

Alterações histopatológicas no sistema respiratório em decorrência do uso de cigarro eletrônico

Histopathological changes in the respiratory system due to the use of electronic cigarette

Bruno Henrique Strapasson Moraes¹, Vania Babinski Malinski¹, Helena S. Reis¹, Pedro Ortolan Maziero¹, Luiz Martins Collaço¹

ABSTRACT

Introdução: O cigarro eletrônico foi desenvolvido como alternativa para a substituição do cigarro convencional. Seu mecanismo de ação envolve a inalação de inúmeras substâncias que estão associadas à citotoxicidade que leva a alterações histopatológicas no sistema respiratório.

Objetivo: Revisar publicações sobre as alterações histopatológicas ao sistema respiratório induzidas pelas substâncias do cigarro eletrônico.

Métodos: Revisão narrativa, com busca de artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico entre julho à outubro 2023. A pesquisa foi realizada com 19 artigos de 2019 a 2023, utilizando os descritores: "histology", "e-cigarettes" e "lung injuries".

Resultados: O vape contém propilenoglicol, glicerina vegetal, acetato de vitamina E e nicotina substâncias que causam danos no sistema respiratório. Estudos teciduais em diferentes colorações histológicas evidenciaram: exposição à infiltração de células inflamatórias, agregação de macrófagos, inflamação granulomatosa e hiperplasia significativa de células mucosas em grupos que obtiveram a substância propilenoglicol e acetato de vitamina E. Em relação a preparação citológica de lavagem broncoalveolar, foram encontradas células inflamatórias levando a pneumonia lipóide endógena. Outros exames revelaram padrão de lesão pulmonar aguda - dano alveolar difuso e pneumonia aguda fibrinosa e em organização. Outra pesquisa notou que o acetato de vitamina E age no surfactante impedindo que esse mantenha a tensão superficial dos alvéolos pulmonares. Se tratando do uso da nicotina, a sua exposição causa apoptose, liberação de proteínas inflamatórias, ocasionando a infiltração de células inflamatórias da mucosa, submucosa e tecido glandular das vias respiratórias.

Conclusão: As alterações relatadas vão desde a hiperplasia do epitélio respiratório, alterações inflamatórias, pneumonia lipídica, pneumonia aguda e dano alveolar difuso, entre outros.

PALAVRAS-CHAVE: Histologia. Cigarro eletrônico. Sistema respiratório.

Mensagem Central

É fundamental reconhecer a negligência quanto aos danos dos cigarros eletrônicos à saúde, apesar da crescente popularidade e de seu uso indiscriminado. Por isso, este trabalho visa investigar as alterações histopatológicas induzidas pelo uso de cigarro eletrônico no sistema respiratório, examinando os efeitos no tecido pulmonar. A partir disso, analisa a correlação entre a exposição aos seus e o desenvolvimento de condições patológicas, como inflamação, fibrose e danos celulares, para melhor compreender os riscos à saúde associados a essa forma de tabagismo.

Perspectiva

Este estudo atualizará as alterações histopatológicas ao sistema respiratório causadas pelo uso de cigarros eletrônicos. A pesquisa é fundamentada na revisão da literatura atual sobre os efeitos dos componentes dos cigarros eletrônicos nos tecidos pulmonares. Combinará a análise histológica de amostras de tecido pulmonar de indivíduos expostos ao cigarro eletrônico em comparação com tecido de não fumantes e fumantes de cigarros convencionais. Espera-se ressaltar possíveis danos celulares, inflamação e outras alterações morfológicas associadas ao uso de cigarros eletrônicos, contribuindo assim para melhor compreensão dos riscos à saúde desses dispositivos.

RESUMO

Introduction: The electronic cigarette was developed as an alternative to the conventional cigarette. Its mechanism of action involves the inhalation of numerous substances that are associated with a potential for cytotoxicity leading to histopathological changes in the respiratory system.

Objective: To review scientific literature on histopathological changes in the respiratory system induced by electronic cigarette substances.

Methods: Literature review, with a search for articles in the PubMed, Scielo and Google Scholar databases between July and October 2023. The search was carried out with 19 articles from 2019 to 2023, using the descriptors: "histology", "e-cigarettes" and "lung injuries".

Results: Vape contains propylene glycol, vegetable glycerin, vitamin E acetate and nicotine, substances that causes damage to the respiratory system. Tissue studies in different histological stains showed: exposure to infiltration of inflammatory cells, aggregation of macrophages, granulomatous inflammation and significant hyperplasia of mucosal cells in groups that obtained the substance propylene glycol and vitamin E acetate. In relation to the cytological preparation of bronchoalveolar lavage, inflammatory cells were found leading to endogenous lipid pneumonia. Other tests revealed a pattern of acute lung injury - diffuse alveolar damage and acute fibrinous and organizing pneumonia. Other research has noted that vitamin E acetate acts on surfactant, preventing it from maintaining the surface tension of the pulmonary alveoli. In the case of nicotine use, exposure to nicotine causes apoptosis and the release of inflammatory proteins, leading to the infiltration of inflammatory cells in the mucosa, submucosa and glandular tissue of the airways.

Conclusion: The changes reported range from hyperplasia of the respiratory epithelium, inflammatory changes, lipid pneumonia, acute pneumonia and diffuse alveolar damage, among others.

KEYWORDS: Histology. Electronic cigarette. Respiratory system.

INTRODUÇÃO

O cigarro eletrônico (CE), e-cigarette ou vape foi desenvolvido por um farmacêutico chinês, cujo pai faleceu por cancro no pulmão devido ao uso de cigarro convencional. Seu objetivo, por consequência, foi de criar um substituto seguro para as formas tradicionais de fumar.¹ Assim, o farmacêutico criou sistema alimentado por bateria, aquecedor e cartucho, o qual possui um líquido que se transforma em vapor. Na sua versão atual o líquido pode conter a combinação de propilenoglicol, glicerina vegetal, nicotina, tetrahidrocanabinol, aromatizantes e acetato de vitamina E.^{1,2,3}

A primeira versão do CE foi criada em 2005 e foram introduzidos na Europa e nos Estados Unidos em 2006 e 2007, respectivamente.¹ Essa primeira geração entrou em vigência até 2010 e possuía o formato de cigarro convencional, era descartável e sem recarga, além de apresentar vazamentos.

A segunda geração se estendeu no período de 2010 a 2014, apresentando novo formato e já podiam ser recarregáveis, todavia havia problemas em relação ao tempo da entrega de nicotina. Para resolver isso, surgiu a terceira geração entre 2015 e 2016, maiores, totalmente recarregáveis e tinham a possibilidade de mudar as substâncias que são inaladas, além de gerar a sensação de prazer de um cigarro convencional nos usuários.

A quarta geração, a atual, foi criada em 2017. São recarregáveis, podem ser ou não descartáveis, são mais viciantes, devido à composição das substâncias que podem ser colocadas, e possuem várias formas e cores, com o intuito de atrair o público jovem.

Todo esse desenvolvimento do vaping atraiu mais usuários. Em 2011, na primeira geração, existiam 7 milhões de pessoas que o usavam. Por outro lado, em 2018, na última geração, o número registrado foi de 41 milhões, ou seja, 5,85 maior que o anterior.¹ Dentro desses usuários grande parcela corresponde a jovens e adolescentes. Inclusive, segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), 11,3% dos alunos da High School usaram cigarro eletrônico nos últimos 30 dias antes da entrevista.

O início de lesões pulmonares associadas aos CE (EVALI, do inglês "*e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury*") foi registrado em 2012 nos Estados Unidos, chegando a quase 3 mil pessoas internadas e 68 mortes no período entre 2019 e o início de 2020.² A incidência de diagnósticos de pessoas com EVALI tem aumentado a cada ano. Nos últimos 3 meses de 2020 foram registrados 11.300 casos. Já em 2021 esse número chegou em 22 mil e, em 2022, o seu valor foi de 31.600 casos.

A partir do crescente número de pessoas adeptas ao CE, a presente revisão teve como objetivo compilar artigos que relatem alterações histopatológicas no sistema respiratório em decorrência do uso do CE, a fim de alertar suas consequências para os jovens usuários.

MÉTODOS

A pesquisa foi conduzida por intermédio da busca de artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, entre julho e outubro de 2023, de modo a utilizar os descritores "*histology*", "*e-cigarettes*" e "*lung injuries*" para delinear os parâmetros da investigação. Inicialmente, amostra de 25 artigos foi identificada dos quais 19 foram selecionados para compor esta revisão. O processo de seleção levou em consideração critérios rigorosos, incluindo relevância, qualidade metodológica e classificação Qualis, em que os achados deveriam pertencer às categorias A1, A2, B1 e B2 e publicados no período de 2019 a 2023.

DISCUSSÃO

Acredita-se, atualmente, que a EVALI causa espectro de doença variável, não possuindo padrão patológico único. Segundo o CDC, diretrizes para o seu diagnóstico incluem: presença de infiltrados inflamatórios pulmonares (opacidades em vidro fosco, geralmente bilaterais) e preservação subpleural em radiografia de tórax ou tomografias computadorizadas e ausência de infecção pulmonar, dentro de pelo menos 90 dias após o uso de CE, sem nenhuma outra causa justificável.⁴ Geralmente os sinais respiratórios que os pacientes apresentam são: hemoptise ou tosse seca, febre alta, falta de ar associada à insuficiência respiratória hipóxica leve a grave, além de alguns sintomas gastrointestinais associados como náuseas, vômitos e dor abdominal.⁵ Em se tratando de achados microscópicos, pesquisas já revelaram a presença de macrófagos espumosos e a vacuolização de pneumócitos como principais achados da EVALI.^{6,7}

Os diversos componentes que compõem o CE ainda estão sob análises e sendo investigados; no entanto, estudos já apontam que o acetato de vitamina E, propilenoglicol, glicerina, nicotina e metais como chumbo e arsênico são os que podem potencialmente causar lesões no tecido pulmonar. A inalação de glicerol e propilenoglicol podem causar o comprometimento da homeostase lipídica e, consequentemente, interferir na defesa imunológica do parênquima, uma vez que altera a expressão gênica do sistema imune inato levando à lesão tecidual e possível inflamação.⁷

Segundo o CDC, o acetato de vitamina E está fortemente ligado à EVALI e quando usado em aplicação tópica e ingestão oral, é seguro; mas, quando aquecido para formar aerossol e inalado, pode causar reação inflamatória no parênquima pulmonar. Há evidências que ele prejudica a função do surfactante pulmonar, causando, assim, distúrbios respiratórios. Dessa forma, pode acumular-se nos vacúolos de macrófagos alveolares causando reação inflamatória no tecido pulmonar.^{1,3,5}

Para análise microscópica, existem estudos em vivo, em vitro e experimentais em camundongos que demonstraram lesões em vias respiratórias em decorrência ao uso do e-cigarette. Neles, são aplicados métodos para encontrar achados histopatológicos nas vias respiratórias, dentre eles: lavado broncoalveolar,

biópsias transbrônquicas, criogênicas e em cunha cirúrgica, e coloração em lâminas.^{1,2,3,8,9}

Achados encontrados em estudos com seres humanos

O lavado broncoalveolar foi realizado em pacientes com EVALI, de modo a destacar células inflamatórias, macrófagos, predominantemente, assim como neutrófilos, linfócitos e eosinófilos.^{2,8}

Os macrófagos encontrados no exame estavam distendidos e apresentavam numerosos vacúolos finos. Quando essa célula inflamatória foi submetida à coloração Oil Red O, evidenciou a presença de material lipídico, o qual é oriundo de lesão epitelial. Esse processo é conhecido como pneumonia endógena.^{2,8} É importante ressaltar que a coloração Oil Red O é apenas um marcador, ou seja, achado associado à aspiração, obstrução ou infecção e, portanto, não está ligada necessariamente ao índice de toxicidade dos macrófagos.¹

Uma das substâncias encontradas na lavagem broncoalveolar foi o acetato de vitamina E, composto pelo ácido acético e éster da vitamina E. Vários estudos sugeriram que o acetato de vitamina E afeta a capacidade do surfactante de manter a tensão superficial nos alvéolos pulmonares, induzindo ao colapso dos mesmos e dificuldade na respiração.^{1,3,5} Quando há sua deficiência é necessário aumentar a pressão no alvéolo, fator que resulta na instabilidade pulmonar ao final da expiração e em maior risco de atelectasias, além da alteração da relação ventilação/perfusão (V/Q) nos alvéolos.^{3,10}

Outros exames também detectaram anomalias em pessoas que usaram CE, como as biópsias já referidas. Tais estudos revelaram padrão patológico de lesão pulmonar aguda que resulta em acúmulo de líquido nos pulmões e em redução de oxigênio no sangue, sendo dividido em fase inicial, exsudativa e proliferativa.^{1,2,8}

Na fase inicial, o único achado histológico visível é o edema e pneumócitos ligeiramente aumentados. Depois, na fase exsudativa, ocorre a formação de uma membrana de hialina e deposição de fibrina. Isso acontece porque o epitélio é destruído e ele fica depositado na luz do alvéolo, onde era para estar somente O₂ e CO₂.^{1,8} Na fase proliferativa, acontece a infiltração de células inflamatórias no processo lesivo, com subseqüentes pólipos de tecido fibroelástico imaturo em organização. Nesse momento, é possível observar o preenchimento do alvéolo com colágenos, células inflamatórias e fibroblastos que no decorrer do tempo formam lesão irreversível. Esse preenchimento alveolar também é notado em casos de pneumonia.^{1,8}

Assim, como demonstrado no lavado broncoalveolar e nas biópsias, também é possível encontrar a infiltração de macrófagos, com conteúdo lipídico dentro de seus vacúolos.^{1,8}

Achados encontrados em estudos com animais

Além das investigações realizadas em seres humanos usuários de CE, também foram revisadas as pesquisas realizadas em animais. Elas possuem como diferencial a possibilidade de analisar a ação de cada uma das substâncias que constituem o CE (propilenoglicol,

glicerina vegetal, nicotina, tetrahydrocannabinol, aromatizantes e acetato de vitamina E) isoladamente.⁹

Em um dos estudos revisados, os autores utilizaram por meio de via intratraqueal, diferentes concentrações de propilenoglicol, nicotina, glicerina vegetal e acetato de vitamina E. Depois de determinado tempo estabelecido na pesquisa, realizaram lavado bronquealveolar para verificar a quantidade e o tipo de células inflamatórias encontradas.⁹ A partir desse exame, ficou determinado maior aparecimento de células inflamatórias nas concentrações de propilenoglicol, seguido pelas concentrações de acetato de vitamina E, nicotina, solução controle e solução salina.⁹ Nesse mesmo exame, foram encontrados macrófagos, neutrófilos, linfócitos e eosinófilos, sendo maior predominante em todas as substâncias a quantidade de macrófagos, os quais também apresentaram vacúolos com conteúdo lipídico. Além disso, os grupos que apresentaram maior variedade de células desse tipo foram as concentrações contendo acetato de vitamina E.⁹ Na análise histológica, os pesquisadores usaram a coloração com H&E, ácido periódico de Schiff (PAS) e tricrômico de Masson (MT) para verificar as características patológicas da lesão pulmonar induzida pelo ingrediente do CE.⁹ Na H&E foram encontradas infiltração de células inflamatórias (macrófagos e eosinófilos) e inflamação granulomatosa em células pulmonares, as quais foram expostas ao propilenoglicol e acetato de vitamina E. Contudo, essas características não foram observadas nos grupos que receberam glicerina vegetal ou nicotina.⁹ Já na coloração MT, foi evidenciado necrose ou fibrose nos camundongos que receberam propilenoglicol. No PAS, verificou-se hiperplasia de células na mucosa das células de ratos que receberam propilenoglicol e glicerina vegetal. A partir desses resultados foi possível concluir que propilenoglicol e acetato de vitamina E contribuem principalmente para a lesão pulmonar e induzem diferentes alterações histológicas.⁹

Outro estudo comparou o efeito de diferentes tipos de aromatizantes em ratos, aplicando a mesma composição do CE, via intratraqueal, mudando o tipo de aromatizante, com o objetivo de avaliar se há diferença nos efeitos gerados.¹¹ Eles compararam o aromatizante de menta e manga, chegando à conclusão de que o aromatizante de menta é mais agressivo, tendo como resultado maiores expressões gênicas inflamatórias, tanto como o tipo de genes quanto na quantidade deles.⁹

No que se refere aos estudos com nicotina, foi comprovado que essa substância causa liberação de proteínas inflamatórias, ocasionando a infiltração de células inflamatórias na mucosa, submucosa e tecido alveolar, além de causar apoptose celular, fatores que interferem e repercutem na clínica do paciente, podendo causar pneumonia eosinofílica aguda e bronquiólite obliterante.^{12,13}

Os dados epidemiológicos e os estudos histopatológicos analisados nesta revisão apontam para crescente associação entre o uso de CEs e uma série de lesões pulmonares graves, com destaque para o surgimento da síndrome de lesão pulmonar, ou EVALI. As evidências obtidas a partir de estudos em

humanos e animais revelam variedade de alterações histopatológicas no sistema respiratório, incluindo inflamação, edema, deposição de fibrina, infiltração de células inflamatórias e formação de membrana hialina. Essas alterações são consistentes com um quadro de lesão pulmonar aguda, com potencial para causar danos irreversíveis e comprometer a função pulmonar em longo prazo.

Os diferentes componentes dos líquidos utilizados nos cigarros eletrônicos, como propilenoglicol, glicerina vegetal, nicotina, acetato de vitamina E e aromatizantes, demonstraram ter efeitos variados sobre o tecido pulmonar, contribuindo para a complexidade e a gravidade das lesões observadas. Além de radiografia de tórax e tomografia computadorizada com achados radiológicos infiltrados bilaterais e inespecíficos.

CONCLUSÕES

Diante do exposto, é evidente que o desenvolvimento dos CE's se deu como alternativa supostamente menos nociva ao tabagismo tradicional, de modo a reduzir os danos à saúde associados ao tabaco convencional. Entretanto eles têm sido alvo de crescente preocupação devido aos seus potenciais efeitos adversos, especialmente no sistema respiratório. Portanto, é evidente que estamos entrando na era da "epidemia do cigarro eletrônico", a qual tem sido alvo de inúmeras preocupações em longo prazo quanto às possíveis lesões causadas no sistema respiratório. Dessa forma, há necessidade de conscientização da população acerca das inúmeras substâncias nocivas contidas dentro deste cartucho, além dos achados histopatológicos, os quais repercutem na clínica dos usuários do CE.

Afilição dos autores:

¹ Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência:

Vania Babinski Malinski
Email: vaniabmalinski@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Como citar:

Moraes BHS, Malinski VB, Reis HS, Maziero PO, Collaço LM. Alterações histopatológicas no sistema respiratório em decorrência do uso de cigarro eletrônico. *BioSCIENCE*. 2024;82:e023

Contribuição dos autores

Concepção: Vania Babinski Malinski e Luiz Martins Collaço

Investigação: Bruno Henrique Strapasson Moraes, Vania Babinski Malinski, Luiz Martins Collaço

Metodologia: Pedro Ortolan Maziero Administração do projeto: Luiz Martins Collaço Redação (esboço original): Bruno Henrique Strapasson Moraes, Vania Babinski Malinski, Helena dos Santos Reis e Pedro Ortolan Maziero.

Redação (revisão e edição): Bruno Henrique Strapasson Moraes, Vania Babinski Malinski, Helena dos Santos Reis e Pedro Ortolan Maziero.

Recebido em: 15/03/2024

Aceito em: 25/04/2024

REFERÊNCIAS

1. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporal A, Tazelaar H, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology*. 294 (3):491–505. Doi: 10.1148/radiol.2020192585
2. Friedman J, Schooler GR, Kwon JK, Artunduaga M. Pediatric electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI): updates in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic era. *Pediatric Radiology*. 52 (10):2009-16. Doi: 10.1007/s00247-022-05454-z
3. Soto B, Costanzo L, Puskoor A, Akkari N, Geraghty P. The implications of Vitamin E acetate in E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *Ann Thorac Med*. 2023;18(1):1-9. Doi: 10.4103/atm.atm_144_22
4. Galo J, Celli D, Gross D, Holt G, Campos M. A presentation of E-Cigarette vaping associated lung injury (EVALI) caused by THC- Containing electronic smoking device. *Respir Med Case Rep*. 2020;31: 101154. Doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101154
5. Ayoub M, Quamme M, Abdel-Reheem ARK, Lwin P. COVID or Not COVID? A Great Mimicker Behind the Smoke Screen. *Cureus*. 2021;13(11):19480. Doi: 10.7759/cureus.19480
6. Venkatnarayan K, Rajamuri NKR, Krishnaswamy UM, Devaraj U, Ramachandran P, Velutha C. E-cigarettes: Out of the frying pan into the fire? *Lung India*. 2020;37(4):329-32. Doi: 10.4103/lungindia.lungindia_11_20
7. Castro YFR de, Oliveira CRV, Reis BCC. Lesões pulmonares associadas ao uso de cigarro eletrônico: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*. 2022;4:e9955. Doi: 10.25248/REAMed.e9955.2022
8. Smith ML, Gotway MB, Alexander LEC, Hariri LP. Vaping-related lung injury. *Virchows Archiv*. 478(1):81–8. Doi: 10.1007/s00428-020-02943-0
9. Yoon SH, Song MK, Kim DI, Lee JK, Jung JW, Lee JW, et al. Comparative study of lung toxicity of E-cigarette ingredients to investigate E-cigarette or vaping product associated lung injury. *Journal of Hazardous Materials*. 2023;445:130454. Doi: 10.1016/j.jhazmat.2022.130454
10. Bello SS. Daño pulmonar asociado al uso de cigarrillos electrónicos-vapeadores. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2020;36(2):115-21. Doi: 10.4067/S0717-73482020000200115
11. Moshensky A, Brand CS, Alhaddad H, Shin J, Masso-Silva JA, Advani I, et al. Effects of mango and mint pod-based e-cigarette aerosol inhalation on inflammatory states of the brain, lung, heart, and colon in mice. *eLife*. 2022;11:e67621. Doi: 10.7554/eLife.67621
12. Silva GFA, Gomes VEB de O, Gomes PM de O, Magalhães CFCB, Rodrigues-Silva AP, Oliveira AAV, et al. Lesões no sistema pulmonar associados ao uso do cigarro eletrônico: uma revisão literária. *Research, Society and Development*. 2023;12(1):e11112139572. Doi: 10.33448/rsd-v12i1.39572
13. Roman S, Millet C, Geris S, Manickam R, Mechineni A. Crazy vaping and crazy-paving, a case of E-Cigarette/Vaping-Associated Lung Injury (EVALI) with chest CT showing crazy-paving pattern. *Radiology Case Rep*. 2021;16(11):3208-12. Doi: 10.1016/j.radcr.2021.07.058