



Os malefícios dos cigarros eletrônicos à saúde

The harm of electronic cigarettes to health

El daño de los cigarrillos electrónicos a la salud

Agatha Carolina Alves de Carvalho¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os malefícios ao organismo dos sistemas eletrônicos de administração de nicotina (ENDS). **Revisão bibliográfica:** Os ENDS, comumente conhecidos como cigarros eletrônicos ou dispositivos vaping, são dispositivos portáteis alimentados por bateria que simulam os aspectos estruturais, comportamentais e possivelmente fisiológicos do fumo tradicional. Os cigarros eletrônicos provocam efeitos adversos à saúde por meio do contato direto de aerossóis (também chamados de vapor do cigarro eletrônico) com tecidos ou células da cavidade oral e pulmonar ou por meio de efeitos sistêmicos em vários órgãos, incluindo coração, cérebro, olhos e rins. **Considerações finais:** Os cigarros eletrônicos estão associados a vários danos ao organismo. Na saúde oral os ENDS se relacionam a alterações no microbioma oral, cáries, doenças periodontais e câncer de boca. Além disso, há o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, além de ocasionar incremento de doenças como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, doença cerebral de pequenos vasos e doença de Alzheimer, e as causas subjacentes de várias demências, incluindo a doença de Alzheimer. No pulmão, associa-se a uma nova doença denominada de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI).

Palavras-chave: Cigarette Electronic, Lesão pulmonar, Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Objective: To analyze the harm to the organism of electronic nicotine delivery systems (ENDS). **Bibliographic review:** ENDS, commonly known as electronic cigarettes or vaping devices, are portable, battery-powered devices that simulate the structural, behavioral, and possibly physiological aspects of traditional smoking. E-cigarettes cause adverse health effects through direct contact of aerosols (also called e-cigarette vapour) with tissues or cells in the oral and lung cavity or through systemic effects on various organs including the heart, brain, eyes and kidneys. **Final considerations:** Electronic cigarettes are associated with various damages to the body. In oral health, ENDS are related to changes in the oral microbiome, caries, periodontal diseases and oral cancer. In addition, there is an increase in blood pressure and heart rate, as well as an increase in diseases such as acute myocardial infarction and stroke, small vessel brain disease and Alzheimer's disease, and the underlying causes of various dementias, including Alzheimer's disease. In the lung, it is associated with a new disease called lung injury associated with the use of electronic cigarettes or vaping (EVALI).

Keywords: Electronic cigarette, Lung injury, Cardiovascular diseases.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el daño al organismo de los sistemas electrónicos de administración de nicotina (ENDS). **Revisión bibliográfica:** Los ENDS, comúnmente conocidos como cigarrillos electrónicos o dispositivos de vapeo, son dispositivos portátiles que funcionan con baterías que simulan los aspectos estructurales, conductuales y posiblemente fisiológicos del tabaquismo tradicional. Los cigarrillos electrónicos causan efectos adversos para la salud a través del contacto directo de los aerosoles (también llamados vapores de

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

cigarrillos electrónicos) con tejidos o células de la cavidad bucal y pulmonar o mediante efectos sistémicos en diversos órganos, incluidos el corazón, el cerebro, los ojos y los riñones. **Consideraciones finales:** Los cigarrillos electrónicos están asociados con diversos daños al organismo. En salud bucal, los ENDS están relacionados con cambios en el microbioma bucal, caries, enfermedades periodontales y cáncer bucal. Además, hay un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, así como un aumento de enfermedades como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular, la enfermedad cerebral de pequeños vasos y la enfermedad de Alzheimer, y las causas subyacentes de diversas demencias, incluida la enfermedad de Alzheimer. En el pulmón, se asocia con una nueva enfermedad llamada lesión pulmonar asociada al uso de cigarrillos electrónicos o vapeo (EVALI).

Palabras clave: Cigarrillo electrónico, Lesión pulmonar, Enfermedades cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é uma das principais causas de doenças não transmissíveis em todo o mundo e é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e doenças pulmonares. É importante ressaltar que dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que nas últimas duas décadas o consumo mundial de tabaco diminuiu significativamente, o que foi em grande parte impulsionado pela diminuição do número de mulheres fumadoras e a múltiplos fatores culturais, incluindo a proibição da publicidade ao tabaco e de produtos aromatizados e o aumento dos impostos. Apesar desses avanços, o uso de cigarros eletrônicos é uma tendência emergente, especialmente entre as gerações mais jovens (HERMAN M e TARRAN R, 2020; MUNZEL T, et al., 2020).

A percepção errada de que estes produtos são substancialmente menos nocivos do que os cigarros de tabaco ou mesmo representam alternativas mais saudáveis, fornece uma explicação para esta tendência. A alegação de serem menos prejudiciais, a disponibilidade de inúmeros sabores “atraentes” e a falta de regulamentação após a sua introdução no mercado mais amplo fazem dos cigarros eletrônicos e dos produtos para narguilé uma droga de entrada atraente para adultos e adolescentes que nunca fumaram anteriormente. Consequentemente, o número de utilizadores de cigarros eletrônicos e de narguilé aumentou dramaticamente, sendo os cigarros eletrônicos os produtos para fumar mais utilizados em 2014 nos Estados Unidos (aumento de mais de 9 vezes na utilização entre 2011 e 2015) e um volume de vendas global projetado de 26,84 mil milhões de dólares até 2023 (MUNZEL T, et al., 2020; MCALINDEN KD, et al., 2020).

Os sistemas eletrônicos de administração de nicotina (ENDS), comumente conhecidos como cigarros eletrônicos ou dispositivos vaping, são dispositivos portáteis alimentados por bateria que simulam os aspectos estruturais, comportamentais e possivelmente fisiológicos do fumo tradicional. Em cada um desses dispositivos existe uma bateria, um reservatório contendo líquido e uma câmara de vaporização com elemento de aquecimento. O líquido é um solvente compreendendo propilenoglicol, glicerina, um ou mais aromatizantes e geralmente nicotina. Quando esse líquido é aquecido, o cigarro eletrônico cria um aerossol de partículas finas que é absorvido pelos pulmões, viajando rapidamente pelo coração e entregando nicotina ao cérebro em questão de segundos (BRAVO-GUTIERREZ OA, et al., 2021; SEILER-RAMADAS R, et al., 2021).

Os ENDS foram originalmente desenvolvidos como um dispositivo de substituição para fumantes convencionais de tabaco. No entanto, o seu sucesso na área da cessação do tabagismo tem sido muito limitado e permanecem não aprovados como ferramentas de cessação devido à falta de dados que demonstrem a eficácia em relação às terapias de substituição de nicotina atualmente aprovadas. Sabe-se que os aerossóis produzidos pelos cigarros eletrônicos causam uma variedade de efeitos deletérios à saúde, embora ainda sejam necessárias mais pesquisas e estudos de longo prazo (SMITH ML, et al., 2021; ELTORAI AE, et al., 2019).

Com a evolução dos cigarros eletrônicos para a terceira e quarta gerações com o incremento da liberação de nicotina, bem como a crescente prevalência da sua utilização, tem havido, compreensivelmente, uma preocupação crescente sobre os seus efeitos na saúde. Embora existam menos componentes nos cigarros eletrônicos em comparação aos cigarros convencionais, os cigarros eletrônicos ainda contêm resíduos tóxicos e causadores de câncer, como formaldeído, acetaldeído e acroleína. Os cigarros eletrônicos provocam efeitos

adversos à saúde por meio do contato direto de aerossóis (também chamados de vapor do cigarro eletrônico) com tecidos ou células da cavidade oral e pulmonar ou por meio de efeitos sistêmicos em vários órgãos, incluindo coração, cérebro, olhos e rins (SMITH ML, et al., 2021; ALMEIDA-DA-SILVA CLC, et al., 2021; PARK JA, et al., 2022).

Nesse contexto, torna-se essencial o estudo acerca dos danos causados pelo uso dos cigarros eletrônicos a fim de promover campanhas de conscientização de cessação de tabagismo e acompanhamento adequado dos usuários de modo a minimizar os efeitos deletérios no organismo. O objetivo do estudo foi analisar os malefícios ao organismo dos sistemas eletrônicos de administração de nicotina (ENDS).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Histórico e epidemiologia

Os cigarros eletrônicos são elementos de aquecimento alimentados por bateria conectados a um tanque ou reservatório que contém uma mistura de nicotina, sabores e outros produtos químicos dissolvidos em um veículo de propilenoglicol/glicerina vegetal em proporções variadas. As duas primeiras gerações de cigarros eletrônicos foram ineficientes no aumento da nicotina plasmática em comparação com produtos de tabaco combustíveis. Em contraste, os dispositivos de terceira geração de alta potência alcançaram níveis plasmáticos de nicotina e farmacocinética semelhantes aos dos cigarros de tabaco. Os dispositivos CE de quarta geração (por exemplo, JUUL, PuffBar) mudaram da nicotina de base livre para o sal de nicotina e o ácido benzóico, a fim de compensar a diminuição da eficiência de entrega de nicotina, resultando em uma entrega muito maior de nicotina (NECZYPOR EW, et al., 2022).

Os cigarros eletrônicos foram lançados na China, em 2003, mas estavam disponíveis comercialmente no mercado dos Estados Unidos e da Europa desde 2007. Com base num relatório de mercado de 2014 sobre marcas (466), vendas (3000 milhões de dólares) e previsão de aumento das vendas para 2030 multiplicado por um fator de 17, a utilização de cigarros eletrônicos está aparentemente a aumentar. As estimativas do uso de cigarros eletrônicos em todo o mundo são questionáveis devido à definição de prevalência. Os dados mais fiáveis são do Controle Internacional do Tabaco em um inquérito realizado entre 2009 e 2013 a fumantes e antigos fumantes com mais de 18 anos de 10 países diferentes, 34% conheciam o cigarro eletrônico e 4% já o tinham experimentado. Os autores observaram uma variação considerável entre países por ano de coleta de dados, para conscientização (33-88%) e uso atual de cigarros eletrônicos (<1-14%) (THIRIÓN-ROMERO I, et al., 2019).

O uso de cigarros eletrônicos entre os jovens é uma grande preocupação de saúde pública a nível mundial, uma vez que pode levar ou progredir para o consumo convencional de cigarros. A utilização de cigarros eletrônicos aumentou acentuadamente nos últimos anos em todo o mundo. Uma revisão sistemática concluiu que o uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes aumentou mais de 19% entre 2011 e 2018 nos Estados Unidos. Estudos também relataram aumento na prevalência do uso no Canadá e no Reino Unido. De acordo com o relatório da Pesquisa Canadense sobre Tabaco, Álcool e Drogas entre Estudantes, a prevalência do uso de cigarros eletrônicos em adolescentes (7ª a 12ª séries) nos últimos 30 dias foi de 20 por cento em 2018–2019, uma duplicação da prevalência em o relatório do ano anterior. Um total de 90% consumiram produtos contendo nicotina. Entre 2010 e 2014, registou-se um aumento de 24,4% no consumo de cigarros eletrônicos entre os adolescentes na Europa Central e Oriental. O estudo também concluiu que uma grande proporção de estudantes (43,7%) já tinha experimentado cigarros eletrônicos, destacando que muitos jovens adultos já experimentaram cigarros eletrônicos (THIRIÓN-ROMERO I, et al., 2019; LYZWINSKI LN, et al., 2022).

A prevalência do uso de cigarros eletrônicos parece ser menor em países asiáticos como o Japão, onde 3,5% relataram uso passado, e a Coreia do Sul, onde 10,1% relataram experiências anteriores com cigarros eletrônicos. Um estudo realizado na China relatou uma baixa prevalência de uso nos últimos 30 dias de 1,2%, com estudantes do ensino médio. No entanto, mais estudos são necessários nesta região para melhor determinar a prevalência do uso e as mudanças ao longo do tempo. Os dados da América do Sul são ainda

mais limitados, mas estudos mais antigos no Brasil (2015) indicam que 2,1% já experimentaram cigarros eletrônicos (LYZWINSKI LN, et al., 2022).

As características dos usuários de cigarros eletrônicos são semelhantes às relatadas para cigarros convencionais: sexo masculino, maior consumo de tabaco, familiares e amigos fumam tabaco e tendência à procura de drogas. Duas ondas da Pesquisa Nacional sobre Tabaco em Adultos (2012-2013 e 2013-2014) exploraram as características dos que deixaram de fumar e daqueles que mudaram para os cigarros eletrônicos. Sexo masculino e idade mais jovem (18-24 anos) foram associados ao uso de cigarro eletrônico antes desistir. Os consumidores de tabaco e cigarros eletrônicos declararam usar os cigarros eletrônicos como uma ajuda para parar de fumar (52,6%), para evitar o fumo passivo do tabaco (16,1%) e também como uma ferramenta de redução de danos (8%) (MCALINDEN KD, et al., 2020).

Danos pulmonares dos cigarros eletrônicos

A nicotina é um irritante respiratório bem estabelecido, mas outros produtos químicos nos cigarros eletrônicos (por exemplo, diacetil, propilenoglicol, monóxido de carbono e formaldeído) também têm efeitos prejudiciais para a função pulmonar, incluindo o volume respiratório. Os cigarros eletrônicos também contêm vestígios de produtos químicos tóxicos, como compostos aromáticos policíclicos, em conjunto com metais pesados, aldeídos e derivados de nicotina.

No entanto, importa salientar que a exposição a produtos químicos potencialmente tóxicos é menor nos cigarros eletrônicos do que nos cigarros convencionais. Os cigarros eletrônicos também irritam as membranas mucosas e desencadeiam a liberação de marcadores inflamatórios. Além disso, os aditivos com sabor doce (por exemplo, doces ou com sabor frutado) também foram relatados como perigosos para os pulmões. O cinamaldeído com sabor de canela foi identificado como um dos principais constituintes capazes de danificar as células do sistema imunológico nos pulmões (comprometimento da fagocitose dos macrófagos), mesmo sem a nicotina como co-aditivo. Além disso, o sabor doce de Crème Brulee foi associado ao aumento do fator de necrose tumoral, aos níveis de interleucina e ao estresse oxidativo associado a alterações no DNA. Em termos de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI), o acetato de vitamina E juntamente com o óleo de cannabis foram identificados como os principais agentes causadores (LYZWINSKI LN, et al., 2022).

No verão de 2019, surgiu uma doença respiratória aguda, misteriosa e mortal relacionada com a vaporização, principalmente em pacientes jovens, nos EUA. Os casos aumentaram dramaticamente e atingiram o pico no final de setembro de 2019.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) denominou a doença que causa esta epidemia de lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos ou produtos vaping. Testes de e-líquidos vaporizados e amostras das vias aéreas das pessoas afetadas encontraram acetato de vitamina E (VEA). VEA é uma solução transparente e viscosa que foi usada como agente de corte para aumentar os lucros dos revendedores de tetrahydrocannabinol (THC). Misturas de óleos VEA e THC foram usadas na produção de dispositivos e cartuchos de vaporização do mercado negro e do mercado cinza na primavera de 2019. Quando o VEA é aquecido às temperaturas típicas de um ENDS, ele se decompõe no gás ceteno altamente tóxico. Quando testado em animais, o VEA causou lesão pulmonar aguda quando inalado através de aerossóis de cigarros eletrônicos, confirmando-o como o provável produto químico responsável pela EVALI. Embora existam evidências substanciais que associam a VEA a muitos casos de EVALI, existem outros adulterantes que provavelmente são responsáveis num subconjunto de casos (SMITH ML, et al., 2021).

As características histopatológicas comuns na EVALI incluem macrófagos alveolares carregados de lipídios que frequentemente coincidem com vacuolização e pneumócitos vacuolizados. Esses achados são tipicamente observados em pacientes com pneumonite induzida por produtos químicos. As apresentações clínicas foram relatadas como pneumonias lipóides, pneumonias eosinofílicas agudas, pneumonias com derrame pleural, pneumonite aguda, bronquiolite respiratória, doença pulmonar intersticial, bronquiolite obliterans organizando pneumonia e hemorragias alveolares difusas. Os sintomas mais comuns de EVALI incluem febre, falta de ar, tosse e dor no peito. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam

sintomas gastrointestinais, como náusea, vômito e diarreia. Os pacientes apresentam classicamente o achado radiológico de opacidade pulmonar bilateral (PARK JA, et al., 2022; ESTEBAN-LOPEZ M, et al., 2022).

Os pacientes frequentemente apresentam taquicardia, taquipnéia, febre e hipoxemia na apresentação. O grau de insuficiência respiratória é diverso, com até um terço necessitando de intubação e ventilação mecânica. A análise demográfica dos pacientes EVALI descobriu que 67% são do sexo masculino, a idade média é de 24 anos e até 86% estão associados à vaporização de produtos que contêm THC (WINNICKA L e SHENOY MA, 2020; HENDLIN YH, 2018).

Malefícios ao sistema cardiovascular e neurológico

Foi relatado um aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial devido ao uso de cigarros eletrônicos. Um extenso conjunto de evidências mostra que fumar tabaco está causalmente relacionado a quase todas as principais formas de DCV, incluindo aterosclerose acelerada, infarto agudo do miocárdio, doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica (DAP), aneurisma da aorta e morte súbita e os benefícios de parar de fumar na redução do risco de mortalidade por doença coronariana e DCV foram bem documentados (HAJAT C, et al., 2022; SEILER-RAMADAS R, et al., 2021).

É vantajoso considerar o impacto conhecido dos cigarros de tabaco combustível (ou seja, fumar cigarros), dado que os padrões de consumo são semelhantes e vários constituintes inalados são semelhantes entre os produtos. A patologia neurovascular é um resultado bem estabelecido do tabagismo, quase duplicando as chances de acidente vascular cerebral isquêmico em todo o mundo e representando 7 a 8% de todos os acidentes vasculares cerebrais nos Estados Unidos. Fumar também é um fator de risco para o desenvolvimento de doença cerebral de pequenos vasos e doença de Alzheimer, e as causas subjacentes de várias demências, incluindo a doença de Alzheimer, podem envolver disfunção vascular precoce e ruptura da barreira hematoencefálica (BHE). Além da vasculatura, fumar também pode prejudicar a função neuroimune ao atuar na microglia. O constituinte mais proeminente que conecta cigarros e cigarros eletrônicos é a nicotina, que também está implicada na disfunção vascular. Os cigarros eletrônicos normalmente contêm concentrações de nicotina entre 6 mg/mL e 24 mg/mL e fornecem quantidades comparáveis ou maiores de nicotina aos cigarros durante um determinado período. A nicotina tem efeitos deletérios tanto na macro quanto na microvasculatura. De forma aguda, a inalação de nicotina vaporizada por voluntários humanos eleva a pressão arterial e a frequência cardíaca, aumenta a rigidez arterial e prejudica a dilatação microvascular associada às prostaglandinas (HELDT NA, et al., 2020; SOULE EK, et al., 2020).

Danos à saúde oral

Agentes cancerígenos, incluindo metais, formaldeído e acroleína, foram identificados em aerossóis de cigarros eletrônicos. A cavidade oral é o primeiro tecido exposto aos aerossóis dos cigarros eletrônicos durante a vaporização, e não é surpreendente que ocorram alterações biológicas nos tecidos orais desafiados pelos cigarros eletrônicos. Embora os dados sobre cânceres orais e utilização de cigarros eletrônicos sejam muito limitados, foram descritas evidências emergentes de alterações procarcinogênicas associadas aos cigarros eletrônicos, incluindo danos no DNA. Semelhante ao tabagismo, o sequenciamento de RNA e as análises da via funcional realizadas em células orais de vapers identificaram o câncer como a principal via da doença. Além disso, um estudo piloto descobriu que as células bucais de usuários de cigarros eletrônicos alteraram os níveis de expressão de genes supressores de tumor e de reparo de DNA após uma sessão de vaporização de 20 tragadas. Como a maioria dos vapers são consumidores de tabaco duplo/politabaco, é essencial compreender as consequências para a saúde das interações com os produtos do tabaco, como o aumento do metabolismo do benzopireno nos queratinócitos orais tratados com condensados de cigarro eletrônico (GORDON T, et al., 2022).

O microbioma oral, o segundo tecido mais populoso depois do microbioma intestinal, contribui para o estado de saúde e, tal como acontece com o tabagismo, a vaporização afeta negativamente o microbioma oral aumentando os biomarcadores de estresse oxidativo e inflamatório na saliva. Além disso, os cigarros eletrônicos também estão associados a cáries dentárias, doenças periodontais e lesões da mucosa oral,

demonstrando uma série de efeitos adversos na cavidade oral. Com o uso do cigarro eletrônico, o aerossol entra em contato direto com os dentes e pode afetar negativamente a estrutura dentária. Um estudo analisou a associação entre o uso de cigarro eletrônico e vários sintomas orais entre adolescentes e revelou um risco significativamente aumentado de danos aos dentes com a vaporização. Na verdade, 11,4% dos que usaram cigarros eletrônicos relataram ter um dente rachado ou partido nos últimos 12 meses, 18,5% relataram ter sentido dor gengival e/ou hemorragia e 11,0% relataram dor na língua, com e sem dor no interior das bochechas (GORDON T, et al., 2022; ROUABHIA M, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os cigarros eletrônicos estão associados a vários danos ao organismo. Na saúde oral os ENDS se relacionam a alterações no microbioma oral, cáries, doenças periodontais e câncer de boca. No sistema cardiovascular e neurológico há o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, além de ocasionar incremento de doenças como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, doença cerebral de pequenos vasos e doença de Alzheimer, e as causas subjacentes de várias demências, incluindo a doença de Alzheimer. No pulmão, associa-se a uma nova doença denominada de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI).

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA-DA-SILVA CLC, et al. Effects of electronic cigarette aerosol exposure on oral and systemic health. *Biomed J*, 2021; 44(3): 252-259.
2. BRAVO-GUTIERREZ OA, et al. Lung Damage Caused by Heated Tobacco Products and Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2021; 18(8): 4079.
3. ELTORAI AE, et al. Impact of Electronic Cigarettes on Various Organ Systems. *Respir Care*, 2019; 64(3): 328-336.
4. ESTEBAN-LOPEZ M, et al. Health effects and known pathology associated with the use of E-cigarettes. *Toxicol Rep*, 2022; 9: 1357-1368.
5. GORDON T, et al. E-Cigarette Toxicology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2022; 62: 301-322.
6. HAJAT C, et al. A scoping review of studies on the health impact of electronic nicotine delivery systems. *Intern Emerg Med*, 2022; 17(1): 241-268.
7. HELDT NA, et al. Electronic cigarette exposure disrupts blood-brain barrier integrity and promotes neuroinflammation. *Brain Behav Immun*, 2020; 88: 363-380.
8. HENDLIN YH. Alert: Public Health Implications of Electronic Cigarette Waste. *Am J Public Health*, 2018; 108(11): 1489-1490.
9. HERMAN M e TARRAN R. E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. *J Physiol*, 2020; 598(22): 5063-5071.
10. LYZWINSKI LN, et al. Global youth vaping and respiratory health: epidemiology, interventions, and policies. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2022; 32(1): 14.
11. MCALINDEN KD, et al. The rise of electronic nicotine delivery systems and the emergence of electronic-cigarette-driven disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020; 319(4): 585-595.
12. MUNZEL T, et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*, 2020; 41(41): 4057-4070.
13. NECZYPOR EW, et al. E-Cigarettes and Cardiopulmonary Health: Review for Clinicians. *Circulation*, 2022; 145(3): 219-232.
14. PARK JA, et al. Vaping and Lung Inflammation and Injury. *Annu Rev Physiol*, 2022; 84: 611-629.
15. ROUABHIA M. Impact of Electronic Cigarettes on Oral Health: a Review. *J Can Dent Ass*, 2020; 86: k7.
16. SEILER-RAMADAS R, et al. Health effects of electronic cigarette (e-cigarette) use on organ systems and its implications for public health. *Wien Klin Wochenschr*, 2021; 133(19-20):1020-1027.
17. SMITH ML, et al. Vaping-related lung injury. *Virchows Arch*, 2021; 478(1): 81-88.
18. SOULE EK, et al. User-Perceived Negative Respiratory Symptoms Associated with Electronic Cigarette Use. *Nicotine Tob Res*, 2020; 22(1): 45-53.
19. THIRIÓN-ROMERO I, et al. Respiratory impact of electronic cigarettes and "low-risk" tobacco. *Rev Invest Clin*, 2019; 71(1):17-27.
20. WINNICKA L, SHENOY MA. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. *J Gen Intern Med*, 2020; 35(7): 2130-2135.