

Sistemas de “Entrega” Eletrônica de Nicotina

Cigarro Eletrônico: Considerações para o

Otorrinopediatra

Sneh Biyani e Craig S Derkay

Introdução

Introduzido pela primeira vez no mercado dos EUA em 2007, os cigarros eletrônicos (*e-cigarettes*) são dispositivos operados por bateria que entregam vapores contendo nicotina para os pulmões, através de inalação. Estes dispositivos operados a bateria vaporizam a nicotina e os diferentes solventes que são então inalados para uso. A inalação deste líquido é também conhecida como “*vaping*”. Existem várias variações destes dispositivos, incluindo o cigarro eletrônico, *hookah* eletrônico, vaporizadores pessoais e vaporizadores do tipo *cloud-chasing*. Em conjunto, estes dispositivos são, portanto, referidos como sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (*electronic nicotine delivery systems* - ENDS). Eles se assemelham ao tabaco tradicional que contém os cigarros, tanto em sua aparência quanto no seu método de entrega de nicotina. O apelo ao seu uso reside no fornecimento de altas concentrações de nicotina sem risco de *fumes* associados à combustão do tabaco. Ao mesmo tempo, o uso dos cigarros eletrônicos satisfaz o impulso oral associado ao ato de fumar. Um cigarro eletrônico típico é composto de três partes: 1) uma bateria recarregável 2) um cartucho contendo uma solução de nicotina e 3) um “dispositivo de atomização” que aerosoliza a solução.

Estes produtos são comercializados como uma alternativa mais segura ao uso tradicional do tabaco e um complemento para a largar o hábito do tabagismo. A controvérsia em relação aos cigarros eletrônicos, particularmente na população jovem, está aumentando à medida que a utilização deste produto aumenta.¹ Os defensores do uso de ENDS como uma ferramenta para largar do hábito do tabagismo, promulgam sua menor toxicidade, quando comparado ao tabaco combustível. Outros compartilham preocupações sobre a falta de dados sobre cuidados à saúde, influência na população pediátrica, preocupação com o uso de cigarros tradicionais e cigarros eletrônicos juntos e da não existência de regulamentação atual.

Efeitos na saúde e riscos

Os cigarros eletrônicos não necessitam de combustão, nem contêm muitos dos carcinógenos encontrados nos cigarros tradicionais, portanto, espera-se que tanto sua utilização ativa quanto a exposição passiva sejam menos tóxicas. No entanto, dada a recente introdução destes produtos no mercado, os efeitos em longo prazo sobre a saúde são desconhecidos e investigações estão em curso.

E o líquido do cigarro é aerossolizado para produzir um vapor, o qual é então inalado. O líquido de modo comum contém nicotina, propileno glicol, glicerina, água e frequentemente aromatizantes. Vários estudos têm demonstrado que o conteúdo deste líquido é variável²⁻⁴. O conteúdo de nicotina dentro destes dispositivos e o conteúdo do vapor resultante varia entre as marcas e mesmo dentro das próprias marcas.

A rotulagem dos produtos também tem sido um problema. Alguns estudos demonstraram inconsistências entre o teor de nicotina descrito nos rótulos e o conteúdo real. De fato, alguns produtos comercializados como isento de nicotina têm mesmo sido demonstrado conterem nicotina, e alguns destes em concentrações significativas⁴. A inalação de cigarros eletrônicos introduz outros fatores a serem considerados, como a aerossolização e a entrega de nicotina as quais são inconsistentes durante seu uso.

Tanto o teor de vapor quanto o tamanho das partículas dentro do vapor estão sendo pesquisados. Como estes afetam o ar dentro do ambiente isto ainda não está claro. Alguns estudos demonstram partículas finas e ultrafinas dentro do vapor do cigarro eletrônico, resultando em inalação pulmonar variável com exposição ativa e passiva. O teor de emissões de partículas dos cigarros eletrônicos também está sendo estudado. Pellegrino *et al* demonstraram que, embora as emissões de partículas dos cigarros eletrônicos tenham superado ligeiramente as diretrizes da Organização Mundial de Saúde, as emissões foram 15 vezes menores que após o uso de cigarros convencionais⁵. As nitrosaminas específicas de tabaco (*tobacco-specific nitrosamines* TSNA) são carcinógenos conhecidos no tabaco tradicional. Estes também foram detectados dentro do vapor da maioria dos cigarros eletrônicos, em concentrações variáveis, embora tenha sido demonstrado que os níveis são 9-450 vezes mais baixos do que na fumaça de cigarro tradicional⁴. De forma similar, os carbonilos, outros carcinogêneos potenciais, foram detectados nos vapores de cigarros eletrônicos. Em concentrações que variam de “abaixo do limite de detecção” até níveis comparáveis à fumaça de cigarro convencional⁴.

O propileno glicol e vapor de glicerol são os componentes principais dentro dos cartuchos de cigarros eletrônicos e são conhecidos irritantes das vias aéreas superiores. Pouco se sabe sobre as implicações para a saúde, em longo prazo, da inalação repetida destes produtos químicos^{2, 4, 5, 6}.

Os aromas são outro aditivo comumente encontrado em cigarros eletrônicos, muitos dos quais são derivados de aromas utilizados em alimentos. A Associação de Produtores de Sabor e Extractos (*The Flavor and Extract Manufacturers Association*) nos USA regula a segurança de produtos químicos utilizados em aromas alimentares, no entanto estas normas de segurança são para ingestão. Assim, eles não podem ser aplicados à inalação de tais produtos químicos⁷. Os primeiros estudos identificaram especificamente o aroma de canela como tendo potencial citotóxico⁸. Este fato introduz uma outra variável desconhecida na saúde e segurança destes produtos, em que mais investigação e estudos são necessários.

A nicotina em si é altamente viciante, com efeitos deletérios conhecidos, incluindo efeitos comportamentais cognitivos adversos, em crianças, e estresse negativo imposto ao sistema cardiovascular.⁹ Foi demonstrado que a nicotina

medicinal é segura, quando administrada em níveis não tóxicos¹⁰. Contudo, como os níveis de nicotina nos cigarros eletrônicos ainda não estão regulamentados, o perfil de segurança é desconhecido. A toxicidade da nicotina pode resultar da ingestão, inalação ou absorção através da pele e das membranas mucosas¹¹⁻¹³. A toxicidade aguda relacionada com a nicotina é uma preocupação real, dado o elevado teor de nicotina dentro dos cartuchos dos cigarros eletrônicos.

As exposições inadvertidas à nicotina líquida contida nos cartuchos de ENDS tornaram-se um problema crescente. De janeiro de 2012 a abril de 2015, a taxa de exposição pediátrica aos cigarros eletrônicos aumentou de 14 exposições mensais para 223 exposições mensais. Os cigarros eletrônicos representaram 14,2% de todas as exposições relacionadas ao tabaco e ao produto de nicotina durante esse período. Além disso, as crianças que foram expostas a cigarros eletrônicos tiveram uma probabilidade 2,6 vezes maior de ter um desfecho mais grave quando comparado aos cigarros tradicionais³⁴. Foram relatadas mortes acidentais na população pediátrica³⁵. Os sabores líquidos encantadores e embalagens brilhantes desses produtos contribuem para o apelo para esses produtos nas crianças pequenas. Mais comumente, os efeitos adversos relacionados à toxicidade incluem náuseas, vômitos e irritação ocular. No entanto, situações mais graves têm sido documentados na literatura. Tragicamente, duas crianças até hoje morreram de intoxicação não intencional por nicotina líquida: a primeira em Israel em maio de 2013 e, mais recentemente, uma criança de um ano morreu em dezembro de 2014 nos Estados Unidos¹³. Queimaduras e explosões foram documentadas na literatura em relatos de casos sobre uso de ENDS^{36,37}. Essas lesões são atribuídas às baterias de íon de lítio usadas para os dispositivos. O ENDS também tem sido associado ao suicídio bem-sucedido tanto por via intravenosa como por ingestão^{38,39}.

Uma revisão sistemática publicada por Pisinger estudou exaustivamente a literatura existente sobre as consequências para a saúde do “vaping” associado aos cigarros eletrônicos, demonstrando as deficiências das pesquisas atuais⁴. Na ausência de um produto padronizado sem regulamentação suficiente, nenhuma conclusão definitiva pode ser dada sobre o perfil de segurança desses produtos. Numa revisão Cochrane sobre a eficácia dos cigarros eletrônicos na assistência para cessar com o hábito do tabagismo, uma meta-análise confirmou a falta de informações concretas neste novo campo emergente¹⁴. Apenas dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos na análise. Eles concluíram que os fumantes que usavam cigarros eletrônicos contendo nicotina eram mais propensos a parar de fumar do que os fumantes usando cigarros eletrônicos placebo e mais propensos a reduzir o consumo de cigarro do que os adesivos de nicotina e cigarros eletrônicos placebo. Mas esta foi uma conclusão pobre devido aos dados limitados até agora.

ENDS na população adolescente

A adolescência é conhecida por ser uma época da vida com um risco mais alto para o início do uso dos produtos do tabaco¹⁵. De fato, oitenta por cento dos fumantes ativos adultos começaram a fumar antes dos 18 anos de idade¹⁶. De acordo com o *Center for Disease Control* (CDC), nos dados de dezembro de 2015, estima-se que 4,7 milhões de estudantes do ensino médio e colegial usem produtos de tabaco¹⁷. Desses adolescentes, os ENDS são os produtos de tabaco mais

comumente usados com o menor risco percebido para a saúde¹⁸. O uso de ENDS nessa população de pacientes pediátricos aumentou dramaticamente: de 2011 a 2015, o uso de ENDS aumentou de 1,5% para 16% nos alunos do ensino médio e de 0,6% para 5,3% nos alunos do ensino fundamental¹⁷⁻¹⁸. Os dados de um estudo de coorte prospectivo, de 2014, no sul da Califórnia revelam que houve uma diminuição dramática no consumo de tabaco entre os adolescente nas últimas décadas. Entretanto, a prevalência combinada de uso de ENDS e cigarros tradicionais é comparável às taxas de tabagismo de adolescentes em 2001. Esses dados sugerem que o uso de ENDS nessa população pode estar ocorrendo naqueles que, de outra forma, não estariam usando produtos de tabaco¹⁹. De modo similar, uma enquete realizada em 2013 com estudantes do ensino médio demonstrou que os usuários de ENDS tinham menos fatores de risco sociais e comportamentais do que aqueles que usavam o tabaco tradicional. Isto levou a uma preocupação de que o ENDS possa estar atraindo jovens que de outra forma não estariam usando o tabaco tradicional²⁰. Em Novembro de 2015, o JAMA Pediatrics relatou que o uso dos cigarros eletrônicos estaria associado com a progressão ao tabagismo tradicional entre os adolescentes²¹.

Dutra demonstrou que o uso de cigarros eletrônicos estava associado com maior probabilidade de o jovem ir em direção ao tabagismo tradicional. Além disso, o uso de cigarros eletrônicos foi associado com taxas mais baixas de abstinência de fumar aos 30 dias, 6 meses e intervalos de um ano. Esses dados sugerem que, na população adulta jovem, o uso de cigarros eletrônicos pode realmente aumentar o risco de uso dos cigarros tradicionais, em vez de desencorajá-lo²².

Conhecendo estes dados, surge uma preocupação óbvia. Os cigarros eletrônicos servirão de porta de entrada para o uso e abuso do tabaco?

Marketing e vendas

Os ENDS atingiram uma estimativa de US \$ 2,5 bilhões em vendas a partir de 2015. As despesas com publicidade aumentaram consideravelmente de US \$ 6,4 milhões em 2011 para US \$ 115 milhões em 2014²³. A análise dos dados da Pesquisa Nacional de Tabaco de 2014 demonstra que 68,9% dos alunos do ensino fundamental e do ensino médio foram expostos a anúncios de ENDS de pelo menos uma fonte, o que equivale a mais de 18 milhões de estudantes²³

Há décadas, demonstramos que as propagandas de tabaco estavam associadas ao aumento do consumo de tabaco entre os jovens e, como resultado, fizemos campanha exitosa para proibir a propaganda de cigarros²⁷. O marketing de cigarros eletrônicos, por outro lado, é amplo e através de várias plataformas. As propagandas são preenchidas com temas de independência e glamour, desestigmatizando o tabagismo e produtos associados relacionados ao tabaco. O marketing através da televisão, rádio e *outdoors* utilizam endossos de celebridades e até mesmo foram destaque durante o *Super Bowl*. Os comerciais televisivos de cigarros eletrônicos atingem uma população estimada de 24 milhões de jovens, com um aumento dramático na exposição a anúncios de TV entre os anos de 2011 e 2013²⁸. A Internet oferece uma rota adicional para publicidade e exposição, particularmente na era das mídias sociais^{28,29}. “*Tweets*” no twitter relacionados com ENDS têm aumentado ao longo dos últimos anos, e as empresas de marketing es-

tão usando esses *tweets* para promover o uso de ENDS, incluindo frequentemente *links* diretos para vendas *on-line* ²⁴. O YouTube é um site de compartilhamento de vídeo que atinge bilhões de espectadores. A maioria dos vídeos relacionados aos cigarros eletrônicos retratam esses dispositivos como alternativas saudáveis e atuais ao fumo do tabaco tradicional ²⁴. Essas táticas têm sido proibidas nos produtos do tabaco tradicional.

O líquido contido dentro dos cartuchos dos cigarros eletrônicos está disponível em vários sabores “deliciosos”. Estes variam de sabores mais tradicionais, como mentol ou tabaco, a sabores mais “jovens”, como “*My Birthday Cake*” ou “*Tutti Fruti Gumballs*” ³⁰. Certas empresas dispensadoras ainda oferecem misturas personalizadas. A partir de janeiro de 2014, havia 466 marcas diferentes de cigarros eletrônicos com 7764 sabores particulares ³¹, sendo que este número só continua a subir. Oitenta e um por cento dos jovens citam sabores atraentes como a principal razão para o uso de cigarros eletrônicos ²⁶. Pelo contrário, a aromatização dos cigarros tradicionais foi proibida desde 2009, devido ao apelo óbvio para os jovens.

E-cannibis

Mais recentemente, o ENDS foi modificado para inalação de marijuana (maconha ou *cannabis*) ^{32,33}. A vaporização da *cannabis* pode ser realizada através de óleos concentrados de tetraidrocannabinol (THC), ceras, gemas de *cannabis* secas finamente moídas ou canabinóides sintéticos. *Vaping* de *cannabis* é menos visível: ele cria um odor menos detectável do que fumar maconha no sentido tradicional, sendo, portanto, mais discreto. O conteúdo deste vapor, obviamente, não está sob nenhuma regulação e é amplamente variável. Um levantamento anônimo de 2014 de estudantes do ensino médio de Connecticut demonstrou que 18% dos usuários do ENDS e 18,4% dos usuários convencionais de *cannabis* também usam *cannabis* vaporizada ³³.

Regulação dos ENDS

Apesar de estar no mercado dos EUA desde 2007, os ENDS só recentemente caíram sob regulamentação federal americana. Este tem sido o centro de um debate nacional e mundial.

A Academia Americana de Pediatria (AAP) emitiu uma declaração de orientação, pedindo a regulamentação local, estadual e federal sobre ENDS ⁴⁰. Isso inclui recomendações para pediatras, as quais são:

- rastreamento para uso de ENDS;
- recomendações contra o uso de ENDS como tratamento para a dependência do tabaco em crianças;
- uso de aconselhamento e outras farmacoterapias aprovadas pelo FDA para o tratamento da dependência do tabaco;
- evitar a exposição de aerossóis em segunda e em terceira mão;
- educação sobre sinais e sintomas de intoxicação aguda por nicotina.
- As recomendações de políticas públicas da AAP incluem:
 - a redução do acesso dos jovens aos ENDS, proibindo a venda destes produtos a jovens <21 anos de idade;
 - proibição de vendas na Internet;

- a proibição da aromatização destes dispositivos;
- proibir anúncios e restringir a exposição de publicidade de ENDS;
- proteger os jovens de exposições de segunda e terceira mão, exposições inadvertidas e envenenamentos;
- a tributação sobre esses dispositivos;
- advogar para esforços futuros de pesquisa.

A AAP também defende o aumento da idade mínima para a venda de produtos do tabaco, incluindo ENDS, para 21 anos, referidos como leis "Tobacco 21"⁴¹. Eles argumentam que isso é necessário já que 80% dos fumantes começaram a fumar antes dos 18 anos enquanto a adolescência é um período em que as pessoas são particularmente suscetíveis à natureza viciante da nicotina⁴². A análise dos dados de Needham, Massachusetts, demonstrou uma redução de 47% na taxa de tabagismo dos estudantes do ensino médio após a adoção das leis "Tobacco 21"⁴³. Pesquisas de opinião pública demonstraram que a maioria dos norte-americanos, tanto fumantes quanto não-fumantes, apoia esta regra proposta^{44,45}.

Da mesma forma, o Colégio Americano de Médicos (ACP) emitiu um documento de orientações sobre ENDS em 2015⁴⁶. As recomendações incluem:

- o regulamento federal deverá estar sob a tutela do (FDA);
- a proibição de aromatização dos produtos ENDS;
- a tributação dos produtos do tabaco incluindo os ENDS;
- o apoio aos efeitos da prevenção do tabagismo juvenil;
- o regulamentos de leis de ar mais limpo relacionadas com ENDS;
- o financiamento para pesquisas futuras.

Em Maio de 2016, a Comissão Europeia divulgou importantes alterações no que diz respeito às vendas de produtos do tabaco na União Europeia (UE). Especificamente ao ENDS, o teor de nicotina dentro destes dispositivos será regulado e deve ser embalado de uma forma resistente à criança e à prova de vazamento. Os avisos e os rótulos para a saúde serão obrigatórios e os dados da ENDS exigirão a monitorização e a notificação dos perigos relacionados com os dispositivos⁴⁷.

Em abril de 2014, o FDA propôs inicialmente normas para regular esses produtos em um nível nacional. Dois anos mais tarde, em maio de 2016, o FDA emitiu uma "lei definitiva" na qual todos os produtos do tabaco, incluindo ENDS, caem sob a regulação federal⁴⁸. Esses regulamentos incluem supervisão de todos os fabricantes de ENDS e *Vape Shops* que vendem líquidos, regulamentos sobre a embalagem do produto e as importações e exportações de produtos para uso *vaping*, e talvez mais importante, a proibição da venda destes produtos para crianças e adolescentes menores de 18 anos. A normativa relativa à idade mínima da venda entrou em vigor dia 8 de agosto de 2016. As regulamentações relativas à embalagem e padronização do produto entrarão em vigor em maio de 2018.

Embora a regulamentação nacional seja certamente um marco no recente debate, muitos argumentam a necessidade de maior ênfase. As regulamentações do FDA de 2016 não incluem regras sobre aromatização de ENDS nem incluem regulamentações sobre embalagens à prova de crianças. O FDA observa em sua normativa final que o órgão reconhece que existem controvérsias sobre esses temas, e planejam uma legislação escalonada ao longo dos próximos anos.

Considerações para o otorrinopediatra

Em uma pesquisa de Mueller *et al.*, verificou-se que os otorrinolaringologistas pediátricos tinham pouco conhecimento sobre a exposição pediátrica ao fumo passivo e pouca utilização de diretrizes de aconselhamento⁴⁹. O aumento do consumo dos cigarros eletrônicos só introduz mais incerteza à prática otorrinolaringológica pediátrica. De fato, uma análise transversal da Pesquisa Nacional do Tabaco entre 2011 – 2012 demonstra um risco aumentado do uso de cigarros eletrônicos por crianças que vivem com alguém que fuma, mesmo nas crianças que nunca fumaram cigarros tradicionais⁵⁰.

Além disso, várias enquetes têm documentado os jovens como enxergando os cigarros eletrônicos como uma alternativa segura ao tabaco tradicional, sem uma compreensão adequada dos riscos potenciais associados ao seu uso^{51,52}. Esta é uma oportunidade excelente para o otorrinolaringologista melhorar a assistência ao paciente e obter resultados. Aconselhar os adolescentes e suas famílias com relação a este produto representa uma oportunidade para a nossa especialidade melhorar a saúde e a segurança, bem como cumprir os nossos requisitos para documentar a qualidade e segurança dentro das nossas práticas médicas (PQRS). A regulação dos cigarros eletrônicos e a exposição resultante de vapor de segunda mão precisa estar em nossa agenda para cuidar de nossos pacientes.

Conclusões

Apesar da abundância de literatura relacionada com as implicações adversas do fumo passivo em pacientes pediátricos, o otorrinolaringologista tem espaço para aconselhar melhor os pacientes e pais contra o fumo passivo. As preocupações com cigarros eletrônicos residem no seu potencial de levar ao uso de tabaco tradicional em adolescentes, falta de controle de qualidade e possíveis efeitos desconhecidos sobre a saúde, da exposição ao vapor. A regulamentação federal dos cigarros eletrônicos é necessária para ajudar a padronizar o produto, melhorar as deficiências de pesquisa e supervisionar o uso na população pediátrica vulnerável. Ao fazê-lo, podemos maximizar o potencial que têm os cigarros eletrônicos de ajudar na interrupção do vício do tabaco, ao mesmo tempo em que se minimizam os resultados adversos.

Conflito de interesse

Os autores não têm nenhum conflito de interesse com o tema exposto.

Referências bibliográficas

1. Biyani S, Derkay CS. E cigarettes: Considerations for the Otolaryngologist. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 79 (2015)1180-1183. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.04.0322.
2. J. Czogala, M. Goniewicz, B. Fidelus, W. Zielinska-Danch, M. Travers, A. Sobczak, Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes, *Nicotine Tob. Res.* 16 (6) (2014) 655–662.
3. P. Callahan-Lyon, Electronic cigarettes: human health effects, *Tob. Control* 23 (2014) 36–40.
4. C. Pisinger, M. Dossing, A systematic review of health effects of electronic cigarettes, *Preventative Med.* 69 (2014) 248–260.
5. R.M. Pelligrino, B. Tinghino, G. Mangiaracina, Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM), *Ann. Ig.* 24 (4) (2012) 279–288.

6. D.Schraufnagel,F.Biasi,M.Drummond,D.Lam,E.Latif,M.Rosen,etal.,Electronic cigarettes. A position statement of the forum of International Respiratory Socie- ties, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 190 (2014) 611–618.
7. J. Barrington-Trimis, J. Samet, R. McConnell, Flavorings in electronic cigarettes— an unrecognized respiratory health hazard? JAMA 312 (2014) E1–E2.
8. R. Behar, B. Davis, Y. Wang, V. Bahl, S. Lin, P. Talbot, Identification of toxicants in cinna- mon-flavored electronic cigarette refill fluids, Toxicol. In Vitro 28 (2013) 198–208.
9. D. Balfour, The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens, Nicotine Tob. Res. 6 (6) (2004) 899–912.
10. K. Cahill, S. Stevens, R. Perera, T. Lancaster, Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis, Cochrane Database Syst. Rev. (5) (2013), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>, Art. No.: CD009329.
11. K. Chatham-Stephens, R. Law, E. Taylor, P. Melstrom, R. Bunnell, B. Wang, *et al.*, Notes from the field: calls to poison centers for exposures to electronic cigar- ettes—United States September 2010–February 2014, Morb. Mortal. Wkly. Rep. (MMWR) 63 (13) (2014) 292–293, Available at [http://www.cdc.gov/mmwr/ preview/mmwrhtml/mm6313a4.html](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6313a4.html).
12. S. Thornton, L. Oller, T. Sawyer, Fatal intravenous injection of electronic nicotine delivery system refilling solution, J. Med. Toxicol. 10 (2) (2014) 202–204.
13. American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatrics News. Liquid Nicotine Kills Child, 2014, December. [http://aapnews.aappublications.org/content/early/2014/12/12/ aapnews.20141212-1i](http://aapnews.aappublications.org/content/early/2014/12/12/aapnews.20141212-1i).
14. H. McRobbie, C. Bullen, J. Hartmann-Boyce, P. Hajek, Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction, Cochrane Database Syst. Rev. (12) (2014), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub2>, Art. No.: CD010216.
15. K. Monahan, L. Steinberg, E. Cauffman, Affiliation with antisocial peers, susceptibility to peer influence, and antisocial behavior during the transition to adulthood, Dev. Psychol. 45 (2009) 1520–1530.
16. U.S. Department of Health and Human Services, Preventing Tobacco Use among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon general, U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA, 2012.
17. Singh T, Arrazola RA, Corey CG, *et al.* Tobacco Use Among Middle and High School Students — United States, 2011–2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:361–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6514a1>
18. Johnston, L. D., O’Malley, P. M., Miech, R. A., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2015). Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975-2014: Overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan.
19. Barrington-Trimis JL, Urman R, Leventhal AM, *et al.* E-cigarettes, Cigarettes, and the Prevalence of Adolescent Tobacco Use. Pediatrics. 2016;138(2):e20153983 DOI: 10.1542/peds.2015-3983
20. Wills TA, Knight R, Williams R, Sargent, JD, *et al.* Risk Factors for Exclusive E-Cigarette Use and Dual E-Cigarette Use and Tobacco Use in Adolescents. Pediatrics. 2015; 135 (1) DOI: 10.1542/peds.2014-0760
21. Primack BA, Soneji S, Stoolmiller M, Fine MJ, Sargent JD. Progression to Traditional Ci- garette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. JAMA Pediatr. 2015;169(11):1018-1023. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1742.
22. Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among US ado- lescents: a cross-sectional study, JAMA Pediatr. 168 (7) (2014) 610–617.

23. Singh T, Marynak K, Arrazola RA, King B, *et al*, Vital Signs: Exposure to Electronic Cigarette Advertising Among Middle School and High School Students — United States, 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 64(52):1403-8
24. Payne JD, Orellana-Barrios M, Nugent K, *et al*. Electronic cigarettes in the media. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016 Jul; 29(3): 280–283.
25. Z. Kmietowicz, Market for e-cigarettes includes 466 brands and 7764 unique flavours, *BMJ* 348 (2014) g4016. doi: 10.1136/bmj.g4016
26. Villanti AC, Johnson AL, Ambrose BK, *et al*. Use of flavored tobacco products among U.S. youth and adults; findings from the first wave of the PATH Study (2013-2014).
27. Wellman RJ, Sugarman DB, DiFranza JR, Winickoff JP. The extent to which tobacco marketing and tobacco use in films contributes to children’s use of tobacco: a meta-analysis, *Pediatrics* 160 (2006) 1285–1296
28. Jennifer C. Duke, Youn O. Lee, Annice E. Kim, Kimberly A. Watson, Exposure to electronic cigarette television advertisements among youth and young adults, *S60. Pediatrics* 134 (1) (2014) 29–36.
29. Emery SL, Vera L, Huang J, Szczypka G, Wanna know about vaping? Patterns of message exposure, seeking and sharing information about e-cigarettes across media platforms, *Tob. Control* 23 (2014) 17–25.
30. Vaporfi, Premium E-Liquid and Pre-Filled Cartridges, 2014 Web. 26 Nov. 2014. Available at <http://www.vaporfi.com/e-liquid-cartridges/other-flavored-e-liquids>.
31. Kmietowicz Z. Market for e-cigarettes includes 466 brands and 7764 unique flavours, *BMJ* 348 (2014) g4016.
32. Giroud C, De Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N, Favrat B. E-Cigarettes: A Review of New Trends in Cannabis Use. Tchounwou PB, ed. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015;12(8):9988-10008. doi:10.3390/ijerph120809988.
33. Morean ME, Kong G, Krishnan-Sarin S, *et al*. High School Students’ Use of Electronic Cigarettes to Vaporize Cannabis. *Pediatrics*. 2015; 136 (4), 611-616. doi: 10.1542/peds.2015-1727
34. Kamboj A, Spiller HA, Casavant MJ, *et al*. Pediatric Exposure to E-Cigarettes, Nicotine, and Tobacco Products in the United States. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20160041
35. American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatrics News. Liquid Nicotine Kills Child, 2014, December Available at <http://aapnews.aappublications.org/content/early/2014/12/12/aapnews>. 20141212-1i.
36. Harrison R, Hicklin D. Electronic cigarette explosions involving the oral cavity. *J Am Dent Assoc*. 2016. doi: 10.1016/j.adaj.2016.03.018
37. Walsh K, Sheikh Z, Khwaja N. Rare case of accidental fire and burns caused by e-cigarette batteries. *BMJ Case Rep*. 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-212868.
38. Thornton, S.L., Oller, L. & Sawyer, T. J. Fatal Intravenous Injection of Electronic Nicotine Delivery System Refilling Solution. *Med. Toxicol.* (2014) 10: 202. doi:10.1007/s13181-014-0380-9
39. Chen BC, Bright SB, Trivedi AR, Valento M. Death following intentional ingestion of e-liquid. *Clinical Toxicology*. 2015 Nov;53(9):914-6. doi: 10.3109/15563650.2015.1090579.
40. Electronic Nicotine Delivery Systems, SECTION ON TOBACCO CONTROL, *Pediatrics* Nov 2015, 136 (5) 1018-1026; DOI: 10.1542/peds.2015-3222
41. Institute of Medicine. Public health implications of raising the minimum age of legal access to tobacco products. Washington, DC: National Academies Press, 2015.
42. U.S. Department of Health and Human Services, Preventing Tobacco Use among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon general, U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA, 2012.

43. Kessel Schneider S, Buka SL, Dash K, Winickoff JP, O'Donnell L. Community reductions in youth smoking after raising the minimum tobacco sales age to 21. *Tob Control* 2015 June 12
44. Winickoff JP, McMillen R, Tanski S, Wilson K, Gottlieb M, Crane R. Public support for raising the age of sale for tobacco to 21 in the United States. *Tob Control* 2015
45. King BA, Jama AO, Marynak KL, Promoff GR. Attitudes toward raising the minimum age of sale for tobacco among U.S. adults. *Am J Prev Med* 2015;49:583-588
46. Crowley RA, for the Health Public Policy Committee of the American College of Physicians. Electronic Nicotine Delivery Systems: Executive Summary of a Policy Position Paper From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015;162:583-584. doi:10.7326/M14-248
47. "European Commission Public Health." Product Regulation. European Commission Public Health, n.d. Web. 07 Aug. 2016.
48. Food and Drug Administration, HHS. Deeming Tobacco Products To Be Subject to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as Amended by the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act; Restrictions on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products. Final rule. *Fed Regist.* 2016; 10;81(90):28973-9106.
49. Mueller D, Collins B. Pediatric otolaryngologists' actions regarding secondhand smoke exposure: pilot data suggest an opportunity to enhance tobacco intervention, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 139 (3) (2008) 348-352.
50. Cardenas V, Breen P, Compadre C. The smoking habits of the family influence the uptake of e-cigarettes in US children, *Ann. Epidemiol.* 25 (1) (2015) 60-62.
51. Amrose B, Rostron B, Johnson S, Portney D. Perceptions of the relative harm of cigarettes and e-cigarettes among US youth, *Am. J. Prev. Med.* 47 (2) (2014) S53- S60,
52. Kong G, Morean M, Cavallo D, Camenga D, Krishnan-Sarin S. Reasons for electronic cigarette experimentation and discontinuation among adolescents and young adults, *Nicotine Tob. Res.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu257>.