

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Marta da Costa Marques

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(mestrado integrado)

Orientadora: Dra. Maria de La Salette Beirão Valente

abril de 2021

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

Dedicatória

Aos meus pais, pela entrega e disponibilidade incondicionais.

À minha irmã, pela eterna calma, tranquilidade e abrigo.

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

Agradecimentos

A escolha deste percurso de vida teve como base sobretudo a ambição de sair de casa todos os dias, sabendo que em nenhum deles voltarei a mesma. Esse é o poder das relações humanas e de trabalhar com seres humanos, para seres humanos. A escolha deste percurso de vida assenta sobretudo no desejo imenso de ouvir, falar e entender pessoas, com o propósito de amainar as suas maleitas, restabelecer o seu bem-estar e saúde e ser um alicerce para uma vida onde a Medicina é mais que uma mera cura. Para além disso, estabelecer relações que fomentem e promovam a evolução tanto ao nível humano como profissional, é um passo fulcral para que todos os dias nos mudem. É nesse sentido que o momento dos agradecimentos é fundamental, mas mais ainda nunca nos esquecermos do motivo pelo qual estamos a agradecer.

Registo o meu mais sincero agradecimento a todos aqueles que contribuíram para propulsionar, amparar, moldar e aligeirar o meu percurso ao longo destes 6 anos de prelúdio na estrada da Medicina. Foi uma estrada difícil, muitas vezes considerada demasiado longa, mas muitos foram aqueles que de uma forma ou outra, foram criando pontos de luz.

Ressalvo o meu maior agradecimento à minha orientadora, Dra. Maria de La Salette Beirão Valente. Agradeço a prontidão, o profissionalismo, a disponibilidade, a motivação e o cuidado.

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, pela formação médica no Interior do nosso país, um desafio com especificidades que se converteram em aprendizagens valiosas. Na Beira Interior encontrei uma população magnífica e especial, uma Universidade com potencial para formar excelentes profissionais e, sobretudo, uma casa. Um “bem-haja!”.

À Helena e à Adriana por serem a minha casa, a minha luz guia e o meu amparo nesta cidade nas montanhas entalhada e, também, na vida.

Ao Simão por ser um abraço, uma mão dada com direção avante, um passeio pelo mar e um conforto em terra.

Aos meus pais e irmã por serem a minha fortaleza, a ponte de uma casa para outra casa e por alimentarem os meus sonhos e ambições, onde quer que sejam. Sempre foram a minha maior fonte de amor.

À minha restante família e amigos que sempre acreditaram mais em mim que eu própria.

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

Prefácio

“Dum spiro spero”.

-Teócrito e Cícero

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

Resumo

Este trabalho pretende reunir a informação atualmente disponível acerca do impacto na doença pulmonar do consumo de drogas fumadas, com incidência na canábis, a segunda substância mais fumada a seguir ao tabaco, tal como das novas formas de fumar, nomeadamente os cigarros eletrónicos e tabaco aquecido.

Urge abordar estas temáticas perante a evidência do crescimento exponencial do consumo das mesmas e crescente disponibilização de dados acerca do seu impacto na saúde.

Nesse sentido, os objetivos para o mesmo são os seguintes: esclarecer se o consumo de canábis e o uso de alternativas ao cigarro convencional são inócuos; compreender alguns dos mecanismos que possam estar associados a lesão do tecido celular pulmonar relacionado com a ação de certos componentes destes produtos; perceber se há patologias e alterações da função pulmonar relacionadas com o consumo de canábis e o uso de cigarros eletrónicos e tabaco aquecido; resumir e integrar as principais evidências no campo da patologia pulmonar relacionadas com o consumo crescente de outras substâncias fumadas que não o cigarro convencional.

Palavras-chave

canábis;cigarro eletrónico;tabaco aquecido;doença pulmonar;função pulmonar

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

Abstract

This study aims to gather the currently available information on the impact of smoked drugs on lung disease, with a focus on cannabis, the second most smoked substance after tobacco, as well as on new forms of smoking, namely e-cigarettes and heated tobacco.

It is urgent to address these issues given the evidence of the exponential growth of their consumption and the increasing availability of data on their impact on health.

In this sense, the objectives are as follows: clarify whether the consumption of cannabis and the use of alternatives to conventional cigarettes are harmless; understand some of the mechanisms that may be associated with damage to lung cell tissue related to the action of certain components of these products; understand whether there are pathologies and changes in lung function related to the consumption of cannabis and the use of electronic cigarettes and heated tobacco; summarize and integrate the main evidence in the field of pulmonary pathology related to the increasing consumption of smoked substances other than conventional cigarettes.

Keywords

cannabis;e-cigarettes;heat-not-burn tobacco;lung disease;lung function

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Prefácio	vii
Resumo	ix
Abstract	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução e Contextualização	21
2. Metodologia	23
3. Cigarro eletrónico	25
3.1 Caracterização	25
3.2 Compostos inalados	26
3.3 Fisiopatologia pulmonar	27
3.4 Patologia pulmonar associada	30
4. Tabaco aquecido	33
4.1 Caracterização	33
4.2 Compostos inalados	34
4.3 Fisiopatologia pulmonar	35
5. Canábis	37
5.1 Caracterização	37
5.2 Compostos inalados	39
5.3 Fisiopatologia pulmonar	39
5.4 Patologia pulmonar associada	43
6. Conclusões finais	47
7. Bibliografia	49

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1: Gerações de cigarros eletrônicos.....	26
Figura 2: Efeitos do cigarro eletrônico no sistema pulmonar.....	30
Figura 3: Componentes de sistema de tabaco aquecido.....	34
Figura 4: Métodos de inalação de canábis.....	38
Figura 5: Efeitos no sistema pulmonar associados à inalação de canábis.....	43

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

Lista de Acrónimos

ALI	Acute Lung Injury
AQP	Aquaporina
CBD	Canabidiol
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CO	Monóxido de Carbono
COX	Enzima Ciclo-Oxigenase
CYP	Citocromo
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ENDS	Eletronic Nicotin Delievery System
ERS	European Respiratory Society
EVALI	E-cigarette or Vaping products Associated lung Injury
FDA	Food and Drug Administration
FeNO	Fração de óxido nítrico no ar exalado
FEV 1	Volume Expiratório Forçado em 1 segundo
FVC	Capacidade Vital Forçada
HnB	Heat-not-burn
IFN	Interferão
IL	Interleucina
iQOS	I quit ordinary smoking
MRTP	Modified risk tobacco product
MUC	Mucina
nAChR	Recetor nicotínico
NET	Neutrophil extracellular traps
NNK	Nitrosaminas cetonas derivadas da nicotina
PAH	Hidrocarboneto aromático policíclico
PG	Propileno glicol
PTA	Produto de Tabaco Aquecido
PTGS2	Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SGaw	Specific airway conductance
SPP	Sociedade Portuguesa de Pneumologia
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TC	Tomografia Computorizada
TLR	Recetores Toll-like

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

THC	Tetrahydrocannabinol
TNF	Fator de necrose tumoral
VAMP	Vesicle-associated membrane protein
VAPI	Vaping Associated Pulmonary Illness
VG	Glicerina vegetal
VOC	Compostos orgânicos voláteis

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

1. Introdução e Contextualização

A European Respiratory Society (ERS) de forma clara e concisa alerta: “os pulmões humanos são para respirar ar limpo e qualquer substância inalada a longo prazo pode ser deletéria”. (1) Neste âmbito, as evidências acerca da relação do consumo de tabaco tradicional com o surgimento de doenças pulmonares agudas e crônicas já estão bem estabelecidas e as estratégias para consciencializar a população nesse sentido são múltiplas e têm apresentado resultados positivos. (2) No entanto, tem-se intensificado o consumo de outros produtos fumados, o que acarreta novos desafios no que concerne à saúde pulmonar. Concretamente, surgem alternativas para o consumo de tabaco tradicional como os dispositivos eletrônicos de fornecimento de nicotina, vulgo cigarros eletrônicos, e sistemas de consumo de tabaco aquecido, que contêm substâncias tóxicas e cancerígenas. (2,3) Para além disso, também o consumo de drogas fumadas, especificamente a canábis, expõe os pulmões a substâncias que provocam inflamação. (4)

O uso de cigarros eletrônicos por adolescentes e adultos aumentou na última década. Os cigarros eletrônicos são dispositivos que geram aerossóis a partir de um líquido geralmente com nicotina e a sua inalação expõe o epitélio pulmonar a substâncias com potencial para alterar a expressão de genes implicados nos processos de stresse oxidativo e apoptose. Para além disso, diversos estudos associam os seus componentes a um aumento da inflamação das vias aéreas e a uma maior suscetibilidade a infeções respiratórias. (1) Por isso, tendo em conta que são usados como alternativa ao cigarro tradicional ou em associação com o mesmo, os seus efeitos potencialmente nefastos para a saúde pulmonar merecem especial atenção. Importa perceber se agravam condições pulmonares pré-existentes e se predis põem ao desenvolvimento de patologias agudas e crônicas.

O tabaco aquecido é um novo dispositivo de fornecimento de nicotina promovido pela indústria como um tabaco que é aquecido eletronicamente, em vez de queimado, o que poderia representar uma vantagem em relação ao tabaco tradicional. As pesquisas independentes alertam para a presença de substâncias com potencial cancerígeno, inflamatório e oxidativo que não foram inicialmente apresentadas nos estudos promovidos pelas indústrias tabaqueiras. (3) Nesse sentido, perceber as implicações que este pode ter ao nível da doença e função pulmonar revela-se de grande importância, tendo em conta o ritmo com que estes produtos se difundem no mercado.

Para além destas formas recentes de fumar cigarros, há outros produtos que são fumados que podem pôr em causa a homeostasia do pulmão. Nomeadamente, a canábis que pode ser enrolada com ou sem tabaco e ser fumada da mesma forma que os cigarros, para além de

poder ser fumada em cigarros eletrônicos e de múltiplas outras formas. Trata-se da droga mais usada no mundo, com cerca de 188 milhões de consumidores em 2017. Em Portugal o seu consumo tem-se agravado, tanto em prevalência como em frequência, com mais de três quintos dos consumidores recentes a ter um consumo diário ou quase diário. (5) Tendo em consideração este nível de consumo é importante referir que o consumo de canábis isolada está associado a uma inflamação das vias aéreas similar ao consumo de tabaco. Os seus compostos podem danificar o epitélio respiratório, causando alterações histológicas como hiperplasia e metaplasia escamosa. (4) A discussão acerca da legalização do consumo de canábis para fins terapêuticos pode promover a noção na população de que se trata de uma droga inócua. (6) Portanto, torna-se fulcral perceber os mecanismos de lesão do epitélio pulmonar e as doenças e sintomas respiratórios que possam estar associados.

Os produtos suprarreferidos podem causar hiperinsuflação pulmonar, aumentar a resistência das vias aéreas, agudizar doenças crónicas pulmonares como a asma, aumentar a predisposição para infeções respiratórias, despoletar processos agudos como pneumotórax e pneumonites, assim como potenciar o desenvolvimento de doenças crónicas pulmonares. (1-4,6)

2. Metodologia

Esta monografia partiu de um conceito inicial abrangente relacionado com o consumo de drogas fumadas e, também, de formas alternativas de fumar relativamente ao cigarro tradicional. Após uma pesquisa preliminar, optou-se por restringir o tema das drogas fumadas à droga canábis. Tal justificou-se pela vasta informação disponível respeitante a esta droga, pelo facto de ser a segunda substância mais fumada em todo o mundo a seguir ao tabaco e, ainda, pela pertinência da sua análise e exposição numa altura em que se verifica um aumento significativo do seu consumo e um crescente debate acerca dos seus benefícios como droga medicinal e recreativa. Após pesquisa inicial selecionaram-se para abordar nesta monografia o cigarro eletrónico e tabaco aquecido como formas alternativas ao cigarro tradicional.

Para a elaboração desta monografia efetuou-se uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos referentes ao tema, publicados nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Medscape, Mesh e B-on. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram as seguintes: “cannabis”, “e-cigarettes”, “electronic nicotine delivery systems”, “heat-not-burn tobacco”, “lung disease” e “lung function”. Incluíram-se na pesquisa: artigos de revisão e revisão sistemática, ensaios clínicos, meta-análises, estudos observacionais, estudos de caso e artigos de jornais. Limitou-se a pesquisa a artigos em português, espanhol e inglês.

A pesquisa decorreu entre janeiro de 2020 e agosto de 2020.

Dada a atualidade do tema, não foi necessário recorrer a restrição temporal da bibliografia pesquisada. Porém, particularmente no tema da canábis, com bibliografia de referência mais vasta, deu-se preferência a bibliografia publicada nos últimos 10 anos, embora não se exclua o acesso a fontes de anos anteriores caso se revele pertinente.

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

3. Cigarro eletrônico

3.1 Caracterização

Os cigarros eletrônicos, também apelidados de ENDS (*eletronic nicotin delivery system*) surgiram no início dos anos 2000 como uma alternativa atrativa aos cigarros convencionais. Desde essa altura, tem havido um crescimento exponencial da sua disponibilidade com centenas de marcas no mercado e evolução do *design*. (7-10) Existem 4 gerações de cigarros eletrônicos. (Figura 1) A primeira geração (“*ciga-like*”) é muito semelhante ao cigarro tradicional, podendo ser recarregável ou descartável; a segunda geração (“*Vape-pen*”) assemelha-se mais a uma caneta, sendo mais customizável e com reservatórios para recarga; a terceira geração (“*box mod*”) também é recarregável, tem mais voltagem e uma bateria diferente; a quarta geração (“*temperature control box mode*”) é muito semelhante à terceira mas como o nome indica permite regular a temperatura e tem uma voltagem variável, para além de ter uma diferente bateria. (9, 10)

O objetivo do cigarro eletrônico é aerossolizar nicotina, líquidos com diferentes sabores e até tetrahydrocannabinol (THC). Existem aproximadamente 8000 líquidos diferentes (*e-liquids*) que podem ser colocados juntamente com a nicotina e/ou THC nos reservatórios recarregáveis. (7, 10, 11) Estes cigarros eletrônicos (e-cigarros) são constituídos por um reservatório recarregável, uma bobina de metal, um pavio de algodão ou sílica, uma bateria e uma peça bucal. (7, 10) Através da corrente elétrica potenciada pela bateria, aquece a bobina de metal, que aerossoliza o e-líquido que foi transportado de reservatório para a bobina através do pavio. O consumidor suga pela peça bucal os aerossóis gerados. (10) Em resumo, estes dispositivos permitem aquecer e gerar aerossol sem queimar os líquidos a uma temperatura de aproximadamente 250°C, suficiente para fazer pirólise e quebrar componentes dos líquidos além de aerossolizá-los. A quantidade de aerossol é proporcional à potência da bateria, para a qual há atualmente a possibilidade de ser modificada pelos consumidores com o objetivo de obter mais nicotina, o que se pode traduzir num perigo adicional. (7) Os novos dispositivos também permitem substituir as resistências da bobina e proceder ao ajuste direto da sua voltagem. (10)

Embora a enorme multiplicidade de produtos e sabores seja muito atrativa para os consumidores, gera um desafio adicional aos regulamentadores e investigadores. Em Portugal estes produtos estão incluídos na Lei nº 63/2017 que “abrange no conceito de fumar os novos produtos do tabaco sem combustão que produzam aerossóis, vapores, gases ou partículas inaláveis e reforça as medidas a aplicar a estes novos produtos em matéria de exposição ao fumo ambiental, publicidade e promoção (...)”.



Figura 1. Gerações de cigarros eletrônicos. Clapp PW, Jaspers I. Electronic Cigarettes: Their Constituents and Potential Links to Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2017 Oct 5; 17(11):79. Table 1, Examples of common e-cig devices; p.22.

3.2 Compostos inalados

Os cigarros eletrônicos foram inicialmente publicitados como tendo uma quantidade desprezível de produtos tóxicos para o pulmão quando comparados com o cigarro convencional. (8) Embora seja muitas vezes afirmado que têm menos concentração de ingredientes nos aerossóis, sabe-se que não podem ser considerados inócuos. (8, 12)

Existe grande variabilidade de e-cigarros, sendo que os constituintes que fazem parte da sua estrutura também variam largamente e podem representar perigo através de diferentes substâncias e partículas. (9, 10, 14) O facto de existirem milhares de líquidos, com múltiplos sabores e composições, contribui para aumentar a variabilidade de substâncias envolvidas no processo de fumar aerossóis. (7-13) Estão presentes mais de 80 compostos no aerossol e a composição inalada depende do dispositivo, da temperatura de aerossolização, que potencia processos como pirólise, do sabor escolhido e da tipologia de consumo. (9, 12)

Os principais constituintes dos e-líquidos são o propileno glicol (PG) e a glicerina vegetal (VG), que são os humectantes para os restantes constituintes como a nicotina e os agentes de sabor. (7-10, 12, 13, 15) São responsáveis por aumentar a sensação subjetiva de sabor e melhorar a aparência do aerossol. É fundamental esclarecer que tanto o PG como a VG são considerados seguros apenas para consumo oral, o que não abrange a aerossolização. (10) Estes dois componentes quando são sujeitos a temperaturas superiores a 200°C sofrem decomposição térmica e pirólise, formando compostos tóxicos de carbonilo. Destes destacam-se o formaldeído, acetaldeído e a acroleína. (7, 8, 12, 15)

Para além destes dois componentes principais e seus respectivos decompostos, os aerossóis também veiculam nicotina e nitrosaminas específicas do tabaco (NNK), compostos orgânicos voláteis (VOC) e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH). (7-9, 12, 13, 15) Outros aditivos como THC, canabidiol (CBD) e óleo de haxixe também podem ser adicionados, assim como adulterantes do THC (vitamina E). (13)

Os diferentes sabores disponíveis também contribuem para a toxicidade do processo de *vaping*, dado que são necessários múltiplos químicos e compostos para alcançar o sabor desejado. Destacam-se o diacetil, a acetoína, a 2,3-pentanediona (sabor manteiga), ciclohexonona (sabor menta), benzaldeído (sabor cereja e amêndoa), cinamaldeído (sabor canela) e butiraldeído (sabor chocolate). (8, 13, 16, 17)

Também se constata a presença de partículas de metais nos aerossóis gerados que se pensam advir sobretudo de um extravasamento da bateria dos dispositivos para o líquido aerossolizado. (10) Destes destacam-se nanopartículas e partículas submícron de metais como níquel, crómio, ferro, alumínio, cobre, prata e estanho. (8-10, 12, 14) A composição de metais vai depender do tipo de bateria implicada. (8)

Por último, é de referir que os pavios dos e-cigarros também podem libertar certas partículas de sílica, algodão orgânico e fibras de raio. (8)

3.3 Fisiopatologia pulmonar

O ato de fumar os aerossóis inalados através dos cigarros eletrónicos não pode ser considerado como livre de consequências e não deve ser prescrito como alternativa segura ao cigarro convencional. (18) Assim é, não só pelos constituintes detetados nos produtos relacionados com o e-cigarro, mas também pelos efeitos nocivos nas vias aéreas respiratórias detetados em múltiplos estudos. (Figura 2)

O ato de aerossolizar os e-líquidos e inala-los desencadeia uma série de processos inflamatórios quando as partículas, muitas delas nanopartículas, se depositam ao longo das vias respiratórias e alvéolos. Os macrófagos teciduais fazem parte da primeira linha de defesa neste contexto, procedendo à fagocitose e libertação de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL-6, IL-10, IL-1 β , e IL-8. Estas citocinas, para além de causarem constrição das vias aéreas através da estimulação dos recetores das células do músculo liso, promovem a ativação e recrutamento de linfócitos B e T. Sabe-se também que a IL-6 fosforilando a proteína STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) despoleta a libertação de mais citocinas e quimiocinas e, sobretudo, contribui para a adesão e migração de neutrófilos para o pulmão. Estes neutrófilos vão ter um papel muito importante na resposta inflamatória promovida pelo uso de cigarro eletrónico. Através da

desgranulação libertam elastase, colagenase, gelatinase e mieloperoxidase-9 que são responsáveis por destruição tecidual pulmonar. Para além disso, libertam mais citocinas e quimiocinas, como o fator de necrose tumoral- α (TNF) e interleucinas, que sinalizam vias inflamatórias e de apoptose. Os neutrófilos têm um papel importante na atividade antimicrobiana, mas o aumento dos mesmos no tecido pulmonar não se traduz numa maior permanência, nem numa eficaz ação antimicrobiana, dado que igualmente aumenta a sua morte, com libertação de NET (*neutrophil extracellular traps*). Portanto, o uso de e-cigarro gera uma resposta imune inata que culmina numa resposta neutrofílica aberrante. (7, 9, 12, 17, 19-24)

Os macrófagos alveolares dos fumadores de cigarros eletrónicos têm uma morfologia única que pode ter uma forte relação com alguma da patologia pulmonar que se desenvolve nestes consumidores. Verificam-se inclusões citoplasmáticas de lípidos e numerosos agregados lipídicos, através da coloração com *oil red O*. Para além disso, quando se procede à quantificação de lípidos nos macrófagos alveolares, verificam-se que estão claramente aumentados face ao normal. Portanto, os aerossóis gerados pelos e-cigarros podem estar implicados na alteração de uma série de processos críticos metabólicos e imunológicos com consequente compromisso da homeostase lipídica dos macrófagos alveolares. Quanto às espécies lipídicas associadas ao surfactante verifica-se um aumento dos fosfolípidos e uma diminuição dos triglicéridos, pelo que há um distúrbio da homeostase dos fosfolípidos na camada do surfactante. Ou seja, os aerossóis gerados pelos e-cigarros podem ter um papel na disrupção da homeostase lipídica, associada à alteração do *output* lipídico relacionado com o surfactante nas vias aéreas terminais e à disrupção de vias metabólicas chave nas quais os macrófagos alveolares processam e catabolizam lípidos. (22, 25)

A interação dos aerossóis inalados com o epitélio brônquico gera uma série de alterações no mesmo através de processos de inflamação e toxicidade celular, alteração da expressão genética, alteração da expressão proteica e compromisso da função ciliar. (22)

Constatou-se que os tóxicos e irritantes inalados associados ao ambiente inflamatório gerado promoviam disfunção epitelial com stresse oxidativo. Portanto, através da deposição de partículas ultrafinas com potencial tóxico, irritante e pró-inflamatório, os cigarros eletrónicos representam um meio potencial para lesão e fragmentação do DNA epitelial, libertação de espécies reativas de oxigénio (ROS) mitocondrial e alteração da estabilidade elétrica. (1, 7, 12, 17, 23, 26) É de salientar que esta geração de ROS é dependente do estado do elemento responsável por aquecer os e-líquidos, assim como do processo de vaporizá-los. A diferente reatividade dos ROS gerados por diferentes e-líquidos mesmo antes da sua aerossolização, permite aferir que também depende do líquido e sabor em questão. (20) Esta potencialidade de gerar lesão intracelular epitelial é reforçada pelo facto das partículas

dos dois principais constituintes dos e-líquidos, VG e PG, terem a capacidade de serem transportadas por aquaporinas nas membranas celulares, nomeadamente a AQP3, podendo depois exercer efeitos nocivos nos organelos intracelulares. (18, 22)

Verificou-se que os e-fumadores estão propensos a uma diminuição da *clearance* mucociliar, dado que os tóxicos inalados inibem o batimento ciliar. Para além disso, o aumento da proteína MUC5AC e das concentrações de mucina, traduz-se num aumento de muco que fica retido nas vias aéreas pela incompetência ciliar. Também a alteração da razão $\frac{MUC5AC}{MUC5B}$ representa estase do muco. (12, 17, 19, 22, 24)

O uso agudo ou crónico de e-cigarros inibe rapidamente a secreção de cloro (Cl⁻) via CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) induzindo a desidratação epitelial das vias aéreas. Esta desidratação, associada à estase e retenção de muco e agentes patogénicos aumenta a suscetibilidade a infeções respiratórias e atraso na recuperação das mesmas. (22)

A mucosa dos utilizadores de cigarros eletrónicos é mais eritematosa e irritável. A nível endotelial, há compromisso da vasoconstrição e aumento da rigidez dos vasos alveolares, com significativa congestão vascular. (22)

A expetoração destes consumidores apresenta alterações ao nível do proteoma. Como já foi referido acima, verifica-se aumento das concentrações de MUC5AC e, também, de MUC4, ambos implicados no aumento da secreção e concentração de mucina. Para além disso, também a *vesicle-associated membrane protein 8* (VAMP8) está aumentada, sendo que se trata de uma proteína que facilita a secreção de mucina. Ademais, há uma concentração elevada de protéases como mieloperoxidase, elastase e protease-3, que podem degradar membranas e contribuir para disrupção da homeostase do tecido pulmonar. (12, 18, 19, 22)

A interação da nicotina inalada com os recetores nicotínicos (nAChR) promove um efeito de contração do músculo liso com conseqüente constrição das vias aéreas. Para além disso, contribui para o compromisso da homeostase do pulmão, criando um ambiente pró-fibrinogénico, com reparação desregulada e *remodeling* disfuncional. Também diminui a sensibilidade do reflexo da tosse, mais um fator que contribui para a infeção respiratória. (22, 26)

Não é de negligenciar a presença de constituintes pró-carcinogénicos nos aerossóis inalados, que podem despoletar vias de displasia tecidual, através do dano repetido ao DNA e de processos defeituosos de reparação do mesmo, com maior suscetibilidade a transformação oncogénica e tumorigenese. Destes destacam-se as NNK e os PAH, mas também as partículas metálicas contribuem de forma importante. (12, 24, 27) As NNK são

particularmente imprevisíveis porque a dose-resposta não é linear, pelo que há elevado risco carcinogénico com baixa dose. (27)

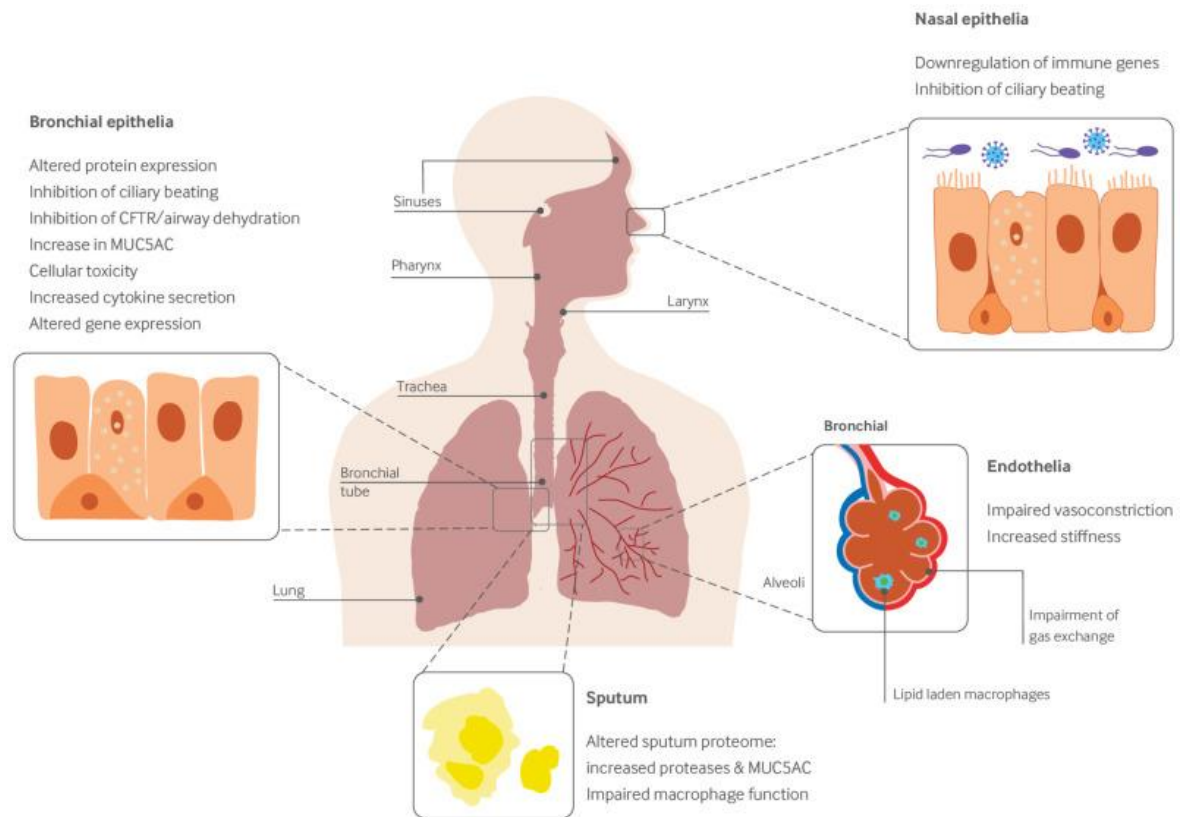


Figura 2. Efeitos do cigarro eletrônico no sistema pulmonar. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, et al. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* [Internet]. 2019 Sep 30; 366:l5275. Figure 1, Reported effects of vaping on the human pulmonary system; p. 3.

3.4 Patologia pulmonar associada

Sendo um produto de introdução recente no mercado ainda não há relações fortemente estabelecidas entre o seu uso e patologias pulmonares em concreto. Portanto, apesar de ser um produto que causa um ambiente evidentemente tóxico e inflamatório, a evidência patológica ainda é esparsa. Outro motivo para esta falta de evidência é a enorme variabilidade de produtos associados a este mercado. Pelo que, o tipo, extensão e severidade da doença depende de múltiplos fatores: composição química e tóxica dos aerossóis; contexto de uso (aquecimento, dose, frequência, recorrência e duração da exposição); tipologia do cigarro eletrônico e o comportamento e padrão de uso do utilizador, nomeadamente o número e profundidade das inalações. (9, 11, 13, 22, 23, 28)

Há alguma evidência de que o uso de e-cigarros esteja associado a um aumento da incidência de sintomas respiratórios como tosse, pieira, expetoração e dispneia. Tal pode verificar-se tanto associado ao uso atual como passado de aerossóis através de e-cigarros. (7, 8, 11, 12, 15, 22, 23, 27-29)

Embora alguns estudos apresentem evidência de diminuição de parâmetros da função respiratória, nomeadamente aumento da resistência das vias aéreas e diminuição do volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV₁) e diminuição da relação deste com a capacidade vital forçada (FEV₁/FVC), outros verificam parâmetros normais. Para além disso, alguns resultados obtidos de diminuição do FEV₁ resultam da realização dos testes em menos de 1h após a inalação de aerossóis, pelo que se torna difícil destrinçar efeitos agudos de broncoconstrição de alguma potencial afeção das vias respiratórias com caráter obstrutivo, embora a primeira seja mais provável. Adicionalmente, em alguns estudos verifica-se uma diminuição da fração de óxido nítrico exalado (FeNo) que traduz um aumento do stresse oxidativo. (7, 12, 22)

Parece haver alguma relação entre o uso de e-cigarros e o aumento da prevalência e gravidade dos sintomas asmáticos, assim como de exacerbações agudas da doença. (7, 9, 12, 15, 22, 23, 28, 30, 31)

O facto de haver uma relação bem estabelecida entre a inalação de diacetil em fábricas de produção de pipocas, usado como aromatizador para obter um sabor a manteiga, e uma doença pulmonar estabelecida nos trabalhadores das mesmas, bronquiolite obliterante ou “*popcorn lung*”, é motivo de preocupação quanto aos utilizadores de e-cigarros. Embora ainda não haja evidência de que esta doença tenha a mesma relação neste contexto, a presença de diacetil nos aerossóis inalados, permite antever resultados potencialmente danosos para a saúde pulmonar dado que o espectro da doença é bastante variável, desde doença respiratória leve reversível até doença pulmonar severa obstrutiva com extensa cicatrização tecidual nas pequenas vias aéreas e diminuição da função respiratória. (7, 13, 25)

O que mais tem preocupado a comunidade científica e médica são uma série de eventos agudos pulmonares que se associam ao uso do cigarro eletrónico. As doenças VAPI (*Vaping Associated Pulmonary Illness*) reportadas são múltiplas: pneumonia aguda eosinofílica, pneumonia lipóide aguda, ALI (*Acute Lung Injury*) ou EVALI (*E-cigarette or Vaping products Associated Lung Injury*) e síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonite de hipersensibilidade aguda e subaguda, pneumonia organizativa, hemorragia alveolar difusa e pneumonite associada a bronquiolite respiratória. (1, 11, 13, 22, 25, 32-34, 35-39)

Há vários *case-report* de ALI, que se trata de um aumento da inflamação tecidual, com disrupção da barreira alveolocapilar, recrutamento de neutrófilos e hipoxemia. (34)

Os casos de pneumonia lipóide também são múltiplos. (11, 25, 40, 41) Em termos de imagem, verifica-se um padrão de infiltrados basilares nos pulmões com opacidades em

vidro despolido. Para além disso, a broncoscopia e a análise por citometria de fluxo do lavado broncoalveolar evidencia a presença de neutrófilos, linfócitos e macrófagos. A citologia com óleo vermelho O confirma extensos lípidos nos macrófagos alveolares. Portanto, nestes utilizadores de e-cigarros é feito um diagnóstico de acordo com a história clínica, radiografia, laboratório e broncoscopia. Desconhece-se se estes lípidos dentro dos macrófagos serão de origem exógena, por aspiração direta de produtos dos aerossóis, ou se resultam do compromisso dos processos metabólicos lipídicos endógenos. Porém, foi encontrada uma relação na maior parte dos casos com os óleos de THC adicionados aos reservatórios de e-líquidos. (11, 25, 39, 41) Curiosamente, também os casos de EVALI e ALI têm uma forte associação com o acetato de vitamina E, um composto usado nesses óleos de THC, embora não se possa definir esse composto como a causa. (13)

As pneumonites de hipersensibilidade que, por norma, podem ser secundárias a agentes patogénicos e químicos, podem neste contexto ser despoletadas pelos antigénios inalados dos múltiplos compostos nos aerossóis, gerando uma doença inflamatória do parênquima pulmonar. (32)

4. Tabaco aquecido

4.1 Caracterização

Nos últimos anos, perante uma cada vez maior consciencialização populacional acerca dos riscos do cigarro convencional, tem-se verificado um investimento da indústria tabaqueira em produtos apelativos e que ofereçam alternativas alegadamente com menos riscos para a saúde comparativamente ao tabaco convencional. Nesse sentido, destaca-se a introdução no mercado de tabaco HnB (Heat-not-Burn) ou PTA (Produtos de Tabaco Aquecido) que, segundo as empresas responsáveis pela sua difusão e venda, se trata de uma tecnologia revolucionária que aquece tabaco em vez de queimá-lo. Tratam-se de produtos como “glo”, “revo” e “iQOS”. (3, 42-46)

Desta forma, com o intuito de evitar a combustão, estes dispositivos apenas aquecem uns *tobacco sticks*, que mais não são do que uns pequenos cigarros com tabaco impregnado em glicerina, a cerca de 350°C, ou seja, a menos temperatura que os cigarros, que queimam a cerca de 600°C. (42, 45, 46) Portanto, trata-se de um sistema com três componentes principais: um suporte para aquecimento de tabaco conectado a uma bateria; os respetivos *tobacco sticks*, disponíveis nos mesmos pontos de venda dos maços de tabaco convencional e, por fim, um componente em forma de caixa que carrega e armazena o suporte de aquecimento de tabaco. (44, 45) Estabelecendo um paralelo com os cigarros eletrónicos, que funcionam através da aerossolização de líquidos colocados nos seus reservatórios, estes dispositivos aerossolizam nicotina dos *tobacco sticks* colocados no suporte que se assemelha a uma caneta. (15, 48) (Figura 3)

Sendo produtos extremamente recentes, com menos de dez anos, os seus perigos e as questões relativas à sua segurança ainda não estão bem estabelecidos. Para além disso, aquando do seu lançamento no mercado, a literatura disponível foi dominada por estudos levados a cabo pela indústria tabaqueira, que foram publicados muitas vezes de forma incompleta e com conflito de interesses. (3, 49-51) Nos seus próprios estudos, as empresas responsáveis pelas vendas destes produtos, concluem que são até 90%-95% menos perigosos que o tabaco convencional. (3, 42, 51, 52) Inclusivamente, a marca com mais expressão no mercado português, iQOS, remeteu o seu produto para avaliação pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos E.U.A., com a intenção de obter o certificado de MRTP (*Modified Risk Tobacco Product*) em 2018. A proposta de ser vendido como uma alternativa mais saudável ao tabaco convencional foi recusada pela FDA. (3, 45, 51) Na Europa e em Portugal, a ERS e as Sociedades Científicas Portuguesas e Organizações de

Saúde, inclusive a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP), respetivamente, têm uma posição unânime em não recomendar os PTA e em alertar para os seus riscos. (3, 51)

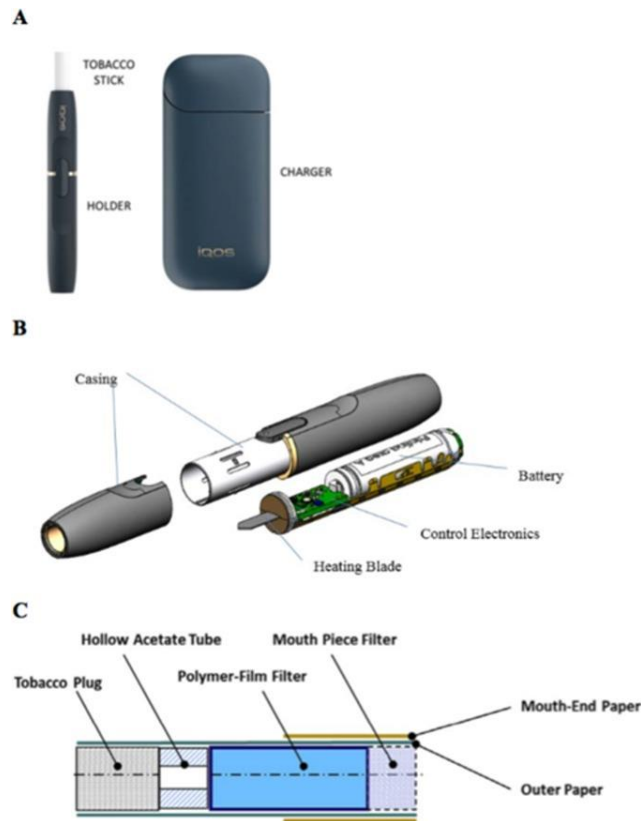


Figura 3. Componentes de sistema de tabaco aquecido. Glantz SA. Heated tobacco products: The example of IQOS. Tob Control [Internet]. 2018 Nov; 27(Suppl 1):s1-6. Figure 1, The Philip Morris International IQOS charger, holder and HeetStick (tobacco stick). (B) Schematic drawing of holder. (C) Schematic of HeetStick tobacco stick; p. s2.

4.2 Compostos inalados

Através de estudos independentes e até de uma análise mais cuidada dos estudos publicados pelas empresas detentoras de marcas de PTA, verifica-se que a inalação dos aerossóis deste produto pode ter, de facto, alguns componentes tóxicos em menos quantidade que o cigarro convencional, mas não ausência dos mesmos. Para além disso, tem outros tóxicos em igual ou maior quantidade, assim como compostos adicionais relacionados com as especificidades destes dispositivos. (3, 15, 17, 44, 45, 47-51, 53-55)

Vários estudos concluem que os aerossóis inalados de PTA têm níveis de nicotina semelhantes ao cigarro convencional. Em conjunto, a nicotina e o alcatrão perfazem os principais constituintes da fase particulada do fumo inalado através dos PTA. Também foi detetada a presença de nitrosaminas específicas do tabaco. (15, 17, 41, 49, 51, 53, 55)

Para além disso, detetaram-se níveis significativos de VOC, tanto na fase gasosa como particulada, como acroleína, acetaldeído, formaldeído, benzaldeído e, também, de PAH

como o acenafteno. Havendo poucos estudos, ainda não estão estabelecidos os níveis exatos destes componentes, mas, por exemplo, alguns estudos comparativos com o cigarro convencional, mostram que alguns compostos orgânicos voláteis como o formaldeído parecem ser mais elevados em certos estudos, enquanto noutros se verificam diminuições modestas a moderadas dos VOC, entre 18-50%, dependendo do VOC em questão. Ou seja, não obstante alguma variabilidade nos resultados, a sua presença nos aerossóis inalados está comprovada. Adicionalmente, relativamente aos PAH, é importante reforçar que há alguma consistência nos resultados em afirmar que o acenafteno, um composto com potencial carcinogénico, pode estar presente em níveis até três vezes superiores aos do cigarro. Também foram detetados outros produtos carcinogénicos como a acrilamida. (3, 15, 17, 44, 45, 48, 51, 55)

O facto do suporte para colocar os *sticks* de tabaco ser composto por um tipo de plástico e ser sujeito a temperaturas altas, tem implicações na composição dos aerossóis inalados. Os filtros de polímeros destes dispositivos podem constituir uma fonte importante de produtos tóxicos perigosos. Nomeadamente, detetou-se a presença de ϵ -caprolactona e de poliácido láctico, dois componentes comuns no plástico, assim como de 1,2-diacetina, um plastificador. Nesse sentido, percebeu-se que estes químicos seriam libertados do filtro usado nos PTA, através de um processo de pirólise, uma reação que ocorre entre valores de temperatura de 200-600°C. Também a cianidrina, um tóxico perigoso, será libertada quando este plástico sobreaquece. Ou seja, teme-se que os PTA não sejam estritamente produtos que aquecem sem queimar, porque podem carbonizar mesmo sem fonte de ignição, sobretudo se não se proceder à correta limpeza do dispositivo após cada utilização. (47)

4.3 Fisiopatologia pulmonar

A informação da literatura acerca do impacto do uso de PTA na homeostasia pulmonar ainda é escassa e tem algumas conclusões variáveis.

Uma reanálise dos resultados obtidos pelos primeiros estudos realizados por uma empresa detentora de uma marca de PTA, que é inclusivamente a mais vendida em Portugal, permitiu estabelecer que esses dados indicam que os aerossóis obtidos através destes produtos resultam na elevação de biomarcadores de inflamação e stresse oxidativo. Também se percebeu que do seu uso podem advir efeitos citotóxicos. (49)

Embora a maior parte dos estudos se foquem sobretudo na comparação dos PTA com o cigarro convencional e até com os cigarros eletrónicos, faltando resultados especificamente sobre o impacto do consumo de tabaco aquecido no pulmão, é possível perceber que os seus

efeitos têm potencial prejudicial. Assim é porque, em suma, se verifica ou uma ligeira diminuição ou equiparação nas variáveis estudadas com o cigarro convencional e com o PTA. (44, 46, 48-50)

Portanto, os aerossóis de tabaco aquecido induzem a libertação de quimiocinas, nomeadamente interleucina-8; induzem a libertação de colagénio tipo 1 e de fibronectina; assim como aumentam a razão de acidificação extracelular, uma medida de glicólise, e aumenta o *leak* de prótons, sendo ambas medidas de disfunção mitocondrial. Portanto, a inflamação causada por estes aerossóis põe em causa processos pulmonares fisiológicos. Através do seu consumo e instalação de uma inflamação persistente, tem potencial para aumentar o *remodeling*, cicatrização e proliferação celular das vias respiratórias, o que propicia processos de hiperplasia e metaplasia. Para além disso, a disfunção mitocondrial cria um ciclo vicioso de stresse oxidativo, mais inflamação e conseqüente maior predisposição a infeções das vias respiratórias. (44, 48, 56)

Em estudos com animais, detetou-se um aumento do número de células inflamatórias no lavado broncoalveolar. (44)

Quanto à avaliação dos parâmetros respiratórios, com a evidência mais debruçada sobre questões relativas ao consumo agudo, verificou-se uma diminuição da saturação de O₂, do fluxo expiratório forçado e da capacidade de difusão pulmonar. Para além disso, também se observou um aumento do monóxido de carbono exalado e da resistência das vias aéreas. Ou seja, de forma aguda após a inalação de aerossóis de tabaco aquecido, hipotetiza-se que ocorra broncoespasmo, edema localizado da mucosa e aumento das secreções. (46)

5. Canábis

5.1 Caracterização

A canábis é a segunda substância mais fumada no mundo, sendo que a primeira é o tabaco. (6) Trata-se da droga mais usada no mundo, com cerca de 188 milhões de consumidores em 2017. (5) Na Europa, cerca de 17,5 milhões de adultos jovens (15-34 anos) consumiram canábis em 2019 (14,4%), enquanto que 91 milhões de europeus dos 15-64 anos (27,4%) declaram ter consumido canábis pelo menos uma vez na vida. (6)

A canábis é uma planta e o seu género inclui 3 espécies: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. (57) Desta planta derivam três principais produtos: flores ou folha (marijuana), resina (haxixe) e óleo de canábis. (58)

O principal objetivo de consumo desta substância é a obtenção de efeitos psicotrópicos de euforia e relaxamento através da ligação do THC aos recetores do sistema endocanabinóide no Sistema Nervoso Central, sobretudo ao recetor canabinóide 1 no cérebro (CB1). Para além disso, tem também aumentado o consumo para efeitos terapêuticos, para os quais o CBD tem um efeito mais benéfico. Porém, o CBD não é psicoativo e tem menos propriedades intoxicantes que o THC. Este tem pouca afinidade pelos recetores CB1 e CB2 no cérebro. (4)

A canábis pode ser consumida por diversas vias como digestiva, cutânea e respiratória. A via respiratória é a mais comum e o pulmão é o órgão primária e principalmente exposto a esta substância. (59) Tendo em conta a sua elevada lipossolubilidade, a canábis é facilmente absorvida através do epitélio do aparelho respiratório, conseguindo exercer os primeiros efeitos psicotrópicos em minutos. (60)

Da via inalatória fazem parte uma panóplia de opções para consumir canábis, quer sejam com ou sem combustão. Dos métodos com combustão destacam-se por exemplo a forma similar ao cigarro, em que a canábis é enrolada com ou sem tabaco num papel e fumada (“charro”, “joint”, “blunt”); a mistura de canábis com tabaco aromatizado que é aquecida a carvão e da qual se inalam as bolhas de água (“Shisha”, “Hookah”); assim como o consumo de canábis em cachimbos de água e bongos. Para além destas formas, verifica-se uma tendência crescente para o consumo de canábis através de métodos sem combustão como os cigarros eletrónicos, dos quais se inala o vapor da cera, resina ou óleo de canábis. Também há vaporizadores que libertam vapores para o ambiente através do aquecimento de canábis a uma temperatura inferior à necessária para que seja queimada. (60-62) (Figura 4)

A canábis pauta-se por uma topografia de consumo muito particular. A título exemplificativo, comparando com o tabaco, as inalações são mais profundas e sustentadas. Desta forma há inalação de maiores volumes, que ficam mais tempo retidos no pulmão através de manobras de Valsalva prolongadas, com aumento da pressão inspiratória. (57, 59, 60, 62, 63) Para além disso, a canábis é maioritariamente fumada sem filtro e a sua combustão acontece com temperaturas mais elevadas. (58-60, 62, 63)

O consumo de canábis está muitas vezes associado ao consumo concomitante de tabaco. Tanto porque podem ser enrolados e fumados em conjunto, assim como na *Shisha*, como pelo facto dos seus consumidores serem também fumadores de tabaco. (59, 64)

Quantificar o consumo de canábis é um desafio por várias razões: é uma substância de venda ilegal na grande maioria dos países; não há uma medida *standard* para consumo sendo que a quantidade fumada e a forma de fumar são altamente variáveis; nem sempre há um consumo diário regular. (63, 65) Muitas vezes quantifica-se o consumo por “charros-ano”, o que equivale a um charro fumado por dia durante um ano. No entanto esta medida foca-se na frequência, desvalorizando a quantidade fumada e o facto de haver diversos métodos de consumo de canábis. (65)

INHALATION METHODS OF CANNABIS



Figura 4. Métodos de inalação de canábis. Biehl JR, Burnham EL. Cannabis smoking in 2015: A concern for lung health? Chest [Internet]. 2015 Sep; 148(3):596–606. Figure 1, Although many methods to inhale cannabis are well known, in recent years some older methods have gained increasing popularity (eg, hookah), and a number of new methods to inhale cannabis have emerged (eg, dabbing). These methods involve either inhaling combusted product or inhaling vaporized, noncombusted products (eg, G-pen); p. 601.

5.2 Compostos inalados

O pulmão é o primeiro e principal órgão exposto aos compostos do fumo de canábis. (59) A combustão de material orgânico promove e produz a libertação de uma série de substâncias. (4)

A canábis é composta por cerca de 500 constituintes únicos, sendo que aproximadamente 100 são canabinóides (nomeadamente THC e CBD). (4,61) Ou seja, em termos práticos, o fumador inala uma combinação dos princípios ativos desejados combinados com os produtos tóxicos da combustão. (59)

Apesar da sua individualidade e características únicas, a comparação com o tabaco neste caso torna-se inevitável. A sua topografia de consumo implica diferenças na entrega e retenção de compostos ao sistema respiratório. O consumo de canábis fumada representa uma entrega quatro vezes superior de partículas inaladas ao trato respiratório. (6, 58, 66) Para além disso, as manobras de Valsalva prolongadas promovem uma retenção cinco vezes superior de monóxido de carbono (CO). (58, 59, 66) Ademais, a deposição da fase de alcatrão da canábis chega a ser quatro vezes superior à do tabaco. (4, 66)

Na composição da canábis encontra-se uma mistura complexa de compostos dos quais fazem parte alguns carcinogéneos, gases quentes e partículas irritantes. (67)

Destes constituintes destacam-se: acetaldeído, acetona, acroleína, amónia, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (benzantraceno, benzapireno e benzeno), cloreto de vinil, monóxido de carbono, nitrosaminas, cianeto hidrogenado, isopreno, cresol, naftaleno e fenol. (67, 68) Para a fisiopatologia da inflamação pulmonar também tem importância a libertação de ROS. (61, 64, 68)

É a fase de alcatrão da canábis em combustão a principal responsável pela libertação de PAH's. (68) Nesse sentido, o THC, o principal ingrediente psicoativo, consegue interagir com o recetor hidrocarboneto de arila, ativando a transcrição do citocromo P4501A1, o que implica a biotransformação dos PAH em carcinogéneos ativos. (66, 68)

5.3 Fisiopatologia pulmonar

O uso de canábis não é inócuo para o sistema respiratório. A inalação de gases quentes, compostos pró-carcinogénicos e material particulado promove um ambiente pró-inflamatório e com alterações moleculares e histológicas pré-malignas do epitélio brônquico. (58, 67) (Figura 5)

Através da inalação de canábis potencia-se a inflamação tanto através da modulação pelos recetores canabinóides presentes nas vias do sistema imune, como através das partículas inaladas além dos canabinóides. (63)

Os macrófagos alveolares dos fumadores de canábis estão aumentados relativamente ao normal. (59, 63) Além do mais, o seu funcionamento é comprometido pelos canabinóides, pelo que a sua capacidade bactericida e fungicida está suprimida. (63, 69) Tal pode ser justificável pelo facto de o consumo de canábis afetar a produção de óxido nítrico dos macrófagos, que tinha um papel indispensável nessas funções. (63) Pode dizer-se que estes macrófagos são maiores, têm mais corpos de inclusão e que inclusivamente são detetáveis partículas de alcatrão no seu interior. (59)

Para além dos macrófagos alveolares, nestes consumidores, verificam-se infiltrados de células mononucleares e compromisso da função das células imunes B, T e NK. (59, 63, 69)

Tanto as células estruturais pulmonares como os leucócitos têm recetores canabinóides. Tal explica a relevância do consumo de canabinóides na imunidade pulmonar, dado que os leucócitos são recrutados para o pulmão em diferentes fases da resposta inflamatória. Nomeadamente, os eosinófilos e os monócitos expressam recetores canabinóides CB₂, o que promove a quimiotaxia para o tecido pulmonar. (70) Os neutrófilos têm uma relação menos consensual com estes recetores, mas têm uma associação relevante com o aumento da IL-8. (59)

Para além disso, os canabinóides podem estimular os fibroblastos pulmonares a sintetizar prostaglandina E₂, um mediador das vias intracelulares, que promove a inflamação. (70)

O THC tem também um papel interessante através da alteração da expressão de genes como o *Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2* (PTGS₂) e o IL1A, que codificam a enzima ciclo-oxigenase COX-2 e a IL1 α , respetivamente. Desta forma, sendo a COX-2 responsável pela produção de prostaglandinas inflamatórias e a IL1 α uma interleucina com papel fundamental no controlo da resposta imune e inflamatória, corrobora-se o papel dos canabinóides na exacerbação da resposta inflamatória. (70)

O consumo de canábis causa também uma desregulação importante no respeitante às citocinas. (58, 63, 66, 69) Este altera a expressão de variadas interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) e do TNF α , assim como do interferão gama (IFN- γ). (63)

Através de estudos do escovado da mucosa das vias aéreas identifica-se expressão aumentada de mRNA dos recetores *Toll-like* TLR₂, TLR₅, TLR₆, TLR₇, TLR₉. Estes são responsáveis pela deteção de agentes patogénicos. Nomeadamente, a título de exemplo, alguns gram-positivos e micobactérias (TLR₂), flagelina bacteriana (TLR₅), lipoproteínas

de gram-positivos (TLR6), cadeias de RNA (TLR7) e cadeias de DNA (TLR9) de vírus e bactérias. (59) Ou seja, o consumo de canábis tem um impacto complexo na imunidade ao nível do sistema pulmonar. Se por um lado, o aumento destes recetores promove uma maior deteção de agentes patogénicos, por outro, a resposta é ineficaz, com diminuição da capacidade bactericida. Cumulativamente, o stresse oxidativo causado pelos produtos de pirólise produzidos na presença de canabinóides, aumenta a suscetibilidade a infeções bacterianas e virais. (63) Sendo assim, há uma predisposição e suscetibilidade para a infeção e inflamação crónica das vias aéreas. Através de biópsias da mucosa das vias aéreas de consumidores de canábis verifica-se hiperplasia e ectasia vascular, assim como inflamação e lesão da mucosa, além de uma membrana basal espessada. A biópsia revela ainda inflamação intraepitelial e subepitelial com edema submucoso e infiltrados de células mononucleares. (59, 63) A inspeção por broncofibroscopia revela características de bronquite. (63)

Ocorrem alterações do epitélio pulmonar relevantes nos fumadores de canábis. O epitélio sofre processos de stresse oxidativo, apoptose e inflamação continuada. (61, 64) Em resposta a esta agressão, ocorre hiperplasia das células basais e caliciformes, com consequente aumento da produção e secreção de muco. (61) Por outro lado, há perda das células ciliadas, o que implica diminuição da depuração mucociliar. (61, 69) Portanto, com mais produção e menos depuração, os consumidores de canábis têm propensão para o acúmulo de muco nas vias aéreas. (69)

Estas anomalias do tecido estão documentadas através de biópsia, com hiperplasia das células caliciformes e perda de células ciliadas. O acúmulo de muco é perceptível através de observação das mesmas por broncofibroscopia. (59)

Além das alterações descritas, outro ponto fundamental da fisiopatologia das alterações do tecido pulmonar em resposta ao fumo da canábis, são as alterações pré-malignas. (57, 59, 66)

Os PAH gerados durante a combustão da canábis induzem a expressão do citocromo CYP1A1 que codifica o citocromo P4501A1, sendo com isso metabolizados em carcinogénicos. Para além disso, o THC de forma independente também ativa o recetor hidrocarboneto de arilo e induz assim a CYP1A1 de forma dose dependente, com as mesmas consequências. (59) Adicionalmente, o THC induz a formação de ROS e induz stresse oxidativo via recetor CB1. Paralelamente, causa danos de DNA de forma dose dependente, com quebras do mesmo e formação de adutos. Assim, pode dizer-se que a canábis tem potencial mutagénico e tem um papel indutor de genotoxicidade, stresse oxidativo e apoptose. (71)

Assim, através dos mecanismos referidos no parágrafo anterior, associados ainda às alterações inflamatórias referidas previamente, a canábis tem capacidade de induzir alterações histológicas no epitélio pulmonar. (66)

Através de biópsias endobrônquicas em fumadores de canábis e respetivo estudo histológico, verificam-se metaplasia escamosa do epitélio, atipia celular, displasia, desorganização, variação nuclear, figuras mitóticas e aumento da razão núcleo/citoplasma, as quais são consideradas alterações pré-malignas. (59, 66) Para além disso, a análise imunohistoquímica das mesmas, revela aumento significativo de marcadores moleculares de pré-progressão tumoral como o *epidermal growth factor receptor* (EGFR) e da proteína de proliferação nuclear Ki-67. (66)

Importa reforçar que, contrariamente à evidência anteriormente apresentada, a canábis pode ter um efeito anti-tumoral e supressor tumoral. (59, 66, 69) Surpreendentemente, o THC pode ter um efeito anti-mitogénico e pró-apoptótico, o que pode conter a progressão tumoral. (66) O que também reforça estas teorias é o facto de o extrato de canábis ser usado experimentalmente noutros tumores e ter revelado algumas propriedades com potencial terapêutico (anti-proliferação, pro-apoptose, anti-angiogénico). Para além disso, a sua relação com a CYP1A1 pode ser bastante complexa, sendo que pode ter um papel de inibidor competitivo da atividade da enzima, o que teria o resultado oposto ao descrito previamente. (59) Estes papéis aparentemente paradoxais são também explicáveis pelo facto dos recetores de canabinóides se ligarem à via sinalizadora AKT que tem a capacidade de induzir um estado anti-apoptótico que previne a morte celular. Porém, é o contexto no qual esta via é ativada que determina se há benefício ou dano com a ativação da mesma. (67) Em suma, apesar dos seus compostos tóxicos e com potencial carcinogénico, como os PAH, os canabinóides, inclusivamente o THC, podem ter um papel em evitar a progressão das alterações epiteliais.

Também cabe ressaltar que a canábis tem um efeito broncodilatador agudo modesto, relacionado com o consumo a curto prazo. Este efeito advém da estimulação do recetor CB1 nos axónios pós ganglionares dos neurónios parassimpáticos das vias respiratórias. Dessa forma, não há libertação de acetilcolina, evitando assim a contração dos músculos da mucosa brônquica. (62)

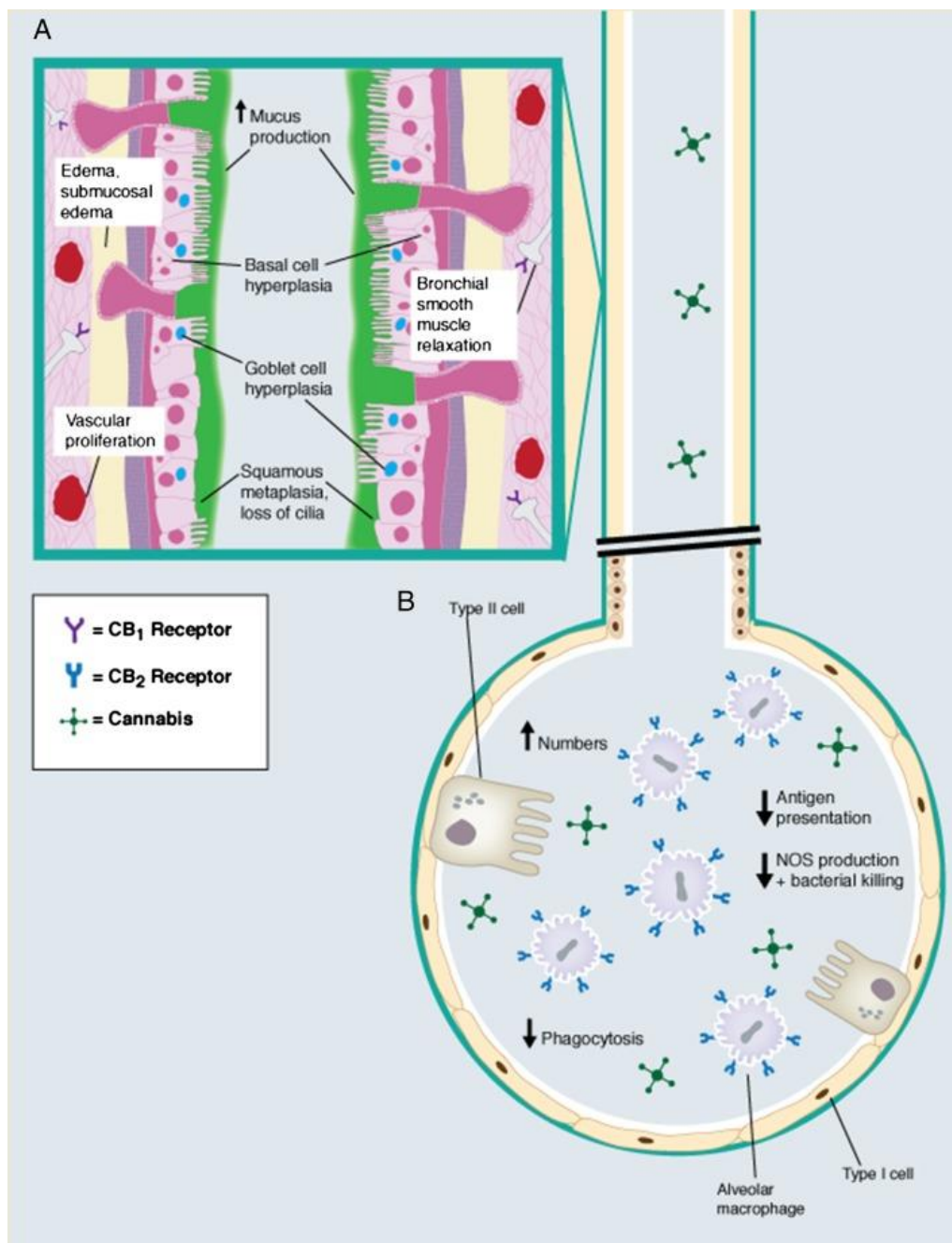


Figura 5. Efeitos no sistema pulmonar associados à inalação de canábis. Biehl JR, Burnham EL. Cannabis smoking in 2015: A concern for lung health? Chest [Internet]. 2015 Sep; 148(3):596–606. Figure 2, Laboratory investigations have historically ascribed a number of effects associated with habitual use of cannabis, particularly when it is used daily or for many years; p. 603.

5.4 Patologia pulmonar associada

O consumo frequente de canábis está comprovadamente associado a sintomas respiratórios e bronquite crónica. (65, 72) Destes sintomas respiratórios destacam-se tosse, pieira e expetoração. (72) A relação com dispneia não é tão consensual. (73) Importa sublinhar que até níveis moderados de consumo de canábis causam inflamação da via aérea e sintomas de bronquite crónica. Estes sintomas surgem como consequência tanto de um consumo

corrente como de um consumo cumulativo, sendo que aqueles que mantêm um consumo frequente têm maior prevalência dos mesmos. Estes sintomas, sobretudo a tosse e a expetoração, tendem a diminuir com o fim ou diminuição do consumo, podendo a sua prevalência igualar à de um não consumidor de canábis, porém agravam se este se mantiver. Portanto, a bronquite crónica associada ao consumo de canábis resolve com a cessação do mesmo, embora nos consumidores pesados estes sintomas possam persistir por mais tempo. (72)

No que concerne à relação entre o consumo de canábis e asma, há algo fundamental a distinguir: efeitos agudos e crónicos. (64) Em termos de efeitos agudos, o THC tem um efeito broncodilatador modesto com alguma diminuição da resistência das vias aéreas. (57, 63) Não se compreende exatamente o mecanismo pelo qual isto acontece, embora se saiba, através de alguns estudos em animais, que a anandamida, um canabinóide endógeno, ativa recetores canabinóides como CB1, aliviando modestamente a broncoconstrição muscular caso esta esteja presente. (63) Se este conhecimento motivou o uso de canábis em doentes asmáticos para alívio de crises no séc. XIX, hoje em dia esta prática caiu em desuso. Não só se verificou que este canabinóide provocava broncoconstrição caso os músculos estivessem relaxados, como também se evidenciou que estes efeitos são dose-dependentes, podendo haver tanto broncodilatação como broncoconstrição. Para além disso, o facto de a inalação de canábis promover um ambiente inflamatório, a longo prazo agravaria a asma, uma doença de carácter inflamatório. (62, 63) Ou seja, embora a curto prazo a canábis tenha um efeito broncodilatador que pode durar de poucos minutos a poucas horas, os seus efeitos biológicos a longo prazo não são desprezáveis. (63, 64, 73) Em alguns estudos verifica-se que os consumidores de canábis têm mais sintomas de asma brônquica, mesmo após correção para idade, género e consumo de tabaco, comparativamente com aqueles que não consomem. Para além disso, reações alérgicas a certos componentes da canábis podem precipitar a manifestação de asma. (73) Acresce a isto, o facto de se ter verificado que o consumo de canábis se associa a idas mais frequentes ao serviço de urgência com crises asmáticas, sintomas mais graves e refratários à terapêutica de controlo, não atingimento de objetivos terapêuticos e aumento de prescrição medicamentosa para terapia da asma em consumidores. (62, 73) Quanto ao último ponto referido, importa reforçar que há mais prescrição de medicamentos para asma em consumidores atuais e não em indivíduos que já consumiram no passado, o que pode levar a inferir que a evicção do consumo de canábis pode ajudar a controlar a doença. (62)

A relação do consumo de canábis com a DPOC é complexa e rodeada de incertezas. Enquanto alguns estudos estabelecem que pode ser um fator de risco, muitos outros definem que o consumo recorrente de canábis não faz parte do leque de causas da DPOC.

(57, 59, 62, 68, 73) Portanto, não há uma associação consistente, nem se pode estabelecer causalidade. Porém, foram as alterações verificadas em espirometrias realizadas a fumadores de canábis que suscitaram a dúvida. Constatou-se que o consumo de canábis a longo prazo se associava com uma redução do índice de *Tiffeneau* (FEV₁/FVC). (57, 59, 61, 62, 64) Surpreendentemente, esta redução provou dever-se sobretudo a um aumento da FVC, com um valor de FEV₁ normal ou apenas modestamente diminuído. (57, 59, 61, 62) Este aumento da capacidade vital forçada pode dever-se às manobras de Valsalva com inalação profunda. (61, 73) Também o potencial broncodilatador do THC pode ter algum efeito na preservação da FEV₁ que compense de certa forma os efeitos inflamatórios na mucosa brônquica. Portanto, o facto de haver uma diminuição do índice FEV₁/FVC não implica que haja doença pulmonar obstrutiva. (62) No entanto, vários estudos alertam para a implicação que o consumo pesado pode ter na diminuição da FEV₁, dado que o ligeiro efeito broncodilatador a curto prazo seria menos preponderante que as alterações inflamatórias associadas a um consumo recorrente de elevadas quantidades de canábis. (74) Os estudos que adicionalmente medem a *specific airway conductance* (SGaw) verificam diminuição da mesma, o que pode indicar alguma obstrução das vias aéreas, mas sem significado clínico para estabelecer um diagnóstico de DPOC, sobretudo no contexto das alterações da espirometria explicadas acima. Em resumo, não se pode estabelecer relação causal entre o consumo de canábis e o desenvolvimento de DPOC, mas deve haver precaução nas conclusões retiradas destes estudos, dado que o consumo pesado pode ser um fator de risco para DPOC e dado que são necessários estudos com períodos de *follow up* de várias décadas para eliminar esta relação com certeza. (59)

Embora ainda não se possa estabelecer uma relação causal definitiva entre o consumo de canábis e a doença enfisematosa pulmonar e o pneumotórax espontâneo, há várias evidências que apontam para a mesma. (6, 63, 69, 75, 76) Há muitos casos relatados de pneumotórax em fumadores habituais de canábis, o que leva a vislumbrar uma relação preocupante entre a existência de distrofia bolhosa e/ou enfisema que leve a pneumotórax nestes indivíduos. (75, 76) Inclusivamente, um estudo pioneiro que visou identificar a presença de canabinóides nos pulmões de indivíduos hospitalizados por pneumotórax espontâneo, constatou um aumento de incidência destes eventos nesse grupo. (76) A formação de *bullae* assenta em várias hipóteses como: toxicidade direta, barotrauma com manobras de Valsalva, inspiração prolongada e ativação de células inflamatórias com diminuição da elasticidade do parênquima pulmonar e mais fibrose. (75, 76) Através da realização de Tomografia Computorizada (TC) em consumidores de canábis há uma evidência consistente de maior incidência de *bullae*, habitualmente de distribuição bilateral, com mais incidência nos lobos superiores, a nível paraseptal. (6, 75, 77) Porém, não há sinais de doença enfisematosa. (6, 75) O tempo e dose de consumo parecem ser

importantes para o desenvolvimento de *bullae*, pelo que quanto maiores e mais prolongados, mais se favorece a gênese da distrofia bolhosa. Muitas vezes, a primeira apresentação é por rotura de *bulla* com conseqüente pneumotórax espontâneo primário. Nesse sentido, a canábis tem efeitos lesivos, contribuindo não só para a formação de lesões bolhosas, bem como aumentando o risco de eventos agudos associados e também para maiores tempos de recuperação e mais recorrência dos mesmos. (6) Importa esclarecer que é improvável que esta maior incidência de *bullae* implique enfisema em idade mais jovem, dado que se verifica a ausência de anomalias significativas na capacidade de difusão de CO. (75)

O ambiente inflamatório pulmonar, o compromisso de mecanismos de defesa importantes como a ação dos macrófagos alveolares e função ciliar levantam preocupações quanto à maior suscetibilidade dos fumadores de canábis a infeções respiratórias. Não há evidência robusta que comprove esta associação, mas alguns estudos referem mais suscetibilidade a infeção por *Legionella*, tuberculose, infeções oportunistas e pneumonia eosinofílica. (77, 78) Dos agentes patogénicos oportunistas há várias referências a aumento da incidência de aspergilose em imunocomprometidos. (69, 78, 79) Estes advêm da contaminação da canábis com *Aspergillus fumigatus* e *penicillium* que associada ao ato de fumar sem filtro e à imunodepressão, aumenta o risco de infeção. (69, 78) Verifica-se inclusive uma maior incidência de lesões pulmonares cavitárias nestes doentes. (79)

A evidência da inalação de componentes carcinogénicos e das alterações metaplásicas e displásicas no epitélio pulmonar faz temer que a canábis possa aumentar a incidência de cancro nos seus consumidores. (4, 57, 58, 63, 66, 69, 78) Apesar de ser biologicamente plausível, falhas na metodologia dos estudos, resultados mistos e limitados, baixos níveis de exposição, subestimação da população consumidora levam a estabelecer que não há relação comprovada. (80) Esta falha em comprovar associação é surpreendente, mas o efeito anti-tumoral referido previamente pode ter um papel em contrariar a progressão das lesões pré-carcinogénicas para cancro. A relação entre o consumo de canábis e cancro do pulmão não deve ser totalmente desprezada, sobretudo porque há evidências biológicas que sustentam preocupação e porque são necessários estudos longitudinais com maior população, duração e controlo para tabaco.

6. Conclusões finais

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho, tornou-se evidente a relação entre o consumo de produtos fumados, que não o cigarro convencional, e processos fisiopatológicos de agressão e inflamação do epitélio respiratório. Aliás, embora cada produto tenha as suas particularidades, verificam-se processos transversais a todos na fisiopatologia da doença pulmonar, o que confirma que há motivo para preocupação e necessidade de precaução relativamente a estes produtos.

Embora se advogue que os cigarros eletrónicos e os PTA têm menos substâncias lesivas para as vias respiratórias, os estudos demonstram que elas estão presentes e que têm capacidade de causar dano, não sendo possível estabelecer um nível seguro de consumo. O mesmo acontece com a canábis. De facto, estes produtos geram partículas que são inaladas e contêm componentes que causam stresse oxidativo, inflamação, metaplasia, desregulação de funções essenciais para a homeostasia pulmonar, como a produção e *clearance* do muco e resposta eficaz a agentes patogénicos.

Há uma relação estabelecida entre o seu uso e o aumento de sintomas respiratórios, exacerbações agudas de doenças como a asma e bronquite crónica. Porém, o estabelecimento definitivo de relação causal entre o uso destes produtos e o aumento do risco de certas patologias agudas e, sobretudo, crónicas, ainda não é possível. São necessários mais estudos longitudinais e a adaptação de certas metodologias dos estudos para que se obtenham resultados mais vinculativos a certas patologias.

No que concerne às alternativas ao cigarro convencional, o facto de terem sido introduzidas há poucos anos no mercado, proporciona uma escassez de estudos longitudinais que permitam esclarecer o seu papel no desenvolvimento de doenças crónicas e reforçar os seus efeitos prejudiciais agudos. Para além disso, o uso duplo de cigarro tradicional e cigarro eletrónico ou produtos de tabaco aquecido, assim como a possibilidade de serem ex-fumadores de tabaco convencional, pode enviesar os resultados. Nesse sentido, são necessários mais estudos com melhor ajuste do consumo de tabaco convencional e com períodos mais longos de *follow-up*.

Quanto à canábis, será importante que se façam mais estudos em fumadores exclusivos de canábis e em nunca fumadores; que se ajuste melhor os estudos ao consumo de tabaco e que se esclareça melhor como e em que quantidade é fumada, através de uma medida mais universal, tendo em conta que os estudos se focam mais no uso da substância e menos na quantidade de canábis por consumo.

Drogas fumadas e novas formas de fumar cigarros: o que se sabe sobre a relação com a doença pulmonar?

Folha em branco

7. Bibliografia

1. Bals R, Boyd J, Esposito S, et al. Electronic cigarettes: A task force report from the European Respiratory Society. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Aug 28]; 53(2):1801151. Available from: <http://ow.ly/gTFN3omIYjD> DOI: 10.1183/13993003.01151-2018
2. Boléo-Tomé JP, Pamplona P, Rosa P, et al. The doctor, the smoking patient and the challenge of electronic cigarettes. *Acta Med Port* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Aug 28]; 32(7–8):477–82. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/12280/5708> DOI: 10.20344/amp.12280
3. Pisinger C. ERS Position Paper on Heated Tobacco Products [Internet]. 2019 May 29 [updated 2019 May 29; cited 2020 Aug 28] Available from: <https://www.ersnet.org/news-and-features/news/ers-position-paper-on-heated-tobacco-products/>
4. Jett J, Stone E, Warren G, et al. Cannabis Use, Lung Cancer, and Related Issues. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Aug 28]; 13(4):480–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29374567/> DOI: 10.1016/j.jtho.2017.12.013
5. UNODC. World Drug Report 2019: Executive Summary Conclusions and policy implications [Internet]. Vienna: UNODC; 2019 Jun [cited 2020 Aug 28] 56 p. Report No.: E.19.XI.8 Available from: <https://wdr.unodc.org/wdr2019/>
6. Stefani A, Aramini B, Baraldi C, et al. Secondary spontaneous pneumothorax and bullous lung disease in cannabis and tobacco smokers: A case-control study. *PLoS One* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Aug 29]; 15(3):e0230419. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226050/> DOI: 10.1371/journal.pone.0230419
7. Rowell TR, Tarran R. Will chronic e-cigarette use cause lung disease? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2015 Dec 15 [cited 2020 Sep 3]; 309(12):L1398-409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408554/> DOI: 10.1152/ajplung.00272.2015
8. Clapp PW, Jaspers I. Electronic Cigarettes: Their Constituents and Potential Links to Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2017 Oct 5 [cited 2020 Sep 3]; 17(11):79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983782/> DOI: 10.1007/s11882-017-0747-5
9. Kaur G, Pinkston R, McLemore B, et al. Immunological and toxicological risk assessment of e-cigarettes. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2018 Feb 28 [cited 2020 Sep 3]; 27(147):170119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29491036/>

DOI: 10.1183/16000617.0119-2017

10. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, et al. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2020 Sep 3]; 313(2):L193–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522559/> DOI: 10.1152/ajplung.00071.2017
11. Schier JG, Meiman JG, Layden J, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette-Product Use-Interim Guidance [Internet]. Georgia: CDC; 2019 Sep 13 [cited 2020 Sep 3]. 4 p. Report No.: 26 Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6836e2.htm>
12. Thiri3n-Romero I, P3rez-Padilla R, Zabert G, et al. RESPIRATORY IMPACT OF ELECTRONIC CIGARETTES AND "LOW-RISK" TOBACCO. *Rev Investig Clin* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Sep 5]; 71(1):17–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810544/> DOI: 10.24875/RIC.18002616
13. Landman ST, Dhaliwal I, MacKenzie CA, et al. Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth. *CMAJ* [Internet]. 2019 Dec 2 [cited 2020 Sep 5]; 191(48):E1321–31. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/191/48/E1321> DOI: 10.1503/cmaj.191402
14. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, et al. Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol. *PLoS One* [Internet]. 2013 Mar 20 [cited 2020 Sep 5]; 8(3):e57987. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23526962/> DOI: 10.1371/journal.pone.0057987
15. G3rski P. E-cigarettes or heat-not-burn tobacco products - advantages or disadvantages for the lungs of smokers. *Adv Respir Med* [Internet]. 2019 Apr 30 [cited 2020 Sep 5]; 87(2):123–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31038725/> DOI: 10.5603/ARM.2019.0020
16. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, et al. Flavoring chemicals in e-cigarettes: Diacetyl, 2,3-pentanedione, and acetoin in a sample of 51 products, including fruit, candy-, and cocktail-flavored e-cigarettes. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Sep 5]; 124(6):733–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26642857/> DOI: 10.1289/ehp.1510185
17. Kaur G, Muthumalage T, Rahman I. Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. *Toxicol Lett* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2020 Sep 5]; 288:143–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481849/> DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.02.025
18. Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, et al. Chronic e-cigarette exposure alters the

- human bronchial epithelial proteome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 Sep 5]; 198(1):67–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481290/> DOI: 10.1164/rccm.201710-2033OC
19. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, 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* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2020 Sep 5]; 197(4):492–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053025/> DOI: 10.1164/rccm.201708-1590OC
20. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and E-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* [Internet]. 2015 Feb 6 [cited 2020 Sep 5]; 10(2):e0116732. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25658421/> DOI: 10.1371/journal.pone.0116732
21. Chaumont M, van De Borne P, Bernard A, et al. Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2019 Feb 6 [cited 2020 Sep 5]; 316(5):705–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724099/> DOI: 10.1152/ajplung.00492.2018
22. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, et al. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* [Internet]. 2019 Sep 30 [cited 2020 Sep 5]; 366:l5275. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570493/> DOI: 10.1136/bmj.l5275
23. Ratajczak A, Feleszko W, Smith DM, et al. How close are we to definitively identifying the respiratory health effects of e-cigarettes? *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Sep 8]; 12(7):549–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856662/> DOI: 10.1080/17476348.2018.1483724
24. Korfei M. The underestimated danger of E-cigarettes - also in the absence of nicotine. *Respir Res* [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2020 Sep 8]; 19(1):159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30157845/> DOI: 10.1186/s12931-018-0870-4
25. Madison MC, Landers CT, Gu BH, et al. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *J Clin Invest* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Sep 8]; 129(10):4290–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31483291/> DOI: 10.1172/JCI128531
26. Javed F, Kellesarian SV, Sundar IK, et al. Recent updates on electronic cigarette aerosol and inhaled nicotine effects on periodontal and pulmonary tissues. *Oral Dis* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Sep 8]; 23(8):1052–7. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28168771/> DOI: 10.1111/odi.12652
27. Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Sep 9]; 39:215–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29323609/> DOI: 10.1146/annurev-publhealth-040617-013757
 28. Hedman L, Backman H, Stridsman C, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms. *JAMA Netw open* [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Sep 9]; 1(3):e180789. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324524/> DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0789
 29. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Apr 15 [cited 2020 Sep 9]; 195(8):1043–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806211/> DOI: 10.1164/rccm.201604-0804OC
 30. Kim SY, Sim S, Choi HG. Active, passive, and electronic cigarette smoking is associated with asthma in adolescents. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2020 Sep 12]; 7(1):17789. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259221/> DOI: 10.1038/s41598-017-17958-y
 31. Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, et al. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Sep 12]; 105:226–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964850/> DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.09.023
 32. Sommerfeld CG, Weiner DJ, Nowalk A, et al. Hypersensitivity pneumonitis and acute respiratory distress syndrome from e-cigarette use. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Sep 12]; 141(6):e20163927. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773665/> DOI: 10.1542/peds.2016-3927
 33. Flower M, Nandakumar L, Singh M, et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Rep* [Internet]. 2017 Apr 3 [cited 2020 Sep 12]; 5(3):e00230. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392919/> DOI: 10.1002/rcr2.230
 34. Ahmad S, Zafar I, Mariappan N, et al. Acute pulmonary effects of aerosolized nicotine. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Sep 12]; 316(1):L94–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358437/> DOI: 10.1152/ajplung.00564.2017
 35. Thakrar PD, Boyd KP, Swanson CP, et al. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury in adolescents: a review of imaging features. *Pediatr Radiol*

- [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Sep 17]; 50(3):338–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897566/> DOI: 10.1007/s00247-019-04572-5
36. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, et al. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct 31 [cited 2020 Sep 17]; 381(18):1780-1781. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577870/> DOI: 10.1056/NEJMc1913069
37. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2020 Sep 17]; 381(15):1486-1487. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491070/> DOI: 10.1056/NEJMc1911995
38. Carlos WG, Crotty Alexander LE, Gross JE, et al. Vaping-associated Pulmonary Illness (VAPI). *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Sep 24]; 200(7):13–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532695/> DOI: 10.1164/rccm.2007P13
39. Christiani DC. Vaping-Induced Acute Lung Injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2020 Sep 24]; 382(10):960-962. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491071/> doi: 10.1056/NEJMe1912032
40. He T, Oks M, Esposito M, et al. "Tree-in-Bloom": Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 Sep 24]; 14(3):468–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248584/> DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-974LE
41. Beck LR, Landsberg D. Lipoid Pneumonia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Sep 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554577/>
42. Adriaens K, Van Gucht D, Baeyens F. IQOSTM vs. e-cigarette vs. tobacco cigarette: A direct comparison of short-term effects after overnight-abstinence. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 Dec 18 [cited 2020 Nov 16]; 15(12):2902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30567400/> DOI: 10.3390/ijerph15122902
43. Stoklosa M, Cahn Z, Liber A, et al. Effect of IQOS introduction on cigarette sales: evidence of decline and replacement. *Tob Control* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Nov 16]; 29(4):381-387. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209129/> DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2019-054998
44. Moazed F, Chun L, Matthay MA, et al. Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS. *Tob Control* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Nov 16]; 27(Suppl 1):s20–5. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158203/> DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054296
45. Başaran R, Güven NM, Eke BC. An overview of iQOS® as a new heat-not-burn tobacco product and its potential effects on human health and the environment. *Turkish J Pharm Sci* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Nov 16]; 16(3):371–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32454738/> DOI: 10.4274/tjps.galenos.2018.79095
 46. Pataka A, Kotoulas S, Chatzopoulos E, et al. Acute effects of a heat-not-burn tobacco product on pulmonary function. *Med* [Internet]. 2020 Jun 12 [cited 2020 Nov 16]; 56(6):292. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32545573/> DOI: 10.3390/medicina56060292
 47. Davis B, Williams M, Talbot P. IQOS: Evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Nov 16]; 28(1):34–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535257/> DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2017-054104
 48. Sohal SS, Eapen MS, Naidu VG, et al. IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ Open Res* [Internet]. 2019 Feb 11 [cited 2020 Nov 16]; 5(1):00159–2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775377/> DOI:10.1183/23120541.00159-2018
 49. Glantz SA. Heated tobacco products: The example of IQOS. *Tob Control* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Nov 28]; 27(Suppl 1):s1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352841/> DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054601
 50. Glantz SA. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes. *Tob Control* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Nov 28]; 27(Suppl 1):s9–12. Available from: https://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/Suppl_1/s9 DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054413
 51. SPP, ANSMP, APMGF, et al. Posição das sociedades científicas portuguesas em relação a produtos de tabaco aquecido [Internet]. Lisboa: SPP; Apr [updated 2019 Apr 2; cited 2020 Dec 17]. Available from: <https://www.sppneumologia.pt/noticias/posicao-das-sociedades-cientificas-portuguesas-em-relacao-a-produtos-de-tabaco-aquecido>
 52. Sharman A, Zhussupov B, Sharman D, et al. Lung function in users of a smoke-free electronic device with HeatSticks (iQOS) versus smokers of conventional cigarettes: Protocol for a longitudinal cohort observational study. *J Med Internet Res*

- [Internet]. 2018 Nov 5 [cited 2021 Jan 3]; 7(11):e10006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401669/> DOI: 10.2196/10006
53. Leigh NJ, Palumbo MN, Marino AM, et al. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tob Control* [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 Jan 3]; 27(Suppl 1):s37–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242043/> DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054318
54. Salman R, Talih S, El-Hage R, et al. Free-Base and Total Nicotine, Reactive Oxygen Species, and Carbonyl Emissions From IQOS, a Heated Tobacco Product. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2019 Aug 19 [cited 2021 Jan 8]; 21(9):1285–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476301/> DOI: 10.1093/ntr/nty235
55. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, et al. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 8]; 39(3):201-207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904270/> DOI: 10.7888/juoeh.39.201
56. Leigh NJ, Tran PL, O'Connor RJ, et al. Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tob Control* [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 Jan 8]; 27(Suppl 1):s26–9. Available from: https://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/Suppl_1/s26.info DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054317
57. Ribeiro L, Ind PW. Marijuana and the lung: Hysteria or cause for concern? *Breath* [Internet]. 2018 Sep [cited 2021 Feb 19]; 14(3): 196–205. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6118880/> DOI: 10.1183/20734735.020418
58. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Feb 15 [cited 2021 Feb 19]; 136(4):894–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24947688/> DOI: 10.1002/ijc.29036
59. Tashkin DP, Roth MD. Pulmonary effects of inhaled cannabis smoke. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2019 Jul 19 [cited 2021 Feb 21]; 45(6):596–609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31298945/> DOI: 10.1080/00952990.2019.1627366
60. Mishra R, Patel R, Khaja M. Cannabis-induced bullous lung disease leading to pneumothorax: Case report and literature review. *Med* [Internet]. 2017 May [cited 2021 Feb 21]; 96(19):6917. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489809/> DOI: 10.1097/MD.0000000000006917
61. Biehl JR, Burnham EL. Cannabis smoking in 2015: A concern for lung health? *Chest*

- [Internet]. 2015 Sep [cited 2021 Feb 21]; 148(3):596–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25996274/> DOI: 10.1378/chest.15-0447
62. Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, et al. Cannabis-Associated Asthma and Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 Feb 21]; 56(2):196–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28921405/> DOI: 10.1007/s12016-017-8644-1
63. Gates P, Jaffe A, Copeland J. Cannabis smoking and respiratory health: Consideration of the literature. *Respirology* [Internet]. 2014 Jul [cited 2021 Feb 21]; 19(5):655–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831571/> DOI: 10.1111/resp.12298
64. Tan WC, Sin DD. What are the long-term effects of smoked marijuana on lung health? *CMAJ* [Internet]. 2018 Oct 22 [cited 2021 Feb 21]; 190(42):E1243–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199161/> DOI: 10.1503/cmaj.181307
65. Lee MH, Hancox RJ. Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2011 Aug [cited 2021 Feb 26]; 5(4):537–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21859273/> DOI: 10.1586/ers.11.40
66. Huang YH, Zhang ZF, Tashkin DP, et al. An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2015 Jan [cited 2021 Feb 26]; 24(1):15–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587109/> DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1026
67. Melamede RJ. Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic. *Harm Reduct J* [Internet]. 2005 Oct 18 [cited 2021 Feb 26]; 2:21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16232311/> DOI: 10.1186/1477-7517-2-21
68. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana: Respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 Feb 26]; 46(1):65–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715638/> DOI: 10.1007/s12016-013-8374-y
69. Chatkin JM, Zabert G, Zabert I, et al. Patología pulmonar asociada al consumo de marihuana. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017 Sep [cited 2021 Feb 26]; 53(9):510–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300289617300856> DOI: 10.1016/j.arbres.2017.03.019
70. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, et al. Impact of cannabis, cannabinoids, and endocannabinoids in the lungs. *Front Pharmacol* [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2021 Feb 26]; 7:317. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27695418/> DOI:

- 10.3389/fphar.2016.00317
71. Kim HR, Son BH, Lee SY, et al. The Role of p53 in Marijuana Smoke Condensates-induced Genotoxicity and Apoptosis. *Environ Health Toxicol.* 2012 Sep 30 [cited 2021 Feb 26]; 27:e2012017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23106039/> DOI: 10.5620/eht.2012.27.e2012017
 72. Tashkin DP. The respiratory health benefits of quitting cannabis use. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 Jul [cited 2021 Feb 26]; 46(1):1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130771/> DOI: 10.1183/09031936.00034515
 73. Bramness JG, von Soest T. A longitudinal study of cannabis use increasing the use of asthma medication in young Norwegian adults. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2019 Feb 26 [cited 2021 Feb 28]; 19(1):52. Available from: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-019-0814-x> DOI: 10.1186/s12890-019-0814-x
 74. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2014 Mar [cited 2021 Feb 28]; 20(2):173–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24384575/> DOI: 10.1097/MCP.000000000000026
 75. Fiorelli A, Accardo M, Vicidomini G, et al. Does cannabis smoking predispose to lung bulla formation? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Feb 28]; 22(1):65–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585646/> DOI: 10.1177/0218492313478954
 76. Bisconti M, Marulli G, Pacifici R, et al. Cannabinoids Identification in Lung Tissues of Young Cannabis Smokers Operated for Primary Spontaneous Pneumothorax and Correlation with Pathologic Findings. *Respiration* [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Feb 28]; 98(6):503–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31600764/> DOI: 10.1159/000503456
 77. Martinasek MP, McGrogan JB, Maysonet A. A systematic review of the respiratory effects of inhalational marijuana. *Respir Care* [Internet]. 2016 Nov [cited 2021 Feb 28]; 61(11):1543–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27507173/> DOI: 10.4187/respcare.04846
 78. Lutchmansingh D, Pawar L, Savici D. Legalizing Cannabis: A physician’s primer on the pulmonary effects of marijuana. *Curr Respir Care Rep* [Internet]. 2014 Dec [cited 2021 Feb 28]; 3(4):200–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401045/> DOI: 10.1007/s13665-014-0093-1
 79. Vethanayagam D, Saad E, Yehya J. Aspergillois spores and medical marijuana. *CMAJ* [Internet]. 2016 Feb 16 [cited 2021 Feb 28]; 188(3):217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883889/> DOI: 10.1503/cmaj.1150081

80. Ghasemiesfe M, Barrow B, Leonard S, et al. Association Between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open* [Internet]. 2019 Nov [cited 2021 Feb 28]; 2(11):e1916318. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774524/> DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16318