

Hisbello S. Campos¹ |
 Maiéve Corralo Grandó²



Processo Inflamatório Pulmonar Grave e Acelerado em Adolescente de 17 Anos: EVALI?

Severe and Accelerated Pulmonary Inflammatory Process in a 17-Year-old Teenager: EVALI?

>>> RESUMO

Os autores relatam o caso de uma adolescente de 17 anos, usuária de VAPE, sem histórico de doença pulmonar prévia e radiografia do tórax normal uma semana antes do procedimento cirúrgico (implantação de próteses mamárias de silicone). Ao término do procedimento cirúrgico, no momento da extubação, apresentou broncoespasmo agudo e queda brusca da saturação da hemoglobina. A tomografia do tórax, realizada poucas horas depois, revelou opacidade em vidro fosco comprometendo pouco mais de 50% da área pulmonar. A angioTC feita dois dias depois não revelou sinais de tromboembolismo, mas mostrou processo de consolidação pulmonar em andamento. Medicada com Dexametasona e suplementação de oxigênio por VNI/cateter nasal de alto fluxo, evoluiu favoravelmente com melhoria do padrão radiológico seis dias após o início do quadro. Possivelmente, o comprometimento pulmonar reflete lesão pulmonar pelo VAPE.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Inflamação pulmonar; VAPE.

>>> ABSTRACT

The authors report the case of a 17-year-old adolescent, user of VAPE, with no history of pulmonary disease and a normal chest X-ray one week before the surgical procedure (implantation of silicone breast implants). At the end of the surgical procedure, at the time of extubation, she developed acute bronchospasm and a sudden drop in hemoglobin saturation. A tomography scan of the chest, performed a few hours later, revealed a ground-glass opacity affecting just over 50% of the lung area. CT angiography performed the next day did not reveal signs of thromboembolism, but showed an ongoing process of pulmonary consolidation. Medicated with dexamethasone and supplemental oxygen via NIV/high-flow nasal catheter, she evolved favorably with radiological cleaning six days after the onset of the respiratory problem. Possibly, lung involvement reflects lung injury from VAPE.

>>> KEY WORDS

Lung inflammation; VAPE.

¹ Médico da Fiocruz. Mestre e Doutor em Medicina (Pneumologia) pela UFRJ

² Cirurgiã plástica, Instituto Maiéve Corralo

Hisbello Campos - R. do Catete, 311, sala 714, Catete, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 21043-070.

>>> INTRODUÇÃO

O uso do cigarro eletrônico e seus derivados vem aumentando nos últimos anos. Os usuários incluem pessoas que nunca fumaram, que substituíram o cigarro convencional pelo e-cigarro e aqueles que usam tanto o cigarro tradicional como o eletrônico¹ atraídos por uma visão de que seriam menos lesivos ou uma ponte para cessação do tabagismo, fatos que não foram comprovados, visto que poucos abandonam o tabagismo e há suficientes evidências dos malefícios causados por esta modalidade.^{2,3} O vapor aerossolizado por estes dispositivos contém compostos químicos como a nicotina, flavorizantes e outros com propriedades irritativas, tóxicas e carcinogênicas que, ao serem inalados, podem alterar as funções imunes e lesar os pulmões.^{1,5}

Um desses sistemas que vem se tornando cada vez mais popular é o *vaping*, também chamado de VAPE. Inicialmente, a publicidade os apresentava como alternativa para deixar de fumar. Esse equipamento aerossoliza um vapor líquido que é inalado pelo usuário. O vapor contém compostos químicos como a nicotina, flavorizantes e outros. Alguns deles têm propriedades irritativas, tóxicas e carcinogênicas e, ao serem inalados, podem alterar as funções imunes pulmonares e lesar os pulmões.^{4,5,6} As manifestações anatomopatológicas podem variar entre lesão alveolar difusa e doença intersticial.^{7,8,9} Com o aumento do número de usuários, o dano pulmonar pelos VAPEs vem causando preocupações sérias entre as autoridades de saúde. A injúria pulmonar associada ao uso de VAPE, chamada EVALI (Lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou VAPE – *E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury*) vem se tornando epidêmica desde meados de 2019 em diferentes países.¹⁰ Entre os adolescentes, o aumento das taxas de uso de VAPE excede, em muito, as taxas tradicionais do uso do tabaco.² Consequentemente, diversas instituições de saúde e sociedades médicas vêm advogando legislação restritiva para a compra de VAPE.^{11,12} Considerando o contexto no caso clínico descrito nesse texto, vale comentar um outro agente inalatório que

poderia ter uma chance mínima de estar implicado na agressão pulmonar, o sevoflurano, um agente anestésico inalatório halogenado empregado na anestesia da paciente relatada.

Este relato propõe-se a descrever o caso de uma jovem de 17 anos, usuária de VAPE, que apresentou sintomas respiratórios agudos, graves e de progressão e remissão aceleradas, após procedimento cirúrgico.

DESCRIÇÃO DO CASO <<<

MEGF, 17 anos, feminino. Ao ser hospitalizada para implante de próteses mamárias, referia rinosinusite alérgica, implante hormonal de progesterona e uso regular de homeopatia. Negava comorbidades, uso regular de outros medicamentos, alergias, hospitalizações ou intervenções cirúrgicas prévias, e tabagismo (cigarros eletrônicos). Todos os exames laboratoriais, radiologia do tórax e ultrassom das mamas realizados uma semana antes do procedimento cirúrgico estavam normais. À admissão no centro cirúrgico, apresentava padrão ventilatório normal e saturação de 98%, assintomática. Foi submetida a procedimento para colocação de implantes mamários, sob anestesia geral com intubação em sequência rápida com Fentanil, Lidocaína, Propofol, e uso de bloqueador neuromuscular. Intubação com tubo orotraqueal por videolaringoscopia sem dificuldades. Anestesia mantida com Sevoflurano 1,5 % equivalente a 0,7 CAM no monitor e no analisador de gases. Infiltração da incisão com lidocaína 0,5% e adrenalina 1:200.000. Colocação de implantes mamários de silicone, seguida de síntese do subcutâneo e glândula, e pele. Procedimento durou cerca de 50 minutos. Ao despertar, a paciente passou a apresentar tosse ainda intubada. Foram aplicados 50 mg de Propofol. Após a extubação, a paciente teve queda da saturação e foi administrado O₂ 100% na máscara facial com pressão de 20 na *popoff*, aplicado lidocaína, hidrocortisona, adrenalina e quatro inalações seguidas de Salbutamol. A paciente manteve ventilação espontânea, sem sibilos ou outros ruídos adventícios, sem dispneia. Ocorria queda da saturação de O₂ (SaO₂ = 90-92%)

sempre que tossia. Com a administração de oxigênio pela máscara, a saturação atingia 95-96%. Permaneceu por 3 horas na sala de recuperação anestésica, apenas mantendo tosse intensa, sem ruídos pulmonares. Porém não mantinha saturação adequada sem oferta de O_2 .

Encaminhada para o CTI para monitorização e ventilação não invasiva (CPAP). A gasometria arterial revelou pH 7,46, $PO_2=62$, $PCO_2=32$, $HCO_3=23$, saturação= 92% em vigência de suplementação de 5L/minuto de oxigênio via cateter nasal. A TC de tórax evidenciou infiltrado pulmonar em vidro fosco, predominantemente central, acometendo cerca de 50 % do parênquima pulmonar (Figura 1a). Nesse momento, após perguntada, a paciente admitiu fazer uso ocasional de VAPE e que o teria feito três dias antes da cirurgia. Informou também que, na manhã da cirurgia, passou a apresentar tosse seca, irritativa. Negou outros sintomas. A pesquisa do antígeno de COVID foi negativa. No dia seguinte, ainda em uso de CPAP, passou a referir cansaço. Ecocardiograma transtorácico e Doppler dos membros inferiores sem sinais sugestivos de doença tromboembólica. Foi realizada angioTC de tórax que descartou tromboembolismo pulmonar, mas revelou que a imagem em vidro fosco tinha passado a apresentar áreas de consolidação pulmonar (Figura 1b). A hipótese potencial de processo infeccioso pulmonar foi descartada com base no resultado negativo da procalcitonina, e não foi instituída antibioticoterapia. Foi iniciada dexametasona 6mg/dia via oral. Houve aumento da necessidade de suplementação de oxigênio, passando a ser usado cateter nasal de alto fluxo alternado com ventilação não invasiva intermitente. O painel viral coletado evidenciou apenas a presença de rinovírus, o qual, certamente, não justificaria o quadro clínico. O ultrassom de pulmão não revelou edema pulmonar ou coleções líquidas.

Após 48h com suporte respiratório, a pacien-

te passou a evoluir favoravelmente, permitindo a retirada progressiva da suplementação de oxigênio e da ventilação não invasiva. Como ainda apresentava queda da SaO_2 com os esforços, foi mantida em repouso no leito. O único sintoma era tosse seca irritativa frequente. A tomografia de tórax realizada no sexto dia evidenciou redução quase total das áreas em vidro fosco e resolução das consolidações pulmonares (Figura 1c). Passou a caminhar sem queda da SaO_2 e recebeu alta hospitalar no dia seguinte com orientação para manter o uso da dexametasona na mesma dose por mais cinco dias.

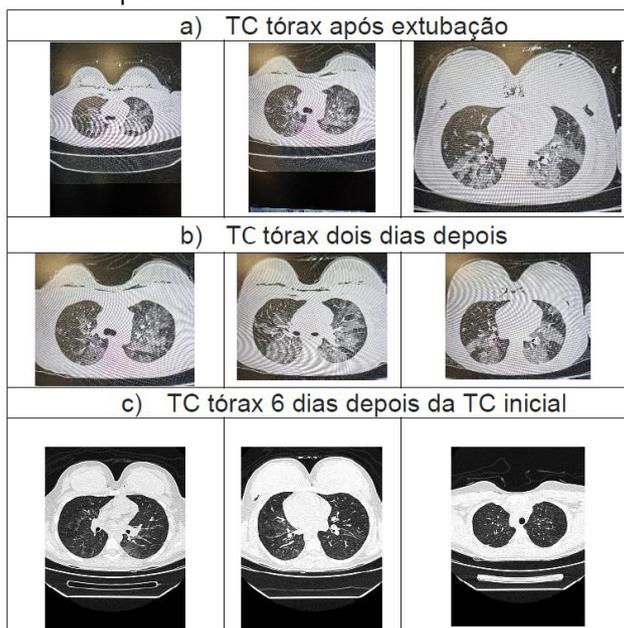


Figura 1. Imagens tomográficas e evolução radiológica

VAPE E CIGARROS ELETRÔNICOS <<<

Graças à abrangência crescente da legislação antitabágica em grande parte do mundo, a indústria tabageira vem procurando alternativas para manter os negócios milionários. Uma das estratégias adotadas para contornar a legislação foi a introdução do cigarro eletrônico ou VAPE (abreviação de vaporizador). VAPE é um dispositivo utilizado para a produção de névoa em seu interior através da aerossolização de um líquido (*e-liquid*, essência, solução com nicotina etc.). Apesar de coloquialmente o sistema ser chamado de VAPE (*vaping*), esse termo é inadequado, dado que

gera um aerossol complexo e superaquecido de matéria particulada semilíquida, e não um vapor gasoso.¹³ Os componentes básicos principais do cigarro eletrônico incluem bateria, uma serpentina para aquecimento, cartucho contendo o e-líquido e um bocal por onde o usuário inala. Com a ativação do componente de aquecimento, seja através de mudanças de pressão pela inalação ou através da compressão manual de um botão de ativação do aparelho, o e-líquido é aerossolizado na serpentina de aquecimento e inalado.¹⁴ Na realidade, os cigarros eletrônicos são um modelo de VAPE desenhado para administrar nicotina para o usuário. Seu uso vem crescendo na população, principalmente entre os jovens, graças a uma percepção equivocada de que não causa mal ou, pelo menos, seria menos danoso que fumar cigarros. Ou ainda que seriam úteis como agentes terapêuticos de reposição de nicotina para ajudar fumantes a deixar de fumar.¹⁵

Ainda há controvérsias na literatura especializada sobre a comparação entre os graus de malefícios ao pulmão gerados pelo fumo de tabaco e de e-cigarettes e VAPE. Inegavelmente, há maior emissão de produtos químicos a partir da combustão do tabaco do que da maioria dos e-cigarettes. Entretanto, a aerossolização dos e-líquidos tem propriedades potencialmente tóxicas.¹⁶ Como consequência, um número crescente de comprometimento danoso pulmonar – EVALI – vem sendo relatado. Como exemplo, num período de apenas 5 meses, mais de 2.500 casos foram notificados nos EUA.¹⁷

Comprovadamente, o emprego de VAPE e cigarros eletrônicos está associado a doenças respiratórias e, em casos ainda raros, à morte pelos agentes vaporizados introduzidos nos pulmões.¹⁸ As quantidades inaladas de nicotina através desses sistemas são maiores que as inaladas através da queima do tabaco no cigarro.¹⁹ Além da nicotina, são inaladas concentrações elevadas de formaldeído, metais pesados, acetona, nitrosaminas carcinogênicas, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, e outros agentes carcinogênicos que podem causar dano pulmonar.²⁰ Mais ainda, o uso de VAPE está associado a consequências graves inesperadas

como crianças engolirem nicotina líquida²¹, incêndios e explosões causados por problemas da bateria nos equipamentos.²² A identificação do VAPE e cigarros eletrônicos como agentes causais relevantes de doenças e mortes vem fazendo com que um número crescente de países venha banindo a venda, importação, publicidade e produção de cigarros eletrônicos.²³

As agressões pulmonares graves associadas ao VAPE, denominadas EVALI, por conta das propriedades irritativas e tóxicas dos produtos químicos inalados vêm assumindo papel de destaque na literatura médica. Segundo uma revisão sistemática recentemente publicada²⁴, apesar de os mecanismos exatos da injúria pulmonar ainda não estarem completamente esclarecidos, as manifestações anatomopatológicas costumam ser variadas, indo de pneumonia em organização ou lesão alveolar difusa até doença pulmonar intersticial. As apresentações clínicas da EVALI variam, mas os sintomas respiratórios são os mais prevalentes.^{25,26,27,28} A sintomatologia clínica pode ocorrer de horas a semanas antes da apresentação clínica completa e envolve sintomas respiratórios, gastrintestinais (GI) e sistêmicos. Dentre os respiratórios, queda da saturação do oxigênio (SaO₂) [50 a 100%]; dor torácica, tosse, dispnéia, sibilância e hemoptóicos/hemoptise. Entre os sintomas GI, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Os sintomas sistêmicos mais relatados foram febre, mal estar, fadiga, mialgia e sudorese. Estudos sobre as apresentações radiográficas nas EVALI apontam como frequentes as opacidades em vidro fosco com predileção nas regiões centrais pulmonares e com distribuição céfalo-caudal variada, bem como imagens sugestivas de injúria pulmonar aguda (IPA) ou pneumonite de hipersensibilidade não-fibrótica (PHNF), ou, ainda, esporadicamente, pneumonia eosinofílica aguda (PEA).^{29,30,31,32} Em estudo avaliando 2.600 doentes com EVALI notificados nos EUA, o padrão radiológico foi o de opacidades bilaterais poupando as regiões subpleurais.³³ A análise radiológica das TCs de tórax num estudo de coorte multicêntrico envolvendo 160 doentes com EVALI observou opacidades em vidro fosco difusas ou no lobo

inferior em 78,1%, espessamento septal (50,6%), linfadenopatia (63,1%) e consolidação sem nódulos centrolobulares (36,3%). Padrões radiológicos de pneumonia eosinofílica aguda (3,8%), lesão alveolar difusa (5,6%), hemorragia pulmonar (3,8%) foram pouco frequentes.³⁴

Na população jovem, os achados radiológicos são semelhantes. Na análise das imagens radiológicas em doze pacientes adolescentes (16-17,7 anos) hospitalizados com diagnóstico de EVALI, nódulos centrolobulares em vidro fosco foram observados em 92% deles, e opacidades confluentes em vidro fosco em 100%.³⁵ Na análise das tomografias do tórax de onze pacientes pediátricos hospitalizados (idade: 14-18 anos) com o diagnóstico de EVALI, os achados mais frequentes foram consolidação, opacidades em vidro fosco, espessamento dos septos interlobulares e linfadenopatias. Apesar do envolvimento pulmonar extenso no início do quadro clínico, as imagens desapareceram em curto espaço de tempo.³⁵ A análise das TCs de tórax de onze jovens menores que 19 anos (16,6, em média) usuários de VAPE revelou opacidades em vidro fosco (89%) e opacidades intersticiais (78%). Assim como frequentemente observado em adultos, as regiões subpleurais estavam poupadas.³⁶

Outros estudos sobre os achados radiológicos na EVALI mostram resultados semelhantes, com grande variedade de imagens anormais, tendo sido mais comuns as observadas na injúria pulmonar aguda e na organização pneumônica, como também padrões de imagens semelhantes aos observados na pneumonite de hipersensibilidade não-fibrótica e na pneumonia eosinofílica aguda. Os padrões de imagem incluem opacidades em vidro-fosco multifocais ou difusos, geralmente com áreas de consolidação em organização. As opacidades em vidro-fosco geralmente mostram predileção pelas regiões centrais e têm distribuição céfalo-caudal variada.^{37,38,39}

O comprometimento da troca gasosa pulmonar pelo VAPE foi confirmada em estudo comparando a distribuição da ventilação e da perfusão em nove usuários assintomáticos jovens com a de controles. As alterações observadas tanto na

linha de base como imediatamente após a inalação do VAPE trazem implicações potencialmente relevantes associadas à vasoconstricção hipóxica na patogênese da disfunção induzida pelo VAPE.⁴⁰

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) norte-americano, o critério para diagnóstico de EVALI deve incluir: 1) uso de cigarro eletrônico dentro de 90 dias antes do início dos sintomas; 2) presença de infiltrados pulmonares na imagem e 3) ausência de sinais de infecção pulmonar ou outro processo doentio.^{41,42} Ou seja, EVALI é um diagnóstico de exclusão e tem que incluir os critérios citados anteriormente. Os achados radiográficos na TC tórax são caracterizados por opacidades em vidro fosco bilaterais, consolidação e espessamento septal.⁴³

As alterações anatomopatológicas observadas na EVALI também são variadas. As amostras obtidas por lavado brônquio-alveolar (LBA) revelam inflamação, predominantemente; a maioria das células inflamatórias são macrófagos. Em menor quantidade, são observados linfócitos e eosinófilos e, mais raramente, neutrófilos. Nos macrófagos, caracteristicamente, o citoplasma está distendido por vacúolos citoplasmáticos de tamanho regular compostos por material lipídico. Esse achado reflete a acumulação de material lipídico celular endógeno a partir da injúria epitelial. Por essa razão, o comprometimento pulmonar na EVALI pode ser rotulado como pneumonia lipóide endógena. Essa doença pulmonar é devida à acumulação de produtos contendo gordura nas vias aéreas distais e alvéolos, o que leva a uma reação inflamatória que dificulta a troca gasosa. Costuma ser classificada como endógena ou exógena, dependendo da fonte dos lipídeos. Descrita inicialmente há pouco mais de cem anos, vem se tornando frequente em usuários de cigarros eletrônicos ou de sistemas de inalação de óleos com tetrahydrocannabinol (THC).⁴⁴

No material pulmonar obtido por biópsia trans brônquica, crio biópsia ou retirado cirurgicamente, o padrão histopatológico predominante é o mesmo observado no espectro da injúria pulmonar aguda: lesão alveolar difusa, fibrinose aguda com pneumonia em organização.^{45,46,47} Em

parte dos doentes, o padrão é centrado na via aérea enquanto em outro é um processo difuso.

Apesar de a maior parte dos pacientes com EVALI documentados terem sido hospitalizados (~95%), o que pode significar um viés favorecendo os casos mais graves, parcelas significativas necessitaram de suplementação de oxigênio, ventilação não-invasiva e ventilação mecânica. Apesar de a corticoterapia ter sido empregada na maior parte das vezes, ainda não dispomos de estudos adequados que possam afirmar o valor do corticosteroide no tratamento das EVALI. Na maior parte dos pacientes, os sintomas regrediram com a cessação do uso de VAPE.⁴⁸

A maior parte dos pacientes com EVALI recupera-se totalmente e a mortalidade é baixa.⁴⁹ Na maior parte das vezes, observa-se melhora com o emprego de corticosteroides, mas a progressão natural da injúria pulmonar ainda não está clara, sendo possível que pacientes possam recuperar-se sem esteroides ou simplesmente pela interrupção do uso de cigarros eletrônicos.

»» DISCUSSÃO

Estamos de frente a uma situação clínica não usual: uma jovem de 17 anos, sem comorbidades, com exames pré-operatórios recentes normais, incluindo imagem torácica, ausência de sintomas ou sinais de alterações respiratórias na admissão ao centro cirúrgico e procedimentos cirúrgico eletivo e anestésico sem intercorrências até o momento da extubação, que evoluiu com súbito quadro de hipoxemia e tosse persistentes, alto grau de dependência de oxigênio e imagem radiológica extensa de evolução rápida. Destaca-se neste caso a ausência de comorbidades significativas além de a avaliação pré-operatória não ter revelado sintomas ou alterações em exames na semana anterior ao procedimento. À admissão no centro cirúrgico, persistia a manutenção de boas condições respiratórias. Não houve qualquer alteração intraoperatória ou anestésica até o momento da extubação.

A evolução rápida de um quadro respiratório em paciente jovem sem comorbidades tornou

mandatória a exclusão de etiologias infecciosas. A paciente apresentava procalcitonina negativa e o painel respiratório molecular apenas identificou rinovírus, que não justificaria a gravidade do quadro clínico apresentado. A tomografia mostrou surgimento nas primeiras 24 horas de infiltrado extenso em vidro fosco central e de distribuição céfalo-caudal. Trata-se de um padrão inespecífico, que reflete a inflamação do parênquima pulmonar sem indicar a etiologia. Na literatura, os relatos sobre EVALI descrevem apresentação semelhante, podendo haver evolução para consolidações confluentes. A paciente aqui relatada, embora inicialmente houvesse negado tabagismo, posteriormente referiu uso recorrente de VAPE. Dessa forma, muito provavelmente, esse deve ter sido o fator causal.

Nos pacientes com EVALI, destacam-se os sintomas hipoxemia e tosse com início rápido, como no caso apresentado. Apesar de um possível viés de confusão pela maior parte das séries de casos apresentar pacientes hospitalizados, a necessidade de suporte de oxigênio invasivo ou não-invasivo é frequente. O tratamento empregado neste caso envolveu suporte clínico e ventilatório associado à corticoterapia. Apesar da gravidade do comprometimento pulmonar, com necessidade de suporte de O₂ de alto fluxo não invasivo, houve recuperação radiológica, clínica e alta hospitalar sete dias após o início do quadro. No EVALI, observa-se também melhora clínica e radiológica rápidas. Embora a maioria dos quadros de EVALI tenham sido tratados com corticosteroides, as evidências na literatura do valor desse grupamento farmacológico ainda são frágeis. Apesar do caso descrito preencher os critérios propostos pelo CDC para diagnóstico de EVALI (uso de VAPE recente, infiltrados pulmonares e ausência de infecção), estes são amplos e necessitam de exclusão de outras causas.

Observa-se ainda neste caso que a paciente previamente hígida evoluiu com rápida piora após 50 minutos de um procedimento cirúrgico eletivo que transcorreu sem problemas, sugerindo a possibilidade de que algum outro fator possa ter desencadeado ou participado

da gênese do acometimento pulmonar. Não há como afirmar com base nos dados apresentados se o VAPE foi responsável pelo problema pulmonar isoladamente ou em conjunto com a inalação do sevoflurano. Dada a frequência de casos de lesão pulmonar associados ao VAPE ser significativamente maior do que os raros relatos de comprometimento pulmonar induzido pelo sevoflurano, pode-se supor que estivéssemos de frente para um caso de EVALI. Tornando ainda menor a possibilidade de envolvimento do sevoflurano, ressalta-se que a literatura sobre o tema está limitada a 5 casos descritos anedoticamente de quadros de hipoxemia aguda associada aos agentes anestésicos inalatórios. Destes, 60% envolviam o uso de Sevoflurano^{50,51,52} e, os demais artigos, isoflurano⁵³ e desflurano⁵⁴. Com a inexistência de estudos metodologicamente adequados que possam comprovar a relação causal entre o uso de anestésicos inalatórios e quadros hipoxêmicos agudos, não se pode afirmar a responsabilidade do sevoflurano na situação em questão baseando-se, apenas, em relatos de caso. Quanto às lesões associadas aos

agentes anestésicos inalatórios, nos casos publicados a hemoptise volumosa esteve presente na maioria, tendo sido discreta em um único caso. A paciente descrita neste artigo não apresentou sangramento respiratório em nenhum momento. No pequeno número de relatos de casos associando o sevoflurano às complicações pulmonares, não há fundamentação científica estabelecida que permita afirmar que o sevoflurano estivesse realisticamente envolvido no comprometimento pulmonar.

CONCLUSÃO <<

A hipótese diagnóstica mais provável é EVALI. Os raros relatos anedóticos sobre comprometimento pulmonar com o uso do Sevoflurano não sustentam, com base no conhecimento atual, a hipótese de que esse anestésico estivesse envolvido na deflagração do problema pulmonar. A relevância desta descrição de caso é a de incentivar a vigilância no uso do VAPE e outros cigarros eletrônicos.

>>> REFERÊNCIAS

1. Bozier J, Chivers EK, Chapman DG e cols. The Evolving Landscape of e-Cigarettes: A Systematic Review of Recent Evidence. *Chest* 2020;157:1362–90.
2. Hambergera ES, Halpern-Felsherb B. Vaping in adolescents: epidemiology and respiratory harm. *Curr Opin Pediatr.* 2020 June;32(3):378–83.
3. Phillips B, Titz B, Kogel U et al. Toxicity of the main electronic cigarette components, propylene glycol, glycerin, and nicotine, in Sprague-Dawley rats in a 90-day OECD inhalation study complemented by molecular endpoints. *Food Chem Toxicol* 2017; 109:315–32.
4. Goniewicz ML, Smith DM, Edwards KC e cols. Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes and Combustible Cigarettes. *JAMA Netw. Open* 2018, 1, e185937.
5. Bustamante G, Ma B, Yakovlev G e cols.. Presence of the Carcinogen N0-Nitrosornicotine in Saliva of E-cigarette Users. *Chem Res Toxicol* 2018;31:731–738.
6. Badea M, Luzardo OP, González-Antuña e cols. Body burden of toxic metals and rare earth elements in non- smokers, cigarette smokers and electronic cigarettes users. *Environ Res* 2018;166:269–275.
7. Badea M, Luzardo OP, González-Antuña e cols. Body burden of toxic metals and rare earth elements in non- smokers, cigarette smokers and electronic cigarettes users. *Environ Res* 2018;166:269–275.
8. Sommerfeld CG, Weiner DJ, Nowalk A e col. A. Hypersensitivity Pneumonitis and Acute Respiratory Distress Syndrome from E-Cigarette Use. *Pediatrics* 2018;141:e20163927.

- 9 Layden JE, Ghinai I, Pray I et cols. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Final Report. *N Engl J Med* 2020;382:903–916.
- 10 New Cases in Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) On the Decline. *J CDC Online Newsroom*. CDC. <https://www.cdc.gov/media/releases/2019/p1220-cases-EVALI.html>. Published December 20, 2019. CDC clinical guidance recommendations for e-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI).
- 11 American Thoracic Society - Vaping: The Threat to Public Health and the ATS Response. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/vaping-the-threat-to-public-health-and-the-ats-response.php>
- 12 The American Academy of Pediatrics Issues Sweeping Recommendations on Tobacco and E-Cigarettes. *AAP.org* <http://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/aap-press-room-media-center/Pages/Tobacco-and-E-Cigarettes.aspx>.
- 13 Gilman G. Analytical testing of e-cigarette aerosol. In: Farsalinos KE, Gillman IG, Thornburg JW, Hecht SS, Polosa R, editors. *Analytical assessment of E-cigarettes: from contents to chemical and particle exposure profiles*. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 9– 35.
- 14 Eaton DL, Kwan LY, Stratton K, editors. *Public health consequences of E-cigarettes*. Washington DC: The National Academies Press; 2018
- 15 Zhu S, Zhuang Y-L, Wong S et cols. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. *BMJ* 2017;358:3262.
- 16 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems; Public Health Consequences of E-Cigarettes; Eaton, D.L.; Kwan, L.Y.; Stratton, K. (Eds.) *Public Health Consequences of E-Cigarettes*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2018
- 17 Krishnasamy VP, Hallowell BD, Ko JY et al. Update: Characteristics of a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury—United States, August 2019–January 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020, 69, 90–94.
- 18 Rebuli ME, Rose JJ, Noel A et cols. The E-cigarette or vaping product use-associated lung injury epidemic: pathogenesis, management, and future directions; na oficial American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2023;20(1):1-17.
- 19 Voos N, Goniewicz ML, Eissenberg T. What is the nicotine delivery profile of electronic cigarettes? *Expert Opin Drug Deliv* 2019;16(11):1193-1203.
- 20 Dinardo P, Rome ES. Vaping: the new wave of nicotine addiction. *Cleveland Clin J Med* 2019;86(12):789-98.
- 21 Marcham CL, Springton JP. Electronic cigarettes in the indoor environment. *Ver Env Health* 2019;34(2):105-24.
- 22 Modesto-Lowe V, Alvarado C. E-cigarettes are They cool? Talking to teens about ecigarettes. *Clin Pediatr* 2017;51(10):947-52.
- 23 Kalra A, Ahmaed A (2019) India bans e-cigarettes as global backlash at vaping gathers pace. <https://www.reuters.com/article/us-india-ecigarettes/india-bans-e-cigarettes-as-global-backlash-atvaping-gathers-pace-idUSKBN1W3>.
- 24 O’Callaghan M, Boyle N, Fabre A et cols. Vaping-associated lung injury: a review. *Medicina* 2022;58(3):412.
- 25 Layden JE, Ghinai I, Pray I et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin—Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 903–916.
- 26 Zou RH, Tiberio PJ, Triantafyllou GA et al. Clinical Characterization of E-Cigarette, or Vaping, Product Use- associated Lung Injury in 36 Patients in Pittsburgh, Pennsylvania. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020, 201, 1303–1306.

- 27 Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): Case series and diagnostic approach. *Lancet Respir. Med.* 2019, 7, 1017–1026.
- 28 O'Carroll O, Sharma K, Fabre A et al. Vaping-associated lung injury. *Thorax* 2020, 75,706–707.
- 29 Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ (2019) Imaging of vaping-associated lung disease. *N Engl J Med* 381(15):1486– 1487.
- 30 Henry TS et al (2020) Imaging findings of vaping-associated lung injury. *AJR Am J Roentgenol* 214(3):498–505.
- 31 - Layden JE et al (2020) Pulmonary illness related to E-cigarette use in Illinois and Wisconsin - final report. *N Engl JMed* 382(10):903–16.
- 32 Viswam D et al (2018) Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep*:2018.
- 33 Maryam Kaous M, Xian J, Rongo D et cols. Clinical, radiology, pathologic patterns and outcomes of vaping related pulmonary injury in a single institution; A case series. *Respir Med* 2020;173:106153.
- 34 Kligerman SJ, Kay FU, Raptis CA et cols. CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury A Multicenter Cohort of 160 Cases. *CHEST* 2021;160(4):1492-1511.
- 35 Thakrar PD, Boyd KP, Craig P Swanson CP et cols. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury in adolescents: a review of imaging features. *Pediatr Radiol* 2020;50(3):338-44.
- 36 Chidambaram AG, Dennis RA, Biko DM et cols. Clinical and radiological characteristics of e-cigarette or vaping product use associated lung injury. *Emerg Radiol* 2020;27(5):495-501.
- 37 Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of vaping-associated lung disease. *N Engl J Med* 2019; 381(15):1486– 1487.
- 38 Henry TS et al. Imaging findings of vaping-associated lung injury. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214(3):498–505.
- 39 Layden JE et al. Pulmonary illness related to E-cigarette use in Illinois and Wisconsin - final report. *N Engl J Med* 2020;382(10):903–916.
- 40 Puliyakote ASK, Elliot AR, Sá RC et cols. Vaping disrupts ventilation-perfusion matching in asymptomatic users. *J Appl Physiol* 2021;130(2):308-17.
- 41 CDC. Severe pulmonary disease associated with using e-cigarette products. HAN alert no. 421. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, Health Alert Network; 2019. [https:// emergency.cdc.gov/han/han00421.asp](https://emergency.cdc.gov/han/han00421.asp)
- 42 Aldy K, Cao DJ, Weaver MM, et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) features and recognition in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(5):1090-96.
- 43 Garg I, Vidholia A, Garg A et cols. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: A review of clinico- radio-pathological characteristics. *Respir Investig* 2022;60(6):738-49.
- 44 Beck LR, Landsberg D. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- 45 Butt YMet al. Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med* 2019;381(18):1780-1.
- 46 Mukhopadhyay S et al. Lung biopsy findings in severe pulmonary illness associated with E-cigarette use (vaping). *Am J Clin Pathol* 2020;153(1):30–9.
- 47 Beasley MB. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(5):719–27.
- 48 Alexander LEC, Perez MF. Identifying, tracking, and treating lung injury associated with e-cigarettes or vaping. *Lancet* 2019;394(102214):2041-3.
- 49 Prevention CfDca. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. Available online: <https://www.cdc.gov> (accessed on 25 February 2021).
- 50 Kim JP et al. A case of diffuse alveolar hemorrhage after tonsillectomy - a case report. *Korean J Anesthesia* 2012; 63(2): 165-168

- 51 Kim Ca, Liu r, Hsia DW. Diffuse alveolar hemorrhage induced by sevoflurane. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:853– 855
- 52 Murray AW, Smith JD, Ibinson JW. Diffuse Alveolar Hemorrhage, Anesthesia and Cannabis. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(8):1338-1339
- 53 Cavalcante AN, Gurrieri C, Sprung J et cols. Isoflurane and postoperative respiratory depression following laparoscopic surgery: A retrospective propensity-matched analysis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Feb 20;18(1):95-100.
- 54 von Ungern-Sternberg BS, Saudan S, Petak F et cols. Desflurane but Not Sevoflurane Impairs Airway and Respiratory Tissue Mechanics in Children with Susceptible Airways. *Anesthesiology* 2008; 108:216–24