^{25,26}. O presente estudo mostrou que o vapor aquecido, bem como os produtos gerados pelos *e-cigs* apresentam a mesma capacidade de desencadear a temida exacerbação da asma.

Avaliando o efeito local imediato, estudo mostrou um aumento da resistência total (R5Hz) e das grandes vias aéreas (R20Hz), medidas por meio de oscilometria de impulso (IOS), após o uso por 5 minutos de um cigarro eletrônico, efeito igualmente descrito para o uso de cigarros convencionais, sugerindo uma potencial ação constritora²⁷. O mesmo estudo apontou um aumento significativo do estresse oxidativo do grupo que usou *e-cigs*, comprovado pela redução da fração de óxido nítrico exalado (FENO)²⁷.

A EVALI – Injúria pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos (*E-cigarette, or Vaping, product use – Associated Lung Injury*) não foi encontrada na revisão sistemática realizada quando restringimos a idade para a faixa dos adolescentes.

Mais recentemente, estudos mostrando a associação positiva do uso dos ENDS e testes positivos para a COVID-19, apontou que os jovens usuários de cigarros eletrônicos isoladamente apresentaram 5 vezes mais chance (95% IC: 1,82 e 13,96) de um teste positivo, e quando esse uso é conjunto, de *e-cigs* e cigarros convencionais, esta chance é ainda maior, de quase 7 vezes (95% IC: 1,98 e 24, 55), quando comparado aos jovens não fumantes²⁸.

Os resultados desta revisão e metanálise apontam para um malefício real do uso dos *e-cigs* em adolescentes.

Medidas preventivas que assegurem educação, informação e planos de ação no combate ao uso dos cigarros eletrônicos devem ser adotadas por educadores, profissionais de saúde e gestores, visando interromper a crescente adesão destes dispositivos pelos nossos jovens.

Pediatras e demais profissionais que atendem adolescentes na sua prática diária precisam estar atentos, particularmente na população de asmáticos, desde a investigação do uso dos *e-cigs* durante a anamnese até a orientação firme e precisa sobre os danos que esta prática pode acarretar.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamentos Científicos de Pneumologia Toxicologia e Otorrinolaringologia. Dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina (cigarros eletrônicos e similares): “Lobos em pele de cordeiro?”. Out. 2018 [Internet]. Disponível em: www.sbp.com.br.
2. Sood AK, Kesic MJ, Hernandez ML. Electronic cigarettes: One size does not fit all. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;141(6):1973-82. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.029.
3. Bunnell RE, Agaku IT, Arrazola RA, Apelberg BJ, Caraballo RS, Corey CG, et al. Intentions to smoke cigarettes among never-smoking US middle and high school electronic cigarette users: National Youth Tobacco Survey, 2011-2013. *Nicotine Tob Res*. 2015 Feb;17(2):228-35. doi: 10.1093/ntr/ntu166.
4. Riahi F, Rajkumar S, Yach D. Tobacco smoking and nicotine delivery alternatives: patterns of product use and perceptions in 13 countries. *F1000Res*. 2019 Jan 21;8:80. doi: 10.12688/f1000research.17635.2.
5. Ghosh S, Drummond MB. Electronic cigarettes as smoking cessation tool: are we there? *Curr Opin Pulm Med*. 2017 Mar;23(2):111-116. doi: 10.1097/MCP.0000000000000348.
6. Cobb NK, Sonti R. E-Cigarettes: The Science Behind the Smoke and Mirrors. *Respir Care*. 2016 Aug;61(8):1122-8. doi: 10.4187/respcare.04944.
7. Centers for Disease Control and Prevention. E-cigarette use triples among middle and high school students in just one year [Internet]. 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2015/p0416-E-cigarette-use.html>.
8. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *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. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2020 May 1;174(5):509.
9. US Food & Drug Administration [Internet]. Youth Tobacco Use - Results from the 2014 National Youth Tobacco Survey. Disponível em: http://www.smchd.org/wp-content/uploads/NYTS_YouthTobaccoUse_508.pdf.
10. Cavalcante TM, Szklo AS, Perez CA, Thrasher JF, Szklo M, Ouimet J, et al. Electronic cigarette awareness, use, and perception of harmfulness in Brazil: findings from a country that has strict regulatory requirements. *Cad Saude Publica*. 2017;33(Suppl 3):e00074416.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews. *Ann Intern Med*. 2009;151:264-9.
12. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [Internet], 2008. Disponível em: URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. Acessado em: novembro/2021.
13. Bayly JE, Bernat D, Porter L, Choi K. Secondhand Exposure to Aerosols From Electronic Nicotine Delivery Systems and Asthma Exacerbations Among Youth With Asthma. *Chest*. 2019;155(1):88-93. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.005.
14. Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, Pagano I, Choi K. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev Med*. 2017;105:226-31. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.09.023.
15. Cho JH, Paik SY. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. *PLoS ONE* 11(3):e0151022. doi: 10.1371/journal.pone.0151022.
16. Choi K, Bernat D. E-cigarette use among Florida youth with and without asthma. *Am J Prev Med*. 2016 October;51(4):446-53. doi: 10.1016/j.amepre.2016.03.010.

17. Kim SY, Sim S, Choi HG. Active, passive, and electronic cigarette smoking is associated with asthma in adolescents. *Sci Rep*. 2017;7(1):17789. doi: 10.1038/s41598-017-17958-y.
18. MacConnell R, Barrigton-Trimis JL, Wang K, Urman R, Hong H, Unger J, et al. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. *J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):1043-9. doi: 10.1164/rccm.201604-0804OC.
19. Brasil - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [Internet]. Painel Debate Dispositivos Eletrônicos para Fumar. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/painel-debate-dispositivos-eletronicos-para-fumar>. Acessado em: novembro/2021.
20. O Globo [Internet]. Usuários driblam proibição de venda de cigarro eletrônico no Brasil. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/sociedade/saude/usuarios-driblam-proibicao-de-venda-de-cigarro-eletronico-no-brasil-16182500>. Acessado em: novembro/2021.
21. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020 Nov 1;41(41):4057-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
22. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, Ford AA, Abdelwahab S, Rebuli ME, et al. 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*. 2018;197(4):492-501. doi: 10.1164/rccm.201708-1590OC.
23. Quinones Tavares Z, Li D, Croft DP, Gill SR, Ossip DJ, Rahman I. The Interplay Between Respiratory Microbiota and Innate Immunity in Flavor E-Cigarette Vaping Induced Lung Dysfunction. *Front Microbiol*. 2020;11:589501. doi: 10.3389/fmicb.2020.589501.
24. Rebuli ME, Glista-Baker E, Hoffman JR, Duffney PF, Robinette C, Speen AM, et al. Electronic-Cigarette Use Alters Nasal Mucosal Immune Response to Live-attenuated Influenza Virus. A Clinical Trial. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64(1):126-37. doi: 10.1165/rccb.2020-0164OC.
25. Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021 – update. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>. Acessado em: novembro/2021.
26. Pilato EL, Filla TFL, Couto LC, Rosário CS, Neto HJC, Riedi CA, et al. Impacto do tabagismo passivo nos sintomas da asma na infância. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(2):190-7.
27. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*. 2012;141(6):1400-6. doi: 10.1378/chest.11-2443.
28. Gaiha SM, Cheng J, Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19. *J Adolesc Health*. 2020;67(4):519-23. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.07.002.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Débora Carla Chong-Silva
E-mail: debchong@uol.com.br