

TED 005/16 PROJETO DIREB 003 FIO 17– Subprojeto 2

**“AÇÕES PARA APOIO À GOVERNANÇA REGULATÓRIA DE PRODUTOS
SUJEITOS À VIGILÂNCIA SANITÁRIA”**

**“Segundo relatório técnico: Análise de evidências apresentadas na
Primeira e Segunda Audiências Públicas sobre Dispositivos Eletrônicos
para Fumar (DEFs)”**

09 de Junho de 2020

O conteúdo deste relatório não representa a posição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz Brasília).

Trata-se de **versão final** revisada pelos elaboradores e pelo Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde após atendimento de revisões entregues pela equipe da Anvisa em 12 de maio de 2020.

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. Tecnologia

- Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF): cigarro eletrônico, tabaco aquecido e outros.

1.2. Caracterização das tecnologias

O termo “Dispositivos Eletrônicos para Fumar” (DEF) é utilizado para discriminar diversos dispositivos diferentes, incluindo o cigarro eletrônico, o tabaco aquecido, os vaporizadores, os produtos híbridos, entre outros. São aparelhos fumígenos que possuem distintas formas - por exemplo, o formato de cigarros regulares, canetas e *pen drives*, mecanismos que geralmente, funcionam com uma bateria. Podem conter aditivos com sabores e ou nicotina.

1.3. Contexto

A comercialização, importação e propaganda de dispositivos eletrônicos para fumar é proibida no Brasil desde 2009, pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 46/2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). À época, a proibição foi embasada no princípio da precaução, devido à inexistência de dados científicos quanto aos danos à saúde individual e coletiva que os DEF poderiam ocasionar.

Com o objetivo de atualizar e aumentar a compreensão sobre os DEF, desde 2016 a ANVISA realiza investigação sobre tais dispositivos, incluindo o tema na Agenda Regulatória em 2017. Em 2018 a ANVISA realizou um Painel para discutir o tema e em 2019 conduziu duas audiências públicas, como parte de seu modelo regulatório, a fim de coletar subsídios científicos atualizados sobre os DEF e seus potenciais riscos e benefícios para a saúde dos brasileiros.

Este relatório versa sobre a análise das evidências apresentadas por ocasião da Primeira e Segunda Audiências Públicas sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar, realizadas nas cidades de Brasília, em 08 de agosto de 2019, e do Rio de Janeiro, em 27 de agosto de 2019, como parte da Análise de Impacto Regulatório (AIR) promovida pela ANVISA.

1.4. Perguntas

As evidências foram analisadas à luz de treze perguntas condutoras da discussão, elaboradas pela ANVISA, as quais nortearam a discussão das Audiências Públicas:

1. Quais os tipos de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) que existem atualmente no mercado? Como funcionam? Quais suas composições e emissões?
2. Esses produtos são menos danosos do que os produtos fumígenos convencionais?
3. Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?
4. Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?
5. Tais dispositivos são atrativos para crianças e adolescentes? Podem provocar iniciação ao tabagismo?
6. Esses produtos possuem aditivos proibidos pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 14/2012? Principalmente aditivos que conferem aromas e sabores aos produtos?
7. Esses produtos causam dependência?
8. Esses produtos constituem porta de entrada para outras drogas? Outras drogas podem ser usadas nesses dispositivos?
9. Como o registro desses produtos impactaria a Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil?
10. Como está estabelecido o cenário internacional com relação a esses produtos? Há registros de uso indiscriminado?
11. Quais são os dados de prevalência e incidência do tabagismo em países nos quais tais produtos são permitidos?
12. O uso de DEF tem como objetivo a redução do consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?
13. Qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?

1.5. Análise das evidências

As evidências recebidas pela ANVISA – artigos, informes, relatórios – foram encaminhadas à Fiocruz em 25 de setembro de 2019, com a solicitação de avaliar se respondiam às 13 Perguntas elaboradas pela Anvisa e analisar a qualidade metodológica das evidências apresentadas. Um panorama geral desse trabalho, considerando todos os documentos recebidos, foi entregue no primeiro relatório.

Foi realizada leitura crítica de cada uma das evidências disponibilizadas; extração de dados por instrumento previamente elaborado contendo dados de identificação do estudo (tipo de publicação, ano de publicação, meio de publicação e título), de delineamento metodológico (tipo de estudo e principais limitações) e se respondiam às Perguntas de interesse da ANVISA. Todas as evidências que respondiam a pelo menos uma das Perguntas, tiveram sua análise de qualidade realizada com instrumento próprio do modelo de Saúde Baseada em Evidências do *Joanna Briggs Institute*.

Neste relatório, houve um recorte para artigos científicos para atender critério de adequação entre a Pergunta e o tipo de estudo realizado em cada artigo. O relato dos resultados foi apresentado para cada um dos artigos científicos que eram adequados e respondiam às Perguntas definidas pela Agência. Os resultados foram correlacionados à qualidade metodológica de cada artigo apresentado.

1.1. Resumo dos resultados da audiência 1

Todos os estudos que apresentaram o mecanismo de funcionamento dos cigarros eletrônicos (pergunta 1) apontaram que esses dispositivos continham e-líquido que pode entregar nicotina (além de outros aditivos, especialmente aromatizantes). Cinco estudos reportaram o cigarro eletrônico¹⁻⁵, quatro analisaram tabaco aquecido⁶⁻⁹.

Para a pergunta 2, três estudos reportaram o cigarro eletrônico¹⁰⁻¹², enquanto três analisaram tabaco aquecido^{3,13,14}. Para usuários que já são tabagistas, dois estudos sobre tabaco aquecido^{13,14}, de qualidade moderada, apresentaram uma redução de CO₂ ou biomarcadores e menor exposição à componentes nocivos do que os fumígenos combustíveis. Para os cigarros eletrônicos, dois estudos (um de qualidade moderada e outro de qualidade alta) citaram que são menos danosos que os cigarros combustíveis^{10,11}. Por outro lado, um estudo de

qualidade moderada apontou que a substituição de cigarros combustíveis por cigarros eletrônicos não foi associada a nenhum benefício em termos de redução do infarto do miocárdio¹². O uso de cigarros eletrônicos por crianças, adolescentes e adultos, de maneira proposital ou acidental, pode causar efeitos adversos leves (como irritação na boca/garganta, vômitos e cefaleia)^{10,15,16} ou severos (como depressão, pneumonia, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica)^{10,11,17} e obito¹⁰ (Pergunta 3).

O uso de cigarros eletrônicos como ferramenta de apoio para a cessação do tabagismo (Pergunta 4) foi reportado como favorável em três estudos, sendo um de qualidade alta¹⁶ e dois de qualidade moderada^{18 10}.

Quanto ao uso dos cigarros eletrônicos por adolescentes (Pergunta 5), foi encontrado que jovens usuários de cigarro eletrônico possuem 3,5 mais chances de iniciação ao tabagismo¹⁹ na vida adulta. Dos manuscritos que apontaram essa associação, um foi avaliado com qualidade alta¹⁹ e três de qualidade moderada²⁰⁻²². Os estudos provenientes das audiências não demonstraram como garantir que esses dispositivos sejam usados apenas pelo público pretendido, como os tabagistas que desejam cessar o uso de fumígenos combustíveis.

Para a pergunta 6, um estudo de qualidade moderada, citou o processo regulatório em 2014 nos EUA, que restringe a venda de cigarros eletrônicos a menores de idade, e no Reino Unido, que tem regulações sobre os níveis de nicotina permitidos em cigarros eletrônicos²³.

Em relação ao uso do cigarro eletrônico como porta de entrada para outras drogas (Pergunta 8), um estudo²⁴, de qualidade moderada, concluiu que ser usuário de cigarro eletrônico está associado a um risco aumentado de uso subsequente de maconha.

Quanto às perguntas 7, 9 e 10, dentre os artigos científicos apresentados na Audiência 1, não foram encontrados estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade para responder a essas perguntas.

Quanto à prevalência de tabagismo, foram apresentados seis artigos científicos que respondiam à pergunta 11. Os estudos conduzidos com adolescentes californianos americanos mostram que a prevalência ajustada do uso combinado de qualquer produto em 2014 foi de 13,7% (3,8% usuários duplos de cigarros e cigarros eletrônicos, 3,9% usuários de cigarros e 6,0% usuários de cigarros

eletrônicos), que foi semelhante à prevalência de 14,7% de uso de cigarro em 2001²²; 5,1% dos adolescentes americanos e canadenses, entre 2013-2015, relataram sempre usar cigarros eletrônicos²⁴, ambos estudos são de qualidade moderada. Na Polônia, no que se refere à prevalência de experimentação entre adolescentes entre 2013 e 2014, 62,1% dos jovens já experimentaram cigarros eletrônicos²⁵. No Havaí, a prevalência de uso de cigarros eletrônicos foi de 17%²⁶, ambos estudos são de alta qualidade.

De acordo com os manuscritos apresentados na primeira audiência pública, os cigarros eletrônicos possuem diferentes concentrações de nicotina. No que concerne à pergunta 12, cinco estudos reportaram resultados sobre níveis de nicotina, sendo quatro para cigarros eletrônicos e um para tabaco aquecido. Para o cigarro eletrônico com nicotina, foi apontado que esses dispositivos podem variar a concentração de nicotina, por marca, entre 0,5 – 15,5 mg por 300 tragadas, o que dificulta precisar o consumo de nicotina¹, e não se observar redução do consumo de nicotina em comparação aos fumígenos combustíveis²⁷. A alteração na forma de administração da nicotina foi reportada por quatro estudos, sendo um de alta qualidade¹ e três de qualidade moderada^{6,10,27}. Para o tabaco aquecido, um estudo de qualidade moderada¹⁴ mostrou que há uma diminuição na concentração de nicotina quando comparado com o cigarro combustível¹⁴.

Um estudo¹⁸ de qualidade moderada apontou que os cigarros eletrônicos se destinam aos tabagistas que desejam cessar o uso de fumígenos combustíveis (pergunta 13), mas não especifica como garantir o uso somente para esse público alvo.

No que se refere aos riscos e benefícios avaliados, quatro estudos^{10,18,20,23} sobre cigarros eletrônicos reportaram que esses dispositivos podem beneficiar os usuários quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias; dois demonstraram que os tabaco aquecido também podem ser vantajosos quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias^{13,14}, e os demais estudos (4) citam malefícios^{3,7-9}. Quanto aos malefícios, vinte e dois estudos^{1,2,21,23,24,26-32,4,33,6,10,12,16-18,20} demonstraram que os cigarros eletrônicos prejudicam os indivíduos participantes do estudo e/ou que possuam efeito nocivo quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias. Os quadros 12 ao 17 ilustram

essa análise. Destaca-se que nem todos os estudos apontam associação entre exposição e agravos à saúde e este relatório extraiu trechos dos próprios manuscritos que apresentavam os possíveis benefícios ou malefícios.

1.2. Resumo das conclusões da Audiência 1

Considerando a totalidade das evidências recebidas na Audiência 1, e a análise da qualidade metodológica, um ensaio clínico randomizado (ECR) foi avaliado como de baixa qualidade¹⁵ metodológica considerando o pressuposto que os cigarros eletrônicos introduzem uma resposta fisiológica após a inalação e um aumento na resistência (dificulta) do fluxo pulmonar¹⁵.

Dos dezoito artigos de qualidade moderada, três citaram tabaco aquecido, quatorze se referiam ao cigarro eletrônico e um não citou nenhum dispositivo eletrônico. Foram identificados dois ECR, onde o primeiro reporta que mudar para o uso de tabaco aquecido por 5 dias resultou em reduções de exposição do sujeito a *harmful and potentially harmful constituents* (HPHCs), por outro lado houve um aumento no consumo diário de cápsulas e na inalação¹⁴; o segundo ensaio clínico encontrou 19 efeitos adversos em ambos os grupos de tabaco aquecido e cigarro combustível e, em ambos os grupos, os níveis de nicotina foram similares¹³. Outro estudo qualitativo mostrou que o tabaco aquecido reduz a liberação de citocinas em comparação com cigarros combustíveis e que as emissões do tabaco aquecido danificaram as células epiteliais brônquicas, sendo seu efeito citotóxico maior em comparação aos cigarros eletrônicos, mas menor em comparação aos cigarros combustíveis⁷. Para o cigarro eletrônico, 14 artigos possuíam qualidade moderada. Foram apresentados cinco ensaios clínicos de qualidade moderada. O primeiro cita que o cigarro eletrônico auxilia na cessação do tabagismo quando comparado com a terapia de reposição de nicotina (RR 1.83; IC 95% 1.30 to 2.58; P<0.001) e destaca os efeitos adversos graves em ambos os grupos, dentre eles, o óbito¹⁰. O segundo avaliou riscos à saúde do uso de cigarros eletrônicos para terceiros expostos e conclui que em diferentes contextos ocorrem efeitos adversos no ambiente e também sistêmico¹⁷. O terceiro estudo mostrou que aqueles com aromas dos *e-liquids* têm efeitos prejudiciais sobre a viabilidade e função das células endoteliais, aumento da atividade e geração de *Reactive Oxygen Species* (ROS), elevação das

concentrações plasmáticas de nicotina comparáveis aos níveis alcançados pelos cigarros convencionais, aumento na produção de citocinas presentes no soro e na *Human-induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells* (iPSC-ECs)²⁷. O quarto estudo encontrou que para o produto do tabaco a nicotina variou $9,3 \pm 4,0$ mg/24horas na linha basal, para $5,0 \pm 3,0$ mg/24horas no quinto de estudo, quando comparado com cigarro combustível que na linha basal foi de $10,6 \pm 5,2$ mg/24horas para $10,5 \pm 4,8$ mg/24horas de nicotina ¹⁴. O quinto ensaio clínico mostrou a análise de biomarcadores de equivalentes de nicotina (Neq) que linha basal para produtos de tabaco apresentou 9,20 mg/g creatinina (8,36;10,1) e após 6 meses 8,92 mg/g creatinina (8,22;9,67); para os cigarros combustíveis a linha basal foi de 10,1 mg/g creatinina e após 6 meses 8,86 mg/g creatinina (8,34;9,42). Para o biomarcador, monóxido de carbono exalado (CO exalado), o produto do tabaco partiu da linha de base de 21,9 ppm (20,4;23,5) para 16,7 ppm (12,4;21,1) após 6 meses; já os cigarros combustíveis apresentaram na linha basal 23,6 ppm (22,3;25,0) e após 6 meses 24,1 ppm (20,7;27,5). O estudo conclui que análise da exposição dos biomarcadores foram reduzidos no grupo de produtos do tabaco em comparação com cigarros combustíveis, no entanto nenhuma diferença estatística foi observada. Foram apresentadas sete coortes com qualidade moderada para os cigarros eletrônicos, duas tratavam do assunto nicotina: um estudo citou que mesmo diminuindo a concentração de nicotina, o nível de cotinina (metabólito da nicotina) na saliva permanecia constante; outro estudo citou que o cigarro eletrônico auxiliava a cessação do tabagismo e diminuía os níveis de nicotina¹⁸. Outros três estudos ratificaram que o uso do cigarro eletrônico por jovens e adolescentes conduz à posterior migração para o cigarro combustível e/ou maconha (1 em cada 4 adolescentes que já usavam cigarros eletrônicos consumiram maconha)^{21,24,31}. Finalmente dois estudos sugerem o uso de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis (uso dual) como provável fator de risco para infarto agudo do miocárdio, riscos de curto prazo (tosse, falta de ar e tontura) e de longo prazo (doença pulmonar obstrutiva crônica e vício em nicotina) ^{12,20}. Evidências de dois estudos qualitativos apresentaram qualidade moderada, onde a prevalência do uso de cigarros eletrônicos foi de 20,3% em adultos em 27 países membros da União Europeia (UE)³⁰; outro estudo ratifica a presença de metais pesados nos cigarros

eletrônicos². O último estudo de qualidade moderada foi uma revisão narrativa que discorre sobre toxicidade, cessação do tabagismo, publicidade agressiva, entre outros e conclui que os cigarros eletrônicos não são meramente "vapor de água inofensivo", como costuma ser reivindicado²³. Por fim, um estudo de qualidade moderada não trata de nenhum DEF, descreve a decomposição térmica de propilenoglicol neutro e triacetina e conclui que entre os dois compostos para serem usados como aditivos alimentares que o propilenoglicol é mais estável a pirólise que a triacetina que se decompõe em compostos químicos altamente reativos.

Para os estudos de alta qualidade, no total 12 foram avaliados: três sobre tabaco aquecido, oito sobre cigarro eletrônico e um sobre cigarro combustível.

Em relação ao tabaco aquecido, os dois estudos qualitativos de alta qualidade foram analisados; um estudo conclui que alegações de exposição reduzida provavelmente serão percebidas como reivindicações de risco reduzido⁸. Outro estudo, na mesma linha, conclui que nos testes dos modelos Accord e o IQOS, da Philip Morris, não houve uma redução na exposição à substâncias tóxicas, sendo questionável a alegação de exposição reduzida³. O último estudo de alta qualidade conclui que a produção de TSNA foi maior no tabaco aquecido do que nos cigarros eletrônicos, mas menor que nos cigarros combustíveis⁹.

No que se refere ao cigarro eletrônico, foram consideradas de alta qualidade duas revisões sistemáticas, a primeira cita que o cigarro eletrônico é um forte fator de risco para a iniciação do tabagismo entre adolescentes e adultos jovens [Razão de chances de 3,50 (IC 95%, 2,38-5,16) para usuários de cigarro eletrônico sempre *versus* nunca]³⁴, a outra revisão conclui que os cigarros eletrônicos parecem ajudar os fumantes a parar de fumar ou reduzir o consumo de cigarros convencionais, por seis meses, quando comparados com placebo (RR 2,29, IC 95% 1,05 a 4,96) e quando comparado com adesivos de nicotina (RR 1,26, IC 95%: 0,68 a 2,34, não significativo)¹⁶. Para ensaios clínicos, foram identificados dois estudos de alta qualidade: o primeiro conclui que há um aumento agudo da rigidez arterial, após a exposição à cigarro eletrônico com nicotina e obstrução das vias aéreas²⁹. O segundo ensaio clínico conclui que os níveis séricos de cotinina dos usuários de cigarros eletrônicos eram semelhantes

aos gerados pelos cigarros combustíveis de tabaco para fumantes passivos e ativos¹¹. Em relação aos estudos transversais de alta qualidade, o primeiro cita a alta prevalência de usuários de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias nos EUA (28,1%) em 2018, 10,3% no Canadá e 3,3% na Inglaterra ³⁵, sendo considerada alta em relação ao ano anterior; o segundo estudo transversal conclui que entre 2013 e 2014, 62,1% de jovens experimentaram cigarros eletrônicos na Polônia³³; o terceiro estudo conduzido no Havaí destaca que 29% dos adolescentes já usaram cigarros eletrônicos. O último estudo de alta qualidade é uma investigação qualitativa que trata do tamanho das partículas no cigarro eletrônico e conclui que, quanto maior a proporção de glicerol (Gly) e aos sabores, maior o tamanho das partículas⁴.

Destaca-se que um estudo de revisão narrativa³⁶ foi apresentado e trata de cigarros convencionais, o qual não está no escopo deste relatório.

1.3. Resumo dos resultados da Audiência 2

Todos os estudos que apresentaram o mecanismo de funcionamento dos cigarros eletrônicos^{2,37,46,47,38-45} (Pergunta 1) apontaram que esses dispositivos contêm e-líquido que pode entregar nicotina (além de outros aditivos, especialmente aromatizantes)^{47,48} (Pergunta 6), sendo, portanto, passíveis de causar dependência^{38,49-51} (Pergunta 7). Quanto à dependência à nicotina, um³⁸ manuscrito de qualidade baixa e três¹⁴⁻¹⁶ de qualidade moderada apresentaram essa associação.

Quanto ao dano à saúde associado aos cigarros eletrônicos (Pergunta 2), para aqueles que já são tabagistas, um estudo³⁸ de baixa qualidade não apresentou diferenças significativas nos biomarcadores sanguíneos ou no metabolismo lipídico entre o uso de cigarro eletrônico e cigarro combustível, no entanto, relatam que a frequência de eventos adversos diminuiu com o uso de cigarros eletrônicos, sendo reportados eventos adversos considerados leves, como cefaleia (28,7%), nasofaringite (28,7%), dor de garganta (19,6%) e tosse (16,7%). Dois estudos^{39,40} de qualidade moderada apontaram que os cigarros eletrônicos são menos danosos que os fumígenos combustíveis, pois ambos apresentaram que a concentração de nicotina plasmática dos usuários de

cigarros eletrônicos é menor do que em usuários de cigarros combustíveis: em um estudo, foi observada a redução de três vezes nos níveis médios da concentração máxima de nicotina sérica nos períodos de uso *ad libitum* (à vontade) (14,9 ng/ml para o fumo de cigarros combustíveis e 5,9 ng/ml para o uso de cigarro eletrônico modular fechado *Vype vPro ePen*)³⁹, em outro estudo, os níveis de nitrosaminas específicas do tabaco, como 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) e N-Nitrosornicotina (NNN), foram reduzidos em 19 a 22% e 30 a 37%, respectivamente, no grupo de uso dual, e 66% e 98%, respectivamente, no grupo de cessação⁴⁰. Em estudo de baixa qualidade que parte do pressuposto que os riscos à saúde provocado pelos cigarros eletrônicos são menores, é apontado um total acumulado de 26,1 milhões mortes prematuras e 248,6 milhões de anos de vida perdidos que seriam evitados em um cenário de 10 anos nos Estados Unidos; além de um acréscimo de 0,5 anos ganhos na expectativa de vida⁵². Por outro lado, uma revisão sistemática de qualidade moderada⁴⁸ e uma avaliação econômica⁵³ de qualidade alta apontaram que os cigarros eletrônicos não são menos danosos que os fumígenos combustíveis.

A Pergunta 3 foi respondida por um³⁸ estudo de baixa qualidade, seis^{37,40,48,50,51,54} de moderada qualidade e três⁵⁵⁻⁵⁷ de alta qualidade. Destaca-se que foi reportado o uso desses dispositivos por crianças^{48,57}, adolescentes^{48,50,51} e adultos^{48,55}, causando intoxicação de maneira proposital (indutora de suicídio) ou acidental^{48,56,57}, leves (como alteração de estado mental⁴⁸ e libido³⁷, irritação na boca/garganta^{38,48}, vômitos^{48,56,57} e cefaleia^{38,56}) e severas (como taquicardia/arritmia^{48,56,57}, insuficiência respiratória⁵⁶, convulsão^{56,57} e coma⁵⁷). Destaca-se que houve casos de óbitos associados ao cigarro eletrônico^{48,57}.

O uso de cigarros eletrônicos como ferramenta de apoio para a cessação do tabagismo (Pergunta 4) foi reportado como favorável em quatro estudos, sendo um ensaio clínico³⁸ de qualidade baixa que incluiu 412 indivíduos e teve duração de 12 semanas, e três coortes^{39,49,54} de qualidade moderada, que juntas acompanharam uma população de 31.497 adultos por até dois anos^{49,54}. Contudo, outras duas coortes de qualidade moderada^{50,51}, analisando 3.282 adolescentes no período de um ano não observou relação entre uso de cigarro eletrônico e cessação do tabagismo.

Quanto ao uso dos cigarros eletrônicos por crianças e adolescentes (Pergunta 5), foi reportado um aumento da probabilidade de iniciação ao tabagismo de até duas vezes (razão de chance 2,17, IC95%, 1,95 - 2,42)⁵⁰ em estudo de qualidade moderada, e de oito vezes (razão de chances ajustada de 8,3; IC 95%, 1,2 - 58,6) em estudo de alta qualidade⁵⁵. Dos manuscritos que apontaram que os cigarros eletrônicos são utilizados por adolescentes, ou atrativos para esse grupo populacional, quatro^{48,50,51,58} eram de qualidade moderada e dois ^{41,55} de alta qualidade.

Em relação ao uso do cigarro eletrônico como porta de entrada para outras drogas (Pergunta 8), apenas um estudo⁴⁸, de qualidade moderada, apresentou evidência, sendo esta de que o etanol pode ser utilizado como solvente.

Não foram encontrados na Segunda Audiência, estudos que atendessem ao critério de elegibilidade para responder à Pergunta 9.

O cenário internacional, ou o uso indiscriminado de cigarros eletrônicos, (Pergunta 10) foi apresentado por seis estudos transversais⁵⁹⁻⁶⁴. Dentre os estudos que exploram o cenário internacional, três são de alta qualidade^{60,61,63}: um estudo realizado na cidade de Attica, Grécia, aponta que o uso de cigarros eletrônicos é reportado por 54,1% dos tabagistas, 24,1% das pessoas que deixaram de fumar e 6,5% das pessoas que nunca fumaram cigarros combustíveis⁶⁰; na Itália, a prevalência do uso de cigarros eletrônicos é 1,1%, sendo que 62% destes fazem uso dual (cigarro eletrônico e cigarro combustível)⁶¹; nos Estados Unidos, estima-se que 8,5% dos adultos já usaram cigarros eletrônicos em algum momento e 2,4% fazem uso atualmente⁶³. Um estudo de qualidade moderada aponta que, na França, 32,8% das pessoas de 18 a 75 anos relatam ter experimentado o cigarro eletrônico, 3,8% fazem uso eventual e 2,7% uso diário⁶². O uso indiscriminado é evidenciado em dois estudos: um estudo de qualidade alta que aponta que, entre adolescentes franceses, a experimentação de cigarro eletrônico foi de 54%⁶⁴; e nos Estados Unidos, em estudo de qualidade moderada apresenta que 64% dos usuários experientes de cigarro eletrônico fazem uso do dispositivo em locais proibidos⁵⁹.

Quanto à prevalência de tabagismo (fumígenos convencionais), foram apresentados seis artigos científicos que respondiam à Pergunta 11, sendo

cinco^{60,61,63-65} de alta qualidade e um de qualidade moderada⁶⁶. Em Attica, Grécia, 32,6% da população adulta é tabagista⁶⁰; na Itália, essa prevalência é de 12,75%⁶¹; e nos Estados Unidos, de 14%⁶³. No Reino Unido, em 2009, a prevalência do tabagismo era de 21,5% (IC21,0 - 22,1) embora esse dado não tenha sido obtido nesse inquerito⁶⁵. Entre adolescentes na França, a experimentação do cigarro convencional foi de 55%⁶⁴. Quanto ao manuscrito de qualidade moderada, o tabagismo é reportado em 12,3% da população adulta da Suécia⁶⁶.

De acordo com os manuscritos apresentados, os cigarros eletrônicos possuem diferentes concentrações de nicotina, podendo inclusive não ter nicotina em sua formulação. Considerando as formulações com nicotina, dois estudos (um de baixa³⁸ e um de moderada³⁹ qualidade), apontaram que esses dispositivos não reduzem o consumo de nicotina em comparação aos fumígenos combustíveis, portanto, seria uma alteração na forma de administração da nicotina (Pergunta 12).

Um estudo de qualidade moderada⁵⁸ e um de alta qualidade⁴¹ apontaram que os cigarros eletrônicos tem como público alvo os adolescentes e jovens, especialmente pelas propagandas, *design* e sabores (Pergunta 13). Os estudos provenientes da Segunda Audiência não apontam maneiras de garantir que esses dispositivos sejam usados pelo público pretendido – se considerado o público alvo: tabagistas que desejem cessar o uso de fumígenos combustíveis.

No que se refere aos riscos e benefícios avaliados, segundo reportado pelos autores, , dezenove^{37,38,54,61,62,65,67-70,39,40,42,45,46,49,52,53} estudos apontaram que os cigarros eletrônicos resultam no auxílio dos indivíduos participantes do estudo e/ou que sejam vantajosos quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias (Benefício: Sim, ou provavelmente sim). Quanto aos malefícios, 25^{2,37,51,53,55-57,61,62,64,66,70,38,71-75,39,41,43,46-48,50} estudos apontaram que os cigarros eletrônicos prejudicam os indivíduos participantes do estudo e/ou que possuam efeito nocivo quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias (Malefício: Sim, ou provavelmente sim). Os Quadros 14 até 22 ilustram esta análise. Destaca-se que nem todos os estudos apontaram a associação entre exposição e agravo à saúde, e que este relatório extraiu trechos dos próprios manuscritos que apresentavam os possíveis benefícios ou malefícios.

1.4. Resumo das conclusões da Audiência 2

Considerando a totalidade das evidências recebidas na Audiência 2, e a análise da qualidade metodológica, quatro artigos científicos foram avaliados como de baixa qualidade metodológica. Destaca-se que nenhuma das evidências analisava o tabaco aquecido.

Três estudos se referiam ao cigarro eletrônico. Um ensaio clínico³⁸ apontou que esses produtos podem apoiar a cessação do tabagismo; uma avaliação econômica⁵² que, a partir do pressuposto que os cigarros eletrônicos seriam menos danosos que os fumígenos combustíveis, concluem que eles podem possuir um impacto positivo na saúde pública, aumentando a expectativa de vida em 0,5 ano; um estudo laboratorial⁴⁵ que aponta em um organoide que os cigarros eletrônicos causam um menor dano tecidual do que os fumígenos combustíveis;

Uma revisão narrativa⁴⁷ propõe um modelo avaliativo para avaliar o perfil de risco de novos produtos de tabaco, em especial os cigarros eletrônicos.

Quanto às evidências consideradas de qualidade metodológica moderada, foram apresentados 18 estudos: i) uma revisão sistemática⁴⁸, que apresenta 26 relatos de casos que descrevem um total de 31 pacientes que sofreram intoxicação por e-líquido (seis exposições acidentais, em menores de seis anos), destes, 11 foram à óbito; ii) um ensaio clínico³⁷ que analisa o efeito dos cigarros eletrônicos com e sem nicotina, e demonstra, entre outros efeitos, que os cigarros eletrônicos com nicotina provocam um aumento na capacidade psicológica/cognitiva de permanecer atento, medida pela sensibilidade da "tarefa de processamento rápido de informações visuais" (média de 1,62 e desvio padrão de 0,20, em comparação com média de 1,55 e desvio padrão de 0,20 para o grupo placebo), com interação causada por sexo (maior efeito entre pessoas do sexo feminino);iii) um ensaio clínico multicêntrico³⁹ que apresenta no mesmo manuscrito o resultado de cada centro, com diferentes grupos totalizando 42 participantes, e demonstra heterogeneidade das entregas de nicotina do cigarro eletrônico entre diferentes grupos de usuários; iv) um ensaio clínico de curta duração (cinco dias) e muito controlado (inclusive limitando o uso do fumígeno convencional), que aponta que o uso de cigarros eletrônicos,

mesmo que em uso dual, reduz a proporção de biomarcadores maléficos, ou potencialmente maléficos, como o 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) (19% de redução) e N-Nitrosornicotina (NNN) (22% de redução); v) uma coorte⁴⁹ que coletou dados com um ano de intervalo, apresentou que um em cada quatro usuários exclusivos de cigarro eletrônico no momento de pesquisa 1 relatou o consumo atual de cigarro no momento de pesquisa 2 (28% dos quais eram ex-usuários de cigarro e 24% nunca foram tabagistas de cigarro combustível); vi) uma coorte⁷² que acompanhou os casos por dois anos reportou que os participantes que experimentaram cigarros eletrônicos na linha de base tiveram maior probabilidade de relatar o uso de cigarros combustíveis nos seis meses anteriores (20,45 vs. 3,25%, respectivamente; Razão de chances ajustada de 7,22, IC 95% 2,26-22,51) e no mês anterior (9,09 vs. 1,13%, respectivamente; Razão de chances ajustada de 15,94, IC 95% 2,93-86,80) ao seguimento; vii) uma coorte⁵⁴ que acompanhou os participantes por dois anos, e reportou que o uso de cigarros eletrônicos entre os tabagistas que desejavam parar de fumar aumentou a probabilidade de abstinência persistente de cigarro combustível (Diferença de Risco de 6%); viii) duas coortes que estudaram o uso de cigarro eletrônico entre adolescentes franceses, com seis meses⁵¹ e doze meses⁵⁰ de acompanhamento, reportaram um aumento da chance de iniciação ao tabagismo (Razão de Chances de 2,17, IC95%, 1,95 - 2,42)⁵⁰ e maior chance de uso de outros fumígenos combustíveis como charutos [Razão de chances de 4,85 (IC95%, 3,38-6,96)] e “cachimbo de água” [Razão de chances de 3,25 (IC95%, 2,29-4,62)]⁵¹, comparando os adolescentes que usavam cigarros eletrônicos na linha de base, com os que não usavam; ix) um estudo transversal⁵⁹ que investigou o hábito de usar cigarros eletrônicos de maneira furtiva em lugares onde seu uso é proibido e identificou que dois terços (64,3%, n = 297/462) dos usuários de cigarros eletrônicos reportaram essa prática; x) um estudo transversal⁷³ que estimou os coeficientes de prevalência de cigarros eletrônicos e narguilés em 0,43% (IC95%: 0,26–0,59) e 1,65% (IC95%: 1,29–2,01) na população brasileira; xi) um estudo transversal⁶⁸ que apontou que os usuários de cigarros eletrônicos (grupo 1) e de vareniclina (grupo 2) tiveram chances significativamente maiores de relatar abstinência, em relação àqueles que não relataram o uso desses auxílios à cessação – respectivamente, uma

razão de chances de 1,95 (IC 95% 1,69-2,24) para cigarro eletrônico (grupo 1) e uma razão de chances de 1,82 (IC 95% 1,51-2,21) para vareniclina (grupo 2). Os dois grupos foram comparados a um grupo controle que não usou nenhuma ferramenta de auxílio à cessação do tabagismo (cigarro combustível); xii) um estudo transversal⁶⁶ que analisou a associação entre o relato de quaisquer sintomas respiratórios em relação ao ato de fumar (fumígenos convencionais) e ao uso de cigarro eletrônico, sendo as pessoas que não são fumantes e não usam cigarro eletrônico o referencial: dentre os não fumantes, que utilizam cigarro eletrônico, houve uma maior chance de apresentar sintomas respiratórios [Razão de Chances de 1,62 (IC95% 1,06 - 2,47)], mas que perdeu a significância ao ser ajustada por sexo, faixa etária e nível educacional [Razão de Chances ajustada de 1,46 (0,93 - 2,29)]; ex-tabagistas que não usaram cigarro eletrônico [Razão de Chances ajustada de 1,27 (1,19 - 1,36)] e tabagistas (atualmente fazem uso de cigarros convencionais) tiveram maior chance de apresentarem sintomas, tanto quando não usavam cigarros eletrônicos [Razão de Chances ajustada de 2,55 (2,36 - 2,77)] quanto no grupo que faz uso de cigarros eletrônicos [Razão de Chances ajustada de RCa 4,03 (3,23 - 5,02)]; xiii) um estudo transversal⁶² que apontou que a proibição de uso de cigarros eletrônicos em locais onde é proibido fumar, e a proibição à venda de cigarros eletrônicos a menores de 18 anos são apreciadas favoravelmente por 66,9% e 77,5% da população, respectivamente; xiv) um estudo transversal⁷⁰ que os autores apontam que pessoas que nunca fumaram (6% da população) podem ser menos dependentes do uso de cigarro eletrônico, pois apenas 16% destes usaram seu primeiro cigarro eletrônico dentro de 30 minutos após o despertar, em comparação com mais de 60% dos fumantes anteriores e atuais; xv) um estudo laboratorial (avaliado como estudo qualitativo)⁴⁶ que demonstrou, entre outros achados, que as emissões de carbonila e de diacetil medidas no cigarro eletrônico foram 98,6 e 99,9% mais baixas, respectivamente, em comparação às do cigarro combustível; xvi) uma análise publicitária (avaliada como estudo qualitativo)⁵⁸ que apresenta a evolução dos sites de venda de cigarros eletrônicos entre 2013 e 2017, e encontra 433 *websites*, sendo 288 já existentes em 2013 e 145 novos; xvii) e uma revisão narrativa⁴⁷ que busca sintetizar a literatura relevante sobre as propriedades biológicas da nicotina e seus efeitos

durante o desenvolvimento e apresentar possíveis medidas a serem consideradas para proteger a saúde dessas populações.

Quanto às evidências consideradas de alta qualidade metodológica, foram apresentados 18 estudos: i) uma coorte⁵⁵ em que os adolescentes e jovens que fumavam cigarros eletrônicos na linha de base tinham estimativas pontuais maiores de progressão para o tabagismo (razão de chances ajustada de 11,9; IC95%, 2,1-68,7 na análise bivariada, e de 8,3; IC 95%, 1,2-58,6 na análise multivariada); ii) uma avaliação econômica⁵³ feita por modelagem matemática (simulação estocástica de Monte Carlo), estimou que o uso de cigarros eletrônicos em 2014 representaria um dano à população de cerca de 1,6 milhão de anos de vida perdidos ao longo da vida de todos os adolescentes e jovens adultos tabagistas nos Estados Unidos, considerando os atuais tabagistas (fumantes de cigarro combustível) que usavam cigarros eletrônicos como ferramenta de cessação. O indicador de perda de 1,6 milhão de anos de vida foi estimado, apesar da modelagem ter considerado uma redução relativa de 95% dos danos no uso de cigarros eletrônicos em comparação com o uso de cigarros combustíveis; iii) um estudo transversal⁶⁰ com 4.058 adultos gregos apresentou uma maior chance de 3,5 vezes de já ter feito uso de cigarros eletrônicos entre pessoas com 25 a 39 anos [Razão de chances de 3,5 (IC95% 2,68–4,59; $p < 0,001$)] comparado às pessoas com 55 anos de idade ou mais. Em relação ao sexo, o masculino teve uma chance de 1,22 vezes de ter feito uso de cigarro eletrônico em relação ao sexo feminino [Razão de chances de 1,22 (IC95% 1,02–1,45; $p = 0.029$)]. Quanto à percepção do cigarro eletrônico ser prejudicial, pessoas que fizeram uso do cigarro eletrônico tiveram uma chance de 2,81 vezes de ter a percepção de baixo dano [Razão de chances de 2,81 (IC95% 2,34-3,37 $p < 0,001$)] comparado àquelas que tinham a percepção de que o cigarro eletrônico é mais/igualmente prejudicial ao cigarro combustível. Também, os ex-tabagistas (cigarro combustível), apresentaram uma chance de 9,05 vezes [Razão de chances de 9.05 (IC95% 6,81–12,04; $p < 0,001$)] de fazer uso de cigarro eletrônico comparado às pessoas que nunca foram tabagistas; iv) um estudo transversal⁶¹ que apontou que 1,1% dos adultos italianos (IC95%: 1,0% a 1,3%) relataram uso de cigarro eletrônico, sendo que 62% destes faziam o uso dual (cigarro combustível e cigarro eletrônico); v) um estudo transversal⁶⁹ que

comparou a exposição à nicotina, agentes cancerígenos e tóxicos relacionados ao tabaco entre fumantes apenas de cigarro combustível, fumantes e ex-fumantes com uso prolongado de cigarro eletrônico ou com terapia de reposição de nicotina, como conclusão não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos níveis dos alcalóides nicotina e cotinina. Já em relação aos níveis de nitrosamina específica do tabaco (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol), os ex-tabagistas apresentaram proporções (%) mais baixas da concentração, em comparação com as pessoas que fazem uso exclusivo do cigarro combustível, sendo que o grupo que faz uso exclusivo de cigarro eletrônico teve a proporção mais baixa [2,5% (IC95% 1,5 - 4,2%)], seguido pelo grupo que faz terapia de reposição de nicotina = 11,6 (6,3 - 21,3). Os que fazem uso dual não diferiram estatisticamente; vi) um estudo transversal⁶¹ com 15.406 italianos com 15 anos de idade ou mais relata que os indivíduos que reportam o uso de cigarro eletrônico apresentaram maior frequência de tentar cessar o tabagismo (61,5%) que os não usuários (40,1%) (IC 95% de 23,2% a 26,9%). Os indivíduos que usam cigarro eletrônico também tiveram maior frequência de êxito na cessação do tabagismo (os indivíduos reportaram deixar de fumar o cigarro combustível) quando comparados aos que não utilizam cigarro eletrônico, 8,2% versus 4,8% (IC 95% 3,5%, 2,5% a 4,5%), respectivamente; vii) um estudo transversal⁶⁴ com 1.486 adolescentes estudantes de escolas francesas reporta que 20% dos adolescentes que já experimentaram cigarros eletrônicos nunca experimentaram cigarros comuns; viii) um estudo transversal⁶⁵ com 5.863 tabagistas do Reino Unido com 16 anos de idade ou mais, estudando a cessação ao tabagismo (cigarro combustível) sem apoio, com terapia de reposição de nicotina sem receita e uso de cigarro eletrônico, reporta que 20% dos usuários de cigarro eletrônico reportaram parar de fumar, versus 15,4% dentre os que não usaram nenhuma tecnologia de apoio e 10,1% entre os usuários de terapia de reposição de nicotina comprada sem prescrição; ix) uma série de casos⁵⁶ relata que o Centro de Informações sobre Drogas e Envenenamento da Colúmbia Britânica registrou, em 6 anos de seguimento, 186 casos de média e alta gravidade, por intoxicações por produtos de cigarros eletrônicos – a média de idade dos indivíduos intoxicados foi de 3 anos, variando de 1 a 75 anos; x) uma série de casos⁵⁷, que apresenta uma

análise retrospectiva das exposições associadas a produtos de nicotina e tabaco em crianças menores de 6 anos no sistema de informações americano sobre envenenamento por 40 meses, reporta um aumento de 1.492,9% no número mensal de exposições associadas aos cigarros eletrônicos comparando janeiro de 2012 a abril de 2015. Relatou, também, que crianças expostas a dispositivos de cigarro eletrônico e-líquido de nicotina têm uma chance 5,2 vezes mais alta de admissão em unidades de saúde e 2,6 vezes mais chances de resultados médicos graves do que as crianças expostas ao cigarro combustível, e que um único óbito foi reportado em criança exposta ao e-líquido; xi) um estudo experimental em laboratório (avaliado como estudo qualitativo)⁷¹ mostrou semelhança entre as lesões endoteliais causadas pelo cigarro eletrônico e o fumígeno combustível; xii) uma análise publicitária (avaliada como estudo qualitativo)⁴¹ de um cigarro eletrônico apresenta que esse dispositivo possui como público principal a juventude; xiii) um estudo laboratorial (avaliado como estudo qualitativo)² que estudou 56 tipos de cigarros eletrônicos apresenta a descoberta de chumbo nos aerossóis destes dispositivos, embora não seja listado entre os componentes das serpentinas de aquecimento; xiv) um estudo laboratorial (avaliado como qualitativo)⁴² que tinha como objetivo avaliar diferença sensorial (melhor sabor) entre um novo cigarro eletrônico e o cigarro combustível aponta que 26 dos analitos de interesse foram identificados e quantificáveis no aerossol do cigarro eletrônico, em comparação com 27 no produto de vapor controle (e-pen) e 87 no cigarro combustível, que nenhum tóxico volátil específico do tabaco, como nitrosaminas voláteis, foi transferido para a corrente de aerossol, e que o novo cigarro eletrônico apresentava melhor sabor; xv) uma análise de regulação (avaliada como estudo qualitativo)⁴³ demonstra que a nicotina dos cigarros eletrônicos é classificada como “veneno” controlado ou substâncias perigosas em quatro países (Austrália, Brunei Darussalam, República Tcheca e Malásia); xvi) uma análise publicitária (avaliada como estudo qualitativo)⁴⁴ que identificou 466 marcas de cigarros eletrônicos e uma média de 242 novos sabores que foram adicionados por mês durante o período de pesquisa na internet (em um total encontrado pelos autores de mais de 7.700 sabores, que podem ser combinados entre si); xvii) uma revisão narrativa⁷⁴ conduzida pelo Conselho Indiano de Pesquisa Médica com dados

mundiais que recomenda a proibição total de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina ou cigarros eletrônicos na Índia, com base nas evidências existentes; xviii) e uma revisão narrativa⁷⁵ conduzida no México, com dados mundiais, aponta que as exposições ao aerossol dos cigarros eletrônicos induzem respostas oxidativas e inflamatórias mensuráveis nas células e tecidos pulmonares e nas células epiteliais brônquicas, causam toxicidade aguda e reduzem a resposta antiviral.

Lista de siglas

11-DTX-B2 - *11 dehydrothromboxane B2*
3-HMPMA - 3-hydroxy-1-methylpropylmercapturic acid
3-HPMA - 3-hydroxypropylmercapturic acid
3-OH-B[a]P - 3-hydroxybenzo(a)pyrene
8-epi-PGF2 α - *8-epi-prostaglandin F2 alpha*
ACTIVE_{CON} - Active control session
ACTIVE_{E-CIG} - Active e-cigarette smoking session
ACTIVE_{TOB} - Active tobacco cigarette smoking session
As - Arsênico
AIR – Análise de impacto Regulatório
BoExp - Biomarkers of Exposure
CC - Cigarro Combustível
Cd - Cádmio
CEMA - 2-cyanoethylmercapturic acid
CO - Carbon monoxide
eCO - exhaled Carbon Dioxide
COHb - *Carboxyhemoglobin in blood*
Cr - Cromo
Cu - Cobre
CV – Coeficiente de variação
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DP – Desvio padrão
DEF – Dispositivo eletrônico para fumar
EC – Ensaio Clínico
ENDS - dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina
EA – Eventos adversos

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

FDA – Food and Drug Administration

Fe- Ferro

FEF₂₅₋₇₅ - Forced Expiratory Flow in the middle 50% of FVC

FeNO - Fraction of Exhaled Nitric Oxide

FEV₁ - Forced expiratory volume in one second

FEV_{1%pred} - Forced expiratory volume expressed as % predicted

FVC - Forced Vital Capacity

HDL-C - High-density Lipoprotein Cholesterol in serum

HPHCs - *harmful and potentially harmful constituents*

HR - Medidas cardíacas

HTP - Heated tobacco products

IC – Intervalo de confiança

IM - Infarto do Miocárdio

IOS - Impulse Oscillometry System

IQR – Interquatile range

iPSC - Ecs - *stem cell-derived endotelial cells*

JBI – Joanna briggs institute

LMR - Nível de Risco Mínimo Crônico

MHBMA - monohydroxybutenylmercapturic acid

Mn - Manganês

MRTP - Modified Risk Tobacco Product

NNAL - 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol

NNN - N-Nitrosornicotina

NSNS - Não fumantes não-suscetíveis

N.D - Não Detectado

NAAQS - *National Ambient Air Quality Standard*

Neq - Nicotine equivalentes

Ni - Níquel

NNK - 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone

NTV - *Novel Tobacco Vapor Product*

NDMA - nitrosaminas N-nitrosodimetilamina

NPYR - N-nitrosopirrolidina

OMS – Organização mundial de saúde

PASSIVE_{CON} - Passive control session

PASSIVE_{E-CIG} - Passive e-cigarette smoking session

PASSIVE_{TOB} - Passive tobacco cigarette smoking session

PASSIVE_{TOB1} - previously used tobacco cigarette passive smoking protocol

PASSIVE_{TOB2} - currently used tobacco cigarette passive smoking protocol

PATH - Estudo de Avaliação da População e Tabaco e Saúde

PNS – Pesquisa nacional de saúde

Pb - Chumbo

PEF - Peak Expiratory Flow

PG - Propilenoglicol

PG/Gly - Propilenoglicol/Glicerol

PM - Ultrafine Particulate Matter

PMI - Philip Morris International

PWV - *Pulse wave velocity*

RCA – Razão de chances ajustada

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

ROS - *reactive oxygen species*

RS - Revisão Sistemática

SG – Surgeon General

Sb - Antimônio

SBP - *systolic blood pressure*

sICAM-1 - Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in serum

Sn - Estanho

SNS - não fumante suscetível

TRN – Terapia de reposição de nicotina

THS - Heat-Not-Burn Tobacco Product

TA – Triacetina

Ti - Titânio

Total 1-OHP - total 1-hydroxypyrene

Total NNAL - 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol

Total NNN - total N-nitrosornicotine

TSNAs - tobacco-specific nitrosamines

U - Urânio

UE – União Europeia

Vapers – fumantes ou usuários de cigarros eletrônicos

VOCs - Volatile Organic Compounds

W - Tungstênio

WBC - White blood cell

Zn - Zinco

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	3
1.1. Tecnologia.....	3
1.2. Caracterização das tecnologias.....	3
1.3. Contexto.....	3
1.4. Perguntas	4
1.5. Análise das evidências.....	4
1.1. Resumo dos resultados da audiência 1	5
1.2. Resumo das conclusões da Audiência 1	8
1.3. Resumo dos resultados da Audiência 2.....	11
1.4. Resumo das conclusões da Audiência 2	15
2. INTRODUÇÃO.....	32
3. OBJETIVO	35
4. MÉTODO	36
4.1. Tipo de estudo.....	36
4.2. Adequação dos métodos às Perguntas	36
4.3. Avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos.....	38
4.4. Análise de possíveis benefícios ou malefícios.....	39
4.5. Caracterização da tecnologia	40
4.6. Softwares utilizados.....	41
4.7. Informações adicionais.....	41
5. RESULTADOS DA AUDIÊNCIA 1	42
5.1. Pergunta 1	42
5.2. Pergunta 2	54
5.3. Pergunta 3.....	62
5.4. Pergunta 4.....	75
5.5. Pergunta 5.....	80
5.6. Pergunta 6.....	86
5.7. Pergunta 7	89
5.8. Pergunta 8.....	89
5.9. Pergunta 9.....	92
5.10. Pergunta 10.....	92
5.11. Pergunta 11.....	92
5.12. Pergunta 12.....	99
5.13. Pergunta 13.....	105
5.14. Benefícios e malefícios.....	108
6. RESULTADOS DA AUDIÊNCIA 2	132

6.1.	Pergunta 1	132
6.2.	Pergunta 2	150
	Amanda M. Palmer <i>et al.</i> , 2019	153
6.3.	Pergunta 3	160
6.4.	Pergunta 4	168
6.5.	Pergunta 5	176
6.6.	Pergunta 6	182
6.7.	Pergunta 7	184
6.8.	Pergunta 8	187
6.9.	Pergunta 9	188
6.10.	Pergunta 10	190
6.11.	Pergunta 11	198
6.12.	Pergunta 12	204
6.13.	Pergunta 13	209
6.14.	Benefícios e malefícios	212
	1. Gerdinique Maessen <i>et al.</i> , 2019	212
	Amanda M. Palmer <i>et al.</i> , 2019	213
7.	CONCLUSÃO	247
	7.1. Audiência 1	247
	7.2. Audiência 2	250
8.	Considerações finais e limitações do relatório	257
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	258
10.	APÊNDICE A	265
	10.1. Métodos realizados para a elaboração do primeiro relatório	
	“Relatório técnico preliminar”	265
	1ª Etapa	265
	2ª Etapa	265
	3ª Etapa	265
	4ª Etapa	266
	5ª Etapa	268
	6ª Etapa	268
	Programas utilizados	268
	10.2. Memória comentada da reunião de 13 de fevereiro de 2020.	269
11.	APÊNDICE B	275
12.	APÊNDICE C	277

Índice de ilustrações

Quadro 1. Tipos de estudos adequados para responder cada uma das 13 Perguntas.....	38
Quadro 2. Respostas relacionadas à Pergunta 1: Quais os tipos de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) que existem atualmente no mercado? Como funcionam? Quais suas composições e emissões?	51
Quadro 3. Respostas relacionadas à Pergunta 2: Esses produtos são menos danosos do que os produtos fumígenos combustíveis?.....	60
Quadro 4. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 3: Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?	71
Quadro 5. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 4: Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?	78
Quadro 6. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 5: Tais dispositivos são atrativos para crianças e adolescentes? Podem provocar iniciação do tabagismo?.....	84
Quadro 7. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 6: Esses produtos possuem aditivos proibidos pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 14/2012? Principalmente aditivos que conferem aromas e sabores aos produtos?	88
Quadro 8. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 8: Esses produtos constituem porta de entrada para outras drogas? Outras drogas podem ser usadas nestes dispositivos?	91
Quadro 9. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 11: Quais os dados de prevalência e incidência do tabagismo em países nos quais tais produtos são permitidos?	97
Quadro 10. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 12: O uso de DEF tem como objetivo a redução do consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?	103
Quadro 11. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 13: qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que	

desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?	107
Quadro 12. Evidências da Audiência 1, dados de revisões sistemáticas - benefícios e malefícios segundo autores e percepção dos especialistas	112
Quadro 13. Evidências da Audiência 1, dados de ensaios clínicos - benefícios e malefícios segundo autores e percepção dos especialistas.....	117
Quadro 16. Evidências da Audiência 1, dados de estudos qualitativos - Benefícios e malefícios segundo autores e percepção dos especialistas	130
Quadro 18. Evidências da Audiência 2, relacionadas a Pergunta 1: Quais os tipos de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) que existem atualmente no mercado? Como funcionam? Quais suas composições e emissões?.....	145
Quadro 19. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 2: Esses produtos são menos danosos do que os produtos fumígenos convencionais?	158
Quadro 20. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 3: Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?	166
Quadro 21. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 4: Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?	174
Quadro 22. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 5: Tais dispositivos são atrativos para crianças e adolescentes? Podem provocar iniciação do tabagismo?.....	181
Quadro 23. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 6: Esses produtos possuem aditivos proibidos pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 14/2012? Principalmente aditivos que conferem aromas e sabores aos produtos?	183
Quadro 24. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 7: Esses produtos causam dependência?	186
Quadro 25. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 8: Esses produtos constituem porta de entrada para outras drogas? Outras drogas podem ser usadas nestes dispositivos?.....	187

Quadro 26. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 9: Como o registro desses produtos impactaria a Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil?	189
Quadro 27. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 10: Como está estabelecido o cenário internacional com relação a esses produtos? Há registros de uso indiscriminado?.....	196
Quadro 28. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 11: Quais os dados de prevalência e incidência do tabagismo em países nos quais tais produtos são permitidos?	203
Quadro 29. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 12: O uso de DEF tem como objetivo a redução do consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração da substância?	208
Quadro 30. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 13: qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?	211
Quadro 31. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Revisão Sistemática	213
Quadro 32. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Ensaio Clínico	217
Quadro 33. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Coortes	221
Quadro 34. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Avaliações econômicas	224
Quadro 35. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Estudos transversais.....	233
Quadro 36. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Série de casos	236

Quadro 37. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Estudos avaliados como qualitativos 242

Quadro 38. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores: Estudos de revisão narrativa e opinião de especialistas ... 246

2. INTRODUÇÃO

No mundo, a região com maior prevalência de fumantes de tabaco é a Europa (EURO), com 29%, e a menor é a Região da África (AFRO), com 12,4%. Na América Latina, o Chile apontou a maior prevalência de fumantes, 40,1% ⁷⁶.

No ano de 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) apontou o percentual total de 14,7% de adultos fumantes no Brasil. Dados do Vigitel/2018 demonstram que o percentual total de fumantes com 18 anos ou mais no Brasil é de 9,3%, sendo 12,1 % entre homens e 6,9% entre mulheres. No ano de 1989, o percentual total de fumantes no Brasil era de 34,8%, assim, ao comparar com os dados atuais, observa-se que houve uma expressiva queda no tabagismo nas últimas décadas, em função das inúmeras ações desenvolvidas pela Política Nacional de Controle do Tabaco ⁷⁷.

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (Pense/2015), em 2015, 18,4% dos escolares do 9º ano experimentaram cigarros ⁷⁸. Para os fumantes passivos, as taxas para adultos acima de 18 anos são de 14,7% em casa e 14,4% no trabalho, em ambientes fechados⁷⁹.

Entre 2008 e 2013, a experimentação de narguilé entre os estudantes da área da saúde do 3º ano foi de 47,32%, e do 6º ano 46,75% ⁸⁰. Entre 2009 e 2013, pesquisa sobre cigarros eletrônicos entre fumantes e ex-fumantes em população adulta, conduzida em 10 países, incluindo o Brasil, concluiu que 37% conhecem o cigarro eletrônico e 38% de ex-fumantes também conhecem esse produto ⁸¹.

Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) incluem, para os fins apresentados neste documento, os cigarros eletrônicos e equipamentos de tabaco aquecido (*Heat-not-burn* - HNB) ⁸². Tratam-se de produtos destinados a entregar a nicotina, seja proveniente das folhas de tabaco aquecido, ou na forma de aerossol de líquidos que contém tal substância, sendo que existem dispositivos comercializados sem nicotina ⁸³.

O cigarro eletrônico é um aparelho mecânico – eletrônico alimentado por uma bateria de lítio ⁸³. Seu interior é composto por um espaço para a inserção do cartucho ou refil com ou sem nicotina, em concentrações diversas, com ou sem essências dos mais diversos sabores.

Tabaco aquecido, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são produtos que produzem aerossol, contendo nicotina, substâncias químicas e na maior parte das vezes aditivos de sabor, que são inalados pela boca pelos usuários. Tais produtos mimetizam o comportamento de fumar cigarros combustíveis, e alguns utilizam uma espécie de cigarro especificamente desenvolvido para conter o tabaco a ser aquecido⁸⁴.

Desde 2009, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 46/2009 proibiu a comercialização, a importação e a propaganda de DEF no Brasil ¹.

“Art. 1º Fica proibida a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarros eletrônicos, *e-cigarettes*, *e-ciggy*, *ecigar*, entre outros, especialmente os que aleguem substituição de cigarro, cigarrilha, charuto, cachimbo e similares no hábito de fumar ou objetivem alternativa no tratamento do tabagismo. ”

Para a proibição, a ANVISA utilizou o princípio da precaução, uma vez que até aquele momento não havia estudos toxicológicos e testes científicos específicos que comprovassem que tais dispositivos poderiam ser eficientes, seguros e eficazes para a sua utilização, especialmente com a alegação de uso para efeitos de cessação.

Com a finalidade de aprofundar as discussões sobre DEFs e devido ao início de das discussões decorrentes do processo regulatório do Tema 11.3 – Novos Produtos, a ANVISA conduziu, em 2019, duas audiências públicas sobre os

1

http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5540034&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=cigarro-eletronico-sera-tema-de-audiencia-da-anvisa&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dimporta%25C3%25A7%25C3%25A3o%26_3_assetCategoryIds%3D296901%26_3_delta%3D200%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_cur%3D2%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true

dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs). O objetivo das audiências foi debater e coletar subsídios científicos e atualizados sobre os potenciais riscos e benefícios desses tipos de dispositivos.

A Fundação Oswaldo Cruz de Brasília (Fiocruz/BSB), por intermédio do Termo de Cooperação TED 005/2016-ANVISA/FIOCRUZ, recebeu o Ofício nº 1795/2019 que, dentre as solicitações, solicitava a avaliação da qualidade das evidências apresentadas nas duas audiências públicas e a análise de respostas para as treze perguntas elaboradas pela Anvisa para condução das Audiências Públicas realizadas.

3. OBJETIVO

Analisar os artigos científicos apresentados à ANVISA, por ocasião da primeira e segunda Audiências Públicas sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar, a partir das treze perguntas norteadoras elaboradas pela ANVISA.

4. MÉTODO

4.1. Tipo de estudo

Análise dos artigos científicos encaminhados na ocasião das audiências públicas, e disponibilizados pela ANVISA para a FIOCRUZ, considerando as 13 perguntas norteadoras elaboradas pela ANVISA – dispostas no item 5 deste documento.

4.2. Adequação dos métodos às Perguntas

Considerando que cada método de pesquisa (tipo de estudo) tem características e limitações próprias, e a partir de solicitação da ANVISA no dia 13 de fevereiro de 2020, epidemiologistas com expertise em método de pesquisa e avaliação de tecnologias em saúde definiram o tipo de método que poderia responder a cada uma das Perguntas, como apresentado no Quadro 1. No total foram analisados resultados de trinta e um artigos da primeira audiência e quarenta da segunda audiência.

As Perguntas de interesse estão descritas a seguir:

1. Quais os tipos de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) que existem atualmente no mercado? Como funcionam? Quais suas composições e emissões?
2. Esses produtos são menos danosos do que os produtos fumígenos convencionais?
3. Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?
4. Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?
5. Tais dispositivos são atrativos para crianças e adolescentes? Podem provocar iniciação ao tabagismo?
6. Esses produtos possuem aditivos proibidos pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 14/2012? Principalmente aditivos que conferem aromas e sabores aos produtos?
7. Esses produtos causam dependência?

8. Esses produtos constituem porta de entrada para outras drogas? Outras drogas podem ser usadas nesses dispositivos?
9. Como o registro desses produtos impactaria a Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil?
10. Como está estabelecido o cenário internacional com relação a esses produtos? Há registros de uso indiscriminado?
11. Quais são os dados de prevalência e incidência do tabagismo em países nos quais tais produtos são permitidos?
12. O uso de DEF tem como objetivo a redução do consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?
13. Qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?

Quadro 1. Tipos de estudos adequados para responder cada uma das 13 Perguntas.

Pergunta	Tipo de estudo adequado para responder
1	Revisão sistemática; Ensaio clínico; Qualitativo; Laboratorial; e Revisão Narrativa
2	Revisão sistemática; Ensaio clínico; Coorte; e Caso-controle
3	Revisão sistemática; Ensaio clínico; Coorte; Caso-controle; e Relato/ Série de casos
4	Revisão sistemática; Ensaio clínico; Coorte; Caso-controle
5	Revisão sistemática; Coorte; Caso-controle; e Qualitativo
6	Revisão sistemática; e Revisão Narrativa
7	Revisão sistemática; Ensaio clínico; Coorte; Caso-controle;
8	Revisão sistemática; Coorte; Caso-controle; e Relato/ Série de casos
9*	Apenas estudos com a população Brasileira
10**	Revisão sistemática; Transversal; e Revisão Narrativa
11	Revisão sistemática; e Transversal com dados de prevalência
12	Revisão sistemática; Ensaio clínico; e Coorte com mensuração de nicotina
13*	Estudos qualitativos

* Outros tipos de evidência podem ser mais adequados para compreensão do tema, como análise de mídia e opinião de especialistas. Tais informações não foram analisadas no relatório.

** Foi definido como “uso indiscriminado” o uso de DEF de maneira descomedida; pela população infantil e/ou adolescente; e para outras finalidades, como entorpecentes, alucinógenos ou suicídio.

4.3. Avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos

Foi realizada a análise crítica da qualidade metodológica de todos os artigos científicos que responderam pelo menos a uma das 13 perguntas de interesse da ANVISA, utilizando instrumento validado.

A análise de qualidade dos estudos a partir das ferramentas validadas pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)² foi conduzida por profissional de saúde devidamente treinado e habituado a realizar avaliações de tecnologia em saúde. Tal ferramenta de avaliação foi definida previamente por estar disponível para todos os tipos de desenhos metodológicos. Todas as publicações, independente

² As ferramentas de avaliação crítica da JBI estão disponíveis em: https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools

da avaliação da qualidade, de acordo com os critérios metodológicos das ferramentas, foram incluídas na etapa de extração de dados.

A fim de permitir comparações, de acordo com os resultados nas ferramentas de avaliação, os estudos foram avaliados como de qualidade insatisfatória, qualidade regular e qualidade satisfatória. Para tanto, foram considerados os seguintes resultados:

- Estudo com até 50% dos itens adequados = Qualidade baixa;
- Estudos com 51 a 79% dos itens adequados = Qualidade moderada;
- Estudo com 80% ou mais dos itens adequados = Qualidade alta.

A classificação da qualidade dos estudos ordenou a apresentação dos resultados, conforme solicitado pela ANVISA, em reunião ocorrida no dia 13 de fevereiro de 2020.

4.4. Análise de possíveis benefícios ou malefícios

A opinião dos autores quanto à possíveis benefícios ou malefícios do uso dos DEFs foi esquematizada em formato de quadro. Para tanto, foram avaliadas a seção de resultados, discussão e conclusão dos artigos científicos, considerando afirmações advindas do estudo – e não das comparações advindas da literatura que tratem do mesmo tema.

Adicionalmente, a percepção das revisoras quanto ao possível benefício e malefício do uso de DEFs foi realizada a partir da leitura criteriosa com interpretação dos artigos científicos e análise dos dados estatísticos apresentados nos resultados do estudo, embora nem todos os artigos trouxessem elementos suficientes para a conclusão das revisoras.

Para permitir a comparabilidade entre os estudos, adotou-se a padronização sugerida pela *The Cochrane Library* (<https://www.cochranelibrary.com/>): sim; provavelmente sim; não; provavelmente não; não informado. Considerou-se:

- Benefício³: demonstração que os DEFs (cigarro eletrônico ou tabaco aquecido) resultem no auxílio dos indivíduos participantes do estudo e/ou que sejam vantajosos quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias.
- Malefício²: demonstração que os DEFs (cigarro eletrônico ou tabaco aquecido) prejudiquem os indivíduos participantes do estudo e/ou que possuem efeito nocivo quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias.
- Sim: o benefício ou malefício é claramente exposto, sem resultados conflitantes.
- Provavelmente sim: é possível que haja benefício ou malefício, contudo, os resultados não são claros e/ou são apresentadas informações conflitantes.
- Provavelmente não: é possível que não haja benefício ou malefício, contudo, os resultados não são claros e/ou são apresentadas informações conflitantes.
- Não: a ausência de benefício ou malefício é claramente exposta, sem resultados conflitantes.
- Não informado: não foi possível identificar informações no artigo científico.

4.5. Caracterização da tecnologia

Sendo DEF uma nomenclatura compreendida como um termo guarda-chuva, foram utilizadas como tecnologias de interesse os cigarros eletrônicos e o produto de tabaco aquecido. Para tanto, foram consideradas as definições de tecnologias de acordo com o documento enviado pela ANVISA em 18 de fevereiro de 2020 (Apêndice A).

“Definição de Produto de Tabaco Aquecido (OMS). Tabaco aquecido são produtos que produzem aerossol, contendo nicotina, substâncias químicas e na maior parte das vezes aditivos de sabor, que são inalados pela boca pelos usuários. Tais produtos mimetizam

³ Definição adaptada do dicionário Michaelis online: www.michaelis.uol.com.br

o comportamento de fumar cigarros combustíveis, e alguns utilizam uma espécie de cigarro especificamente desenvolvido para conter o tabaco a ser aquecido. Para a produção do vapor contendo nicotina, o dispositivo aquece o tabaco a uma temperatura de até 350°C (inferior aos 600°C dos cigarros combustíveis), utilizando um sistema de alimentado por bateria. O sistema de aquecimento do dispositivo pode ser uma fonte externa de aquecimento que aerossoliza a nicotina em “cigarros” com design específico, o sistema também pode ser composto por uma câmara fechada que aerossoliza a nicotina diretamente do tabaco. O dispositivo que aquece deve ser carregado periodicamente em fonte de eletricidade.

Definição de Cigarro eletrônico (FDA). São dispositivos conhecidos como dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina (Electronic nicotine delivery systems) e incluem dispositivos, ou componentes do dispositivo que fornecem e-liquid em forma de aerossol. São considerados cigarros eletrônicos: vapes ou canetas vape, vaporizadores pessoais, e-cig, e-cigarettes, cigalikes, e-pens, e-hookahs, e-cigars, e e-pipes. Cigarros eletrônicos com cartucho são dispositivos que consistem, incluem ou envolvem um cartucho ou um pod que contém um líquido que se tornará aerossol com a utilização do produto. A título de definição, cartucho ou pod consiste em uma unidade interna (lacrada ou não) projetada para funcionar em um dispositivo eletrônico de entrega de nicotina.” (documento enviado pela ANVISA em 18 de fevereiro de 2020 - Apêndice A)

4.6. Softwares utilizados

Foram utilizados os softwares *Microsoft Excel*, *Microsoft Word* e *Microsoft PowerPoint*, todos em suas versões 2016.

4.7. Informações adicionais

A pactuação para a condução das análises e o glossário utilizado para definição de “artigos científicos” ou outros documentos se encontram nos Apêndices A e B, respectivamente.

Outras informações de interesse, que não tenham sido contempladas nas 13 perguntas norteadoras das Audiências Públicas sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), como as principais conclusões dos autores e as características da população de estudo, estão contidas no Quadro de Extração de Dados, no Apêndice C.

Os resultados foram apresentados conforme a audiência realizada e as perguntas de interesse.

5. RESULTADOS DA AUDIÊNCIA 1

5.1. Pergunta 1

Quais os tipos de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) que existem atualmente no mercado? Como funcionam? Quais suas composições e emissões?

A Pergunta 1 foi objeto de estudo de uma revisão sistemática de alta qualidade, um estudo de coorte de moderada qualidade e sete estudos qualitativos sendo três de qualidade moderada e quatro de alta, conforme apresentado no Quadro 2. Destaca-se que, em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, quatro reportaram o cigarro eletrônico (Tianrong Cheng, 2014¹, Pablo Olmedo et al, 2018 ², Jesse Elias et al, 2018³, Ariane Lechasseur et al, 2018⁴), enquanto quatro analisaram os tabaco aquecido (Jean-Francois Etter, et al, 2016⁶, Noel J Leigh et al, 2018 ⁷, Lucy Popova et al, 2018⁸, Noel J Leigh et al, 2018⁹), e, por fim, um estudo citou propriedades do propilenoglicol (PG) e da triacetina (Teodoro Laino et al, 2012 ⁵) que se decompõem em outros produtos químicos com implicações para saúde. Todas as especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, com conteúdo, marca, etc, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados (material suplementar em excel).

Tianrong Cheng et al., 2014¹ – qualidade alta

O objetivo dessa Revisão Sistemática (RS) foi avaliar a evidência disponível sobre a composição química de cigarros eletrônicos. Os seguintes desfechos foram pesquisados: concentração de nicotina, Tobacco-Specific Nitrosamines (TSNAs), aldeídos, metais e Volatile Organic Compounds (VOCs), Tobacco alkaloids, acroleína, geração de fumaça/aerosol, desempenho e distribuição de tamanho de partícula na fumaça/aerosol. Os níveis de nicotina nos cigarros eletrônicos variam de acordo com as marcas e modelos, diferem na eficácia e consistência dos rendimentos de nicotina. A entrega de nicotina não é uniforme a cada tragada, nem mesmo considerando produtos da mesma marca. Essa constatação se deu a partir de 15 marcas de cigarros eletrônicos (16 produtos) que foram selecionadas com base em sua popularidade no mercado. A nicotina

total no nicotine in aerosols variou por marca entre 0,5 a 15,4 mg por 300 tragadas (20 séries de 15 tragadas, 70 mL /tragada, testes triplicata para cada produto), e a nicotina variou entre 21% a 85%. Na revisão sistemática sobre compostos químicos presentes no cigarro eletrônico, o autor cita que as marcas e modelos de produtos de cigarros eletrônicos diferem nos rendimentos de tobacco-specific nitrosamines (TSNAs), aldeídos, metais e volatile organic compounds (VOCs). Para os TSNAs o 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) o teor de aerosol variou de “não detectado” (N.D) até $28,3 \pm 13,2$ $\mu\text{g}/150$ tragadas. Para os formaldeídos o aerosol variou entre concentrações de $3,2 \pm 0,8$ $\mu\text{g}/150$ tragadas até $56,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g}/150$. Dentre os metais pesados, o níquel variou de 0,11 ($\pm 0,05$) até 0,29 ($\pm 0,08$) $\mu\text{g}/150$ tragadas e os volatile organic compounds (VOCs) o tolueno variou de N.D até $6,3 \pm 1,5$ $\mu\text{g}/150$ tragadas e o p,m-Xylene variou de N.D até $0,2 \pm 0,1$ $\mu\text{g}/150$ tragadas. Para o Tobacco alkaloids (alcalóides do tabaco), dentro de mesma marca podem ocorrer oscilações nas medidas, o nicotine-N-oxide (um dos alcaloides do tabaco) é de 0,16% (do teor de nicotina) em produto com sabor de tabaco, 0,09% com sabor de mentol e 0,03% não aromatizada. O nível de acroleína no aerosol gerado a partir de dois modelos de produtos diferentes da mesma marca são relatados no valor de $4,4 \pm 2,5$ $\mu\text{g} / 150$ tragadas para um modelo e $16,6 \pm 2,5$ $\mu\text{g} / 150$ tragadas para o outro modelo. Quando comparou marcas diferentes, encontrou níveis de acroleína de até $41,9 \pm 3,4$ $\mu\text{g} / 150$ tragadas, os desvios padrão variaram de 0% até 100% dos valores médios, indicando inconsistências na liberação de acroleína entre os produtos. A geração de aerosol varia muito entre cartuchos, em modelos entre marcas e dentro de uma mesma marca. Farsalinos et al. encontraram que as durações de tragada são mais longas em *electronic nicotine delivery systems* (dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina) de $4,2 \pm 0,7$, sugerindo que os protocolos padrão usados para testar cigarros combustíveis não são necessariamente aplicáveis aos cigarros eletrônicos. O desempenho dos cigarros eletrônicos depende fundamentalmente do design físico e eletrônico do dispositivo. As propriedades de desempenho incluem fluxo de ar, queda de pressão, densidade da fumaça, força da tragada (ou seja, vácuo necessário para produzir a fumaça) e número de tragadas. Trtchunian et al. encontraram que o número total de tragos varia de 30 ± 43 para uma marca a

313 ± 115 para outra marca, o que indica grande variação de desempenho por produto. As variações podem estar associadas ao design do cigarro eletrônico e às qualidades do produto, sugerindo a necessidade de um melhor controle de qualidade durante o processo de fabricação. Pellegrino et al. mediram ultrafine *particulate matter* (PM) dos cigarros eletrônicos, e os valores de emissão eram mais baixos nos cigarros eletrônicos em comparação com o cigarro combustível (14 vs 80 µg /m³ ou 52 vs 922 µg /m³). Para a detecção do tamanho da partícula de aerosol, ao usar os dados analisados sobre mobilidade elétrica, que necessitam de diluição do aerosol, os diâmetros médios de partículas diminuem para 50nm, no entanto, quando a análise é feita por *spectral transmission measurement*, os diâmetros aumentam entre 250-450 nm devido (parcialmente) à evaporação, os autores sugerem medir em estado não diluído usando *spectral transmission method*.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 12 e Apêndice C.

Jean-Francois Etter et al., 2016⁶ – qualidade moderada

O objetivo dessa coorte foi avaliar a mudança ao longo do tempo nos níveis de cotinina da saliva em fumantes de cigarros eletrônicos (*vapers*) experientes. A concentração de nicotina nos *nicotine in refill liquids* diminuiu da média 11,4mg/ml, 95% IC 10,4-12,5 mg/ml para a média 9,1mg/ml, 95% IC 7,9-10,2 (p<0,001), mas o *Volume of e-liquid used* usado por mês aumentou entre a primeira média 94ml, 95% IC 81-106 para média 120ml, 95% IC 104-136 na segunda avaliação (p<0,001). O número de tragadas por dia na primeira e segunda análise em cigarros eletrônicos permaneceu inalterado: média de 242 tragadas por dia (95% IC 204-281) e 247 tragadas por dia 95% (IC 207-287) (p=0,79). A mudança ao longo do tempo nas proporções de participantes que usaram modelos de segunda geração vs. terceira geração não foi estatisticamente significativa (p=0,23). Para a terceira geração, as concentrações de nicotina nos *e-liquids* diminuíram de 11 mg/ml na primeira avaliação para 6 mg/ml, e para modelos de segunda geração, em ambas as avaliações foram 11 e 9,5 mg/mL, respectivamente (W = 3,3, p = 0,001).

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 12 e Apêndice C.

Noel J Leigh et al., 2018⁷ – qualidade moderada

O estudo qualitativo teve como objetivo examinar os potenciais efeitos citotóxicos da inalação de emissões de um produto de tabaco aquecido *Heated tobacco products* (HTP) comparado com os cigarros eletrônicos e combustíveis usando um modelo *in vitro*. O HTP mostrou liberação reduzida de citocinas em comparação com cigarros combustíveis (IL-1 β : 13,7 \pm 5,1 vs 133,6 \pm 41,9; IL-6: 6,9 \pm 2,1 vs 65,5 \pm 21,7pg / 107 células; todos p <0,05). Os níveis de citocinas medidos após a exposição ao HTP não diferiram estatisticamente dos níveis detectados nos cigarros eletrônicos pós-exposição (IL-1 β : 13,7 \pm 5,1 vs 12,9 \pm 4,7; IL-6: 6,9 \pm 2,1 vs 12,2 \pm 2,7pg / 107 células; todos p < 0,05).

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 12 e Apêndice C.

Lucy Popova et al., 2018⁸ – qualidade alta

O estudo qualitativo teve como objetivo avaliar até que ponto as alegações de risco modificadas para os novos produtos *Heated tobacco products* (HTP) se baseiam em evidências científicas, e se as alegações de exposição reduzida são percebidas pelos consumidores como alegações de risco reduzido. A presente pesquisa usa documentos apresentados sobre *modified risk tobacco product*' (MRTP) = IQOS da Philip Morris International (PMI) tornados públicos pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para avaliar essas alegações. A PMI alega que a exposição reduzida não significa dano reduzido. No estudo de Popova os participantes foram randomizados em cinco grupos, onde cada grupo viu uma das 5 mensagens avaliadas: 4 alegavam redução de exposição e 1 alegava redução de risco. Para a medida da compreensão global, a proporção de participantes que selecionaram a resposta "reduz o risco de doenças relacionadas ao tabaco" foi 18% (n=308/1713) (Mensagem 3); 28% (n=479/1713) (Mensagem 2); 32% (548/1713) (Mensagem 1) e 35% (n=599/1713) (Mensagem 4) (Figura 1). Entre 26% (n= 591/2272) dos

participantes que analisaram a brochura com aviso da PMI e 58% (n=1.317/2272) dos que analisaram a embalagem com aviso do *Surgeon General* (SG) selecionaram como resposta o uso do IQOS reduziria o risco de doenças relacionadas ao tabaco como medida de compreensão global. O entendimento completo das mensagens elaboradas pelo autor podem ser consultadas nos suplementos do artigo⁴.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na figura a seguir e no Apêndice C.

⁴ file:///C:/Users/User/Downloads/tobaccocontrol-2018-November-27-Suppl%201-s87-inline-supplementary-material-2.pdf
file:///C:/Users/User/Downloads/tobaccocontrol-2018-November-27-Suppl%201-s87-inline-supplementary-material-1.pdf

Mensagem 1	Mensagem 2	Mensagem 3	Mensagem 4	Mensagem 5
Declaração de evidência 1 (exposição reduzida)	Declaração de evidência 1 (exposição reduzida)	Declaração de evidência 2 (exposição reduzida)	Declaração de evidência 2 (exposição reduzida)	Declaração de evidência 3 (risco reduzido)
<ul style="list-style-type: none"> Quando o tabaco é queimado, produz muitos produtos químicos nocivos ou potencialmente prejudiciais THS aquece o tabaco, mas não o queima Exceto o íon nicotina com THS, há uma redução significativa na produção de produtos químicos nocivos ou potencialmente prejudiciais 	<ul style="list-style-type: none"> Quando o tabaco é queimado, produz muitos produtos químicos nocivos ou potencialmente nocivos THS aquece o tabaco, mas não o queima Exceto o íon nicotina com THS, há uma redução significativa na produção de produtos químicos nocivos ou potencialmente prejudiciais 	<ul style="list-style-type: none"> THS aquece o tabaco, mas não o queima Isso reduz significativamente a produção de produtos químicos nocivos ou potencialmente prejudiciais <ul style="list-style-type: none"> Estudos científicos mostraram que mudar completamente de cigarro para <ul style="list-style-type: none"> THS reduz significativamente a exposição do seu corpo a produtos químicos nocivos ou potencialmente prejudiciais 	<ul style="list-style-type: none"> THS aquece o tabaco, mas não o queima Isso reduz significativamente a produção de produtos químicos nocivos ou potencialmente prejudiciais Estudos científicos mostraram que mudar completamente de cigarro para THS reduz significativamente a exposição do seu corpo a produtos químicos nocivos ou potencialmente prejudiciais 	<ul style="list-style-type: none"> THS aquece o tabaco, mas não o queima Isso reduz significativamente a produção de produtos químicos nocivos ou potencialmente prejudiciais Estudos científicos mostraram que a mudança completa de cigarros para o THS pode reduzir os riscos de doenças relacionadas ao tabaco
Advertência A	Advertência B1	Advertência A	Advertência B2	Advertência C
<ul style="list-style-type: none"> Não foi demonstrado que mudar para THS reduz o risco de desenvolver doenças relacionadas ao tabaco em comparação com o consumo de cigarros Os sticks de tabaco THS contêm nicotina, que é viciante Usar THS pode prejudicar sua saúde 	<ul style="list-style-type: none"> Uma redução significativa na produção de produtos químicos nocivos, em comparação com uma redução significativa no risco de doenças relacionadas ao tabaco. Os sticks de tabaco THS contêm nicotina, que é viciante. O uso do THS pode prejudicar sua saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> Não foi demonstrado que a mudança para THS reduz o risco de desenvolver doenças relacionadas ao tabaco em comparação com o consumo de cigarros Os sticks de tabaco THS contêm nicotina, que causa dependência O uso do THS pode prejudicar sua saúde 	<ul style="list-style-type: none"> Uma redução significativa na exposição do seu corpo a produtos químicos nocivos em comparação com os cigarros não significa uma redução no risco de doenças relacionadas ao tabaco Os sticks de tabaco THS contêm nicotina, que causa dependência O uso do THS pode prejudicar sua saúde 	<ul style="list-style-type: none"> Risco reduzido não significa nenhum risco. A melhor maneira de reduzir o risco de doenças relacionadas ao tabaco é abandonar completamente o uso do tabaco Os sticks de tabaco THS contêm nicotina, que causa dependência O uso do THS pode prejudicar sua saúde

Tobacco Heating System (THS)

Figura: Mensagem de Exposição reduzida e de risco reduzidas usadas no estudo de THS (código THS-PBA-03-US). Tradução livre, texto original em inglês. Nota: as mesmas mensagens são indicadas pela mesma cor. PBA=Percepção e Avaliação de Comportamento (Lucy Popova *et al.*, 2018⁸).

Teodoro Laino et al., 2012⁵ – qualidade moderada

O estudo qualitativo teve como objetivo investigar os mecanismos de decomposição térmica de propilenoglicol neutro e triacetina – compostos aromatizantes de cigarros eletrônicos, na fase gasosa por meio de uma nova estrutura de simulação. Embora não cite especificamente o DEF, reporta que o Propilenoglicol (PG) pode se decompor em álcool alélico, Óxido de propileno, Acetona e Propanal (produto principal da decomposição térmica de PG). Ácido acético pode ser eliminado da triacetina formando prop-1-ene1,3-diyl diacetate. Esse pode formar: 2-formyl-3-oxobutyl acetate, anidrido acético, acroleína e g 3-hydroxyprop2-en-1-yl acetate. O ácido acético pode formar acetato de glicidil, que pode se decompor de acordo com quatro vias possíveis: 2-methyl-1,3-dioxolane4-carbaldehyde, acetaldeído e glicídico.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Pablo Olmedo et al., 2018² – qualidade moderada

O estudo qualitativo teve como objetivo investigar a transferência de metais pesados do *heating coil para o e-liquid in the e-cigarette tank* e o *generated aerosol* (vapor). Dos 15 elementos analisados, quatro; Arsênico (As), Titânio (Ti), Tungstênio (W) e Urânio (U) foram excluídos de análises devido à baixa detecção na maioria das amostras. As concentrações médias de Alumínio (Al), Cromo (Cr) e Níquel (Ni) aumentaram no dispenser sample to the aerosol and tank samples 10,9 a 16,3 e 31,2 lg = kg respectivamente para Al, de <0,5 a 8,38, e 55,4 lg = kg, respectivamente para Cr e de 2,03 a 68,4, e 233 lg = kg respectivamente para Ni. O Cádmiio (Cd) estava abaixo do limite de detecção em todas as amostras dos dispensers e em 70% dos aerossóis, mas foi detectado em 55% das tank samples, com valor mediano de 0,126 lg = kg (IQR <0: 1, 0,267) lg = kg. As concentrações de Ni variaram de $4,35 \times 10^{-6}$ a $1,12 \times 10^{-1}$ (mediana $4,44 \times 10^{-4}$) mg/m³ e 57% do e-cigarette aerosol samples excederam nível de risco mínimo crônico (LMR) para Ni de $2,00 \times 10^{-4}$ mg/m³. As concentrações de Cr variaram de $7,97 \times 10^{-7}$ a $2,95 \times 10^{-2}$ (mediana $8,46 \times 10^{-5}$) mg/m³. Concentração de Chumbo (Pb) variaram de $1,49 \times 10^{-6}$ to $2,75 \times 10^{-2}$ (median $1,06 \times 10^{-4}$) mg/m³, com 48% of aerosol samples ultrapassando o permitido pela *National Ambient Air Quality Standard (NAAQS)* de $,50 \times 10^{-4}$ mg/m³.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Jesse Elias et al., 2018³ – qualidade alta

O estudo qualitativo teve como objetivo comparar os modelos IQOS com o *Accord da Philip Morris (PMI)* as campanhas de marketing da Accord citam que ele reduz a inalação de certos compostos nocivos da fumaça, mas que essa diminuição não comprovou uma redução das doenças relacionadas ao tabagismo. Os cigarros IQOS têm mais nicotina e seis vezes mais alcatrão por cigarro que os cigarros Accord, são queimados a uma temperatura mais baixa (~ 350 ° C vs 500 ° C) e custam US \$ 40 a mais do que Accord. Ambos os produtos funcionam ativando uma lâmina (*blade*) de aquecimento (oito lâminas de liga de ferro-alumínio para Accord e uma lâmina de cerâmica para IQOS), que aquecem o tabaco. A produção do Accord foi descontinuada em 2006.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 2 e Apêndice C.

Noel J Leigh et al., 2018⁹ – qualidade alta

O objetivo do estudo qualitativo foi avaliar se o *Heated tobacco products* HTP pode ser uma fonte significativa de nitrosaminas específicas do tabaco (TSNA) quando comparado com os cigarros eletrônicos e com cigarro combustível. TSNA por tragada no HTP aerosol (vapor) foi de 8-22 vezes mais baixa quando comparado com os cigarros combustíveis (dados quantitativos não fornecidos no artigo, nem no suplemento). A Nicotina liberada pelo HTP foi de 1,4±0,2 mg para 12 tragadas; no cigarro eletrônico 1,3±0,2 mg para 55 tragadas e no cigarro combustível 2,1±0,1 mg para 8 tragadas. A produção de TSNA em um único cigarro combustível foi de 7 e 17 vezes mais alta que a produção de TSNA em um único HTP. A produção de TSNA foi significativamente maior no HTP do que nos cigarros eletrônicos e significativamente menor do que nos cigarros combustíveis, exceto para NNK (p<0,05).

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Ariane Lechasseur *et al.*, 2018⁴ – qualidade alta

O objetivo do estudo qualitativo foi avaliar o impacto da energia, temperatura, proporção de propilenoglicol/glicerol (PG/Gly), sabores e conteúdo de nicotina no tamanho das partículas emitidas por um cigarro eletrônico, usando uma única marca de cigarro eletrônico. O tamanho das partículas do cigarro eletrônico aumenta in a coil power-dependent manner com 50% PG/50% para 0,5 Ω no coil até 1,5 Ω .

Na medida em que o poder de resistência elétrica do coil (equipamento) aumenta, as partículas ficam de maior tamanho. Quanto maior a proporção de Gly, com e sem nicotina, maior a produção de partículas grandes. O uso de sabores como menta e baunilha também produz partículas grandes.

O estudo mostrou que a adição de nicotina também aumenta o tamanho e o número das partículas, o que leva a uma redução de retenção pulmonar.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Quadro 2. Respostas relacionadas à Pergunta 1: Quais os tipos de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) que existem atualmente no mercado? Como funcionam? Quais suas composições e emissões?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 1	Avaliação da Qualidade
2014	Tianrong Cheng, et al	Cigarro eletrônico	Revisão Sistemática	Substâncias químicas, como nitrosaminas específicas do tabaco, aldeídos, metais, compostos orgânicos voláteis, compostos fenólicos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aromas, alcalóides do tabaco e drogas, foram encontradas em soluções de recarga de cigarro eletrônico, cartuchos, <i>aerosol</i> e emissões ambientais.	0,82 Alta
2016	Jean-François, et al	Cigarro eletrônico	Coorte	O estudo classificou os cigarros eletrônicos em três categorias que incluem uso de cartuchos versus tanques recarregáveis: (1) primeira geração: modelos descartáveis que se assemelham a um cigarro (2) segunda geração: modelos maiores com tanques recarregáveis, com voltagem fixa ou variável e (3) terceira geração: vaporizadores pessoais avançados (saída elétrica regulados eletronicamente ou mecanicamente, dispositivos de controle de temperatura, baterias de tubos ou caixas)	0,64 Moderada
2018	Noel J Leigh, et al	Heated Tobacco Products (HTP) IQOS	Qualitativo	Atividade metabólica da <i>Human Bronchial Epithelial cells</i> (H292) diminuiu significativamente após a exposição ao HTP ($p=0,002$). A exposição à fumaça de HTP também resultou em menor viabilidade celular ($p < 0,001$). O <i>neutral red assay</i> revelou que as emissões de IQOS eram significativamente mais tóxicas em comparação com os cigarros eletrônicos ($p = 0,044$).	0,7 Moderada
2018	Lucy Popoca, et al	Heated Tobacco Products	Qualitativo	O relatório da Philip Morris International - PMI não distingue a percepção de risco reduzido e exposição reduzida e fornece evidência de que as reivindicações de exposição	1,0 Alta

		(HTP) IQOS		reduzida são vistas como alegação da redução de risco. As evidências nos estudos qualitativos e quantitativos da PMI, enviadas como parte de dossiê modificado para produtos de tabaco de risco, revelam que os consumidores adultos nos EUA percebem reivindicações de exposição reduzida como reivindicações de risco reduzido. Sem evidência de risco reduzido, as reivindicações de menor exposição são inerentemente enganosas, porque serão interpretadas como reivindicações de risco reduzido, mesmo que não façam explicitamente reivindicações de risco reduzido.	
2012	Teodoro Laino <i>et al</i>	Não menciona DEF	Qualitativo	O Propilenoglicol (PG) se decompõe em: álcool alélico, óxido de propileno, acetona e propanal (produto principal da decomposição térmica de PG). A triacetina é caracterizada pela eliminação de grupos acéticos, como ácido acético ou anidrido acético, sendo o primeiro energeticamente mais acessível. A decomposição completa da triacetina (TA) produz uma grande série de produtos químicos, muitos deles com sérias implicações para a saúde. Esses compostos aromatizantes são inalados quando se usam cigarros eletrônicos.	0,7 Moderada
2018	Pablo Olmedo <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Qualitativo	Os cigarros eletrônicos são uma fonte relevante de exposição à uma ampla variedade de metais tóxicos, incluindo Cr, Ni e Pb, bem como a metais essenciais, potencialmente tóxicos por inalação, como manganês (Mn) e zinco (Zn). Os metais são transferidos do dispositivo (provavelmente a bobina) para o <i>e-líquid</i> e do <i>e-líquid</i> para o <i>aerosol</i> que é inalado pelo usuário, 57% das amostras <i>e-cigarette aerosol</i> excederam o limite diário para níquel (Ni), 68% das amostras de cromo (Cr) (VI) e 46% Cr (III); 48%	0,7 Moderada

				<i>aerosol samples</i> excedem o limite diário de de Pb e 14% das amostras de Mn excederam o limite diário.	
2018	Jesse Elias <i>et al</i>	Tabaco aquecido Accord e IQOS	Qualitativo	O dispositivo Accord da PMI possui pico de temperatura 500 °C, 8 tragadas por cigarro, preço US\$ 77, nicotina 0,2 mg/cig, alcatrão 3,0 mg/cig, o dispositivo IQOS produzido pela mesma empresa possui pico de temperatura 310-350 °C, 14 tragadas por cigarro ou 6 minutos de uso, US\$ 110, nicotina 1,29 mg/cig, alcatrão 19,4mg/cig.	0,8 Alta
2018	Noel J Leigh <i>et al</i>	Heated Tobacco Products (HTP) IQOS e cigarros convecionais	Qualitativo	TSNA por tragada no HTP aerossol (fumaça) foi de 8-22 vezes mais baixa quando comparado com os cigarros combustíveis. Como os cigarros combustíveis, os HTP emitem quantidades consideráveis de substâncias carcinogênicas TSNA. Apesar do HTP emitir menor quantidade de TSNA do que os cigarros combustíveis, as quantidades são significativamente maiores que os cigarros eletrônicos. O HTP não reduz as emissões de uma classe importante de carcinogênicos do tabaco para o mesmo nível de outras tecnologias comercialmente disponíveis.	1,0 Alta
2018	Ariane Lechasseur <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Qualitativo	O aumento da concentração de glicerol levou à geração de partículas maiores. O sabor baunilha aumentou o tamanho das partículas. A presença de nicotina também aumentou o tamanho das partículas. As partículas emitidas pelo cigarro eletrônico se depositaram principalmente nos alvéolos o que levou a uma redução na deposição pulmonar prevista. Este estudo mostra que a temperatura da bobina, as concentrações de propilenoglicol e glicerol, a presença de nicotina e os sabores afetam o tamanho das partículas emitidas por um cigarro eletrônico, afetando diretamente a deposição pulmonar prevista dessas partículas.	0,8 Alta

5.2. Pergunta 2

Esses produtos são menos danosos do que os produtos fumígenos convencionais?

A Pergunta 2 foi objeto de estudo de três ensaios clínicos randomizados, um ensaio clínico quase-experimental, um estudo de coorte e um estudo qualitativo, conforme apresentado no Quadro 3.

Destaca-se que, em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, três estudos reportaram o cigarro eletrônico (Peter Jaek et al, 2017¹⁰, Andreas Flouris et al, 2013¹¹, Dharma N. Bhatta et al, 2013¹²), enquanto os outros 3 analisaram os tabaco aquecido (Frank Lüdicke et al, 2019¹³, Dai Yuki, et al, 2018¹⁴, Jesse Elias et al, 2018³). Todas as especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, como conteúdo, marca, etc, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Peter Hajek et al., 2017¹⁰ – qualidade moderada

Esse ensaio clínico teve como objetivo avaliar a eficácia do uso de cigarro eletrônico recarregável em comparação com a terapia de substituição de nicotina por um ano, quando fornecida a adultos que procuram ajuda para parar de fumar, combinada com suporte comportamental presencial. O estudo compara dois grupos: grupo 1 - *nicotine-replacement products* (adesivo, goma, pastilha, spray nasal, inalador, spray para boca, *mouth strip* e *microtabs*). Nesse grupo cada participante selecionava o produto desejado podendo fazer combinação entre eles ou mudar de produtos e grupo 2 – cigarro eletrônico (18mg/ml com nicotina e-liquid recarregáveis para cigarros eletrônicos, juntamente com uma garrafa de 30 ml de e-líquid com sabor Tobacco Royale).

No total, 2045 clientes do serviço para cessação do tabagismo foram selecionados, desses 886 randomizados onde 439 foram alocados no grupo cigarro eletrônico e 447 no *nicotine-replacement group*.

Para o desfecho primário, a abstinência na 52^a semana no grupo do cigarro eletrônico foi de 18% (79/438) e no grupo reposição de nicotina (*nicotine replacement*) 9,9% (44/446) considerando as perdas de seguimento (RR = 1,83 95% IC 1,30 – 2,58) com análise de sensibilidade com risco relativo ajustado (RR

= 1,75 95% IC 1,24 – 2,46). A diferença absoluta no coeficiente de abstinência de 1 ano entre os dois grupos foi de 8,1 pontos percentuais, resultando em um número necessário para tratar de 12 (IC 95%, 8 a 27), onde 12 pessoas são tratadas para ter resultado de 1 abstinência. Dos participantes designados aleatoriamente, 78,8% completaram o seguimento de 52 semanas. Para desfecho secundário, a abstinência entre 26 e 52 semanas no grupo do cigarro eletrônico foi de 21% (93/438) e no grupo reposição de nicotina (*nicotine replacement*) de 11,9% (53/446) (RR = 1,79 95% IC 1,32 – 2,44), com análise de sensibilidade com risco relativo ajustado (RRa 1,82 95% IC 1,34 – 2,47). Para a abstinência em 4 semanas *after target quit date*, o grupo do cigarro eletrônico apresentou 43,8% (192/438) e no grupo reposição de nicotina 30% (134/446) (RR = 1,45 95% IC 1,22 – 1,74) com análise de sensibilidade com risco relativo ajustado (RRa = 1,43 95% IC 1,20 – 1,70). Para a abstinência em 26 semanas *after target quit date*, no grupo do cigarro eletrônico encontrou-se 12,8% (44/345) e no grupo reposição de nicotina 7,4% (29/393) (RR = 1,75 95% IC 1,12 – 2,72) com análise de sensibilidade com risco relativo ajustado (RRa = 1,73 95% IC 1,11 – 2,69). Outro desfecho avaliado foi a redução no consumo de tabaco validada por monóxido de carbono $\geq 50\%$ em participantes sem abstinência, entre 26 e 52 semanas. Nesse caso, o resultado no grupo cigarro eletrônico foi de 12,8% (44/345) e no grupo reposição de nicotina 7,4% (29/393) (RR = 1,75 95% IC 1,12 – 2,72), com análise de sensibilidade com risco relativo ajustado (RRa = 1,75 95% IC 1,11 – 2,69).

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 3, 4, 12 e Apêndice C.

Frank Lüdicke et al., 2019¹³ – qualidade moderada

O ensaio clínico teve como objetivo examinar se ocorrem mudanças favoráveis em oito co-primary endpoints (*High-density Lipoprotein Cholesterol* (HDL-C); leucócitos; Forced expiratory volume expressed as % predicted (FEV1%pred); Carboxyhemoglobin (COHb) in blood; Carboxyhemoglobin (COHb) in blood; Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) in serum; 11 dehydrothromboxane B2 (11-DTX-B2); 8-epi-prostaglandin F2 alpha (8-epi-

PGF2 α) indicativos de efeitos biológicos e funcionais quando os fumantes mudam para o *Tobacco Heating System 2.2* (THS). Os fumantes, no mês 6, que mudam de cigarro combustível para o THS foram comparados com aqueles que continuaram fumando cigarros combustíveis. Os 8 endpoints foram: HDL-C in serum; white blood cell (WBC) total count in blood; sICAM-1 in serum; COHb in blood; FEV1 post bronchodilator, expressed as % predicted (FEV1%pred); and the following measured in urine and adjusted for creatinine: 11-DTX-B2; 8-epi-PGF2 α ; total 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (Total NNAL). Os resultados citam que os efeitos das 8 co-variáveis são estatisticamente favoráveis para o grupo do THS, quando comparado com o grupo do cigarro combustível. Não fica claro o que o estudo quer dizer com a afirmação de efeitos menores para o HDL-C, WBC count, FEV1%pred, e Total NNAL. Os resultados apresentados pelo autor não mostraram as medidas de forma separada para cada co-variável. Os desfechos secundários incluíram o seguinte *BoExp*: carbon monoxide (CO) in exhaled breath, monohydroxybutenylmercapturic acid (MHBMA), 3-hydroxypropylmercapturic acid (3-HPMA), total N-nitrosonornicotine (Total NNN), 2-cyanoethylmercapturic acid (CEMA), 3-hydroxybenzo(a)pyrene (3-OH-B[a]P), 3-hydroxy-1-methylpropylmercapturic acid (3-HMPMA), and total 1-hydroxypyrene (Total 1-OHP). CEMA identificado no uso diário de cigarro combustível foi de 32 ng/mg creat (n = 56; 0.6 \pm 1.2 cpd), 128 ng/mg creat (n = 56; 1.6 \pm 1.9 cpd), 227 ng/mg creat (n = 57; 2.1 \pm 2.5 cpd) e 784 ng/mg creat (n = 56; 2.3 \pm 2.8 cpd). Todos os BoExp foram marcadamente reduzidos no grupo predominante de THS em comparação com o grupo de fumantes, enquanto para o *Nicotine equivalentes* (Neq), não houve diferença entre os grupos (9.2 mg/g creat THS, 10.1 mg/g creat cigarro combustível e 10.3 uso dual ou duplo). Uma redução notavelmente mais baixa nos níveis de BoExp foi observada em usuários duplos. As tabelas não permitiram acesso aos dados numéricos para análise. Portanto, a significância das análises dos autores não ficou clara. As análises de nicotina e cotinina não foram reportadas na descrição dos resultados, apenas citadas na discussão.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Dai Yuki et al., 2018¹⁴ – qualidade moderada

Os objetivos deste estudo clínico foram demonstrar uma redução na exposição a *harmful and potentially harmful constituents* (HPHCs) e avaliar o comportamento de uso do tabaco aquecido em fumantes adultos japoneses saudáveis que mudaram para um *novel tobacco vapor product* (NTV) durante 5 dias. Segundo os autores, a média do consumo diário de NTV aumentou de 3,3 cápsulas (intervalo: 1,0–7,0 cápsulas), no dia 1, para 6,1 cápsulas (intervalo: 1,5–10,0 cápsulas) no dia 5. Segundo o autor, para o número de tragadas, o NTV foi de uma média de 9.3 ± 4.0 mg/24horas de nicotina na linha basal (baseline) e 5.0 ± 3.0 mg/24horas no 5º dia. O grupo de abstinência do *tabaco somoking abstinence* (AS) na linha de base foi de 9.0 ± 4.6 mg/24horas de nicotina e no 5º dia 0.3 ± 0.2 mg/24 de nicotina. Simulando os dados, o maior valor da média da quantidade de nicotina NTVs seria o dobro que dos CC no 5º dia (NTV com 44mg nicotina/40 tragadas vs. CC 20mg nicotina/19 tragadas). - No grupo NTV, a média do volume total de tragadas no dia 1 aumentou aproximadamente 1,5 vezes da obtida na linha de base, e a média do volume total de tragadas aumentou do dia 1 ao dia 5. Na linha de base (baseline), a média de volume de tragadas em ml foi 52.0 ± 17.1 (menor volume = 21.6 e maior volume = 87.8) e aumentou no 5º dia para 89.2 ± 43.9 (menor volume = 74.1; maior volume 218). No grupo CC, na linha de base (baseline), a média de volume de tragadas em ml foi 58.5 ± 20.2 (menor volume = 25,3; maior volume 102) e no 5º dia houve diminuição da média de volume de tragadas em ml, que foi 56.0 ± 14.4 (menor volume = 30,3; maior volume 77,9). Os autores concluem que os resultados obtidos no presente estudo confirmam que mudar para o NTV por 5 dias resultou em reduções substanciais da exposição do sujeito a *harmful and potentially harmful constituents* (HPHCs) selecionados.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 8, 11, 12 e Apêndice C.

Andreas Flouris et al., 2013¹¹ – qualidade alta

O ensaio clínico teve como objetivo avaliar o impacto a curto prazo de tabagismo ativo e passivo do cigarro eletrônico na função pulmonar e cotinina sérica, em comparação com o fumante de cigarro convencional ativo e passivo em sessões

controladas. Em relação à cotinina sérica entre *Active tobacco cigarette smoking session* - ACTIVE_{TOB} e *Active e-cigarette smoking session* - ACTIVE_{E-CIG} foi demonstrada uma associação estatística linear ($\tau\text{-}b=0,585$, $p<0.001$), bem como nenhuma diferença média ($z = 1,29$, $0,199$) entre os níveis séricos de cotinina observados imediatamente após e 1 hora após a utilização do cigarro. Para as funções pulmonares, *Previously Used Tobacco Cigarette Passive Smoking Protocol* PASSIVE_{TOB1} e *Currently Used Tobacco Cigarette Passive Smoking Protocol* PASSIVE_{TOB2}, os testes não detectaram diferenças estatisticamente significativas. ACTIVE_{TOB} FEV1 / FVC ($\chi^2=17,71$, $p<0.001$), FEF25-75 ($\chi^2= 17.29$, $p<0.001$) e CO ($\chi^2= 20.32$, $p<0.001$) mudaram significativamente ao longo do tempo, e os níveis de cotinina estavam ligeiramente acima do nível de significância ($\chi^2= 12,13$, $p = 0,002$). Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 3 e Apêndice C.

Dharma N. Bhatta et al., 2013¹² – qualidade moderada

Esta coorte foi retirado do periódico (retracted) em 2020.

O objetivo do estudo foi testar a relação entre uso de cigarro eletrônico e infarto do miocárdio, controlando o uso de cigarro, variáveis demográficas e clínicas, usando dados longitudinais da pesquisa *Population Assessment of Tobacco and Health* (PATH) para testar a hipótese de causalidade reversa. Entre os adultos que tiveram infarto do miocárdio ($n=643$) no momento de pesquisa 1, 10,2% ($n=65$) dos que relataram ser ex-usuários de cigarro eletrônico, 1,6% ($n=10$) eram usuários de cigarro eletrônico há alguns dias; 1,5% ($n=10$) eram usuários diários de cigarro eletrônico; 58,8% ($n=378$) adultos relataram que eles eram ex-fumantes; 3,4% ($n=22$) eram fumantes de um dia e 20,4% ($n=131$) eram fumantes de todos os dias. Ter um infarto do miocárdio não foi um preditor de risco significativo para iniciar o uso de tabaco não combustível (principalmente cigarros eletrônicos) ($P = 0,20$).

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 3 e Apêndice C.

Jesse Elias et al., 2018³ - qualidade alta

O estudo qualitativo teve como objetivo determinar os níveis de exposição do IQOS comparados com o Accord. O Accord é um sistema aquecido eletricamente para fumar, produzido pela Philip Morris, composto de um “isqueiro” /aquecedor, que fornece energia ao sistema. A ativação ocorre quando o fumante dá uma tragada. O fluxo da tragada é detectado por um sensor, que ativa o ciclo de aquecimento na lâmina (blade). O resultado é que o dispositivo fornece oito tragadas ao fumante, uma para cada lâmina. No IQOS, produzido pela mesma empresa, o usuário insere um bastão de tabaco no suporte e liga o dispositivo por meio de um interruptor. Isso inicia o aquecimento do tabaco através da lâmina inserida no tampão do tabaco. O tabaco não acende nem queima (*The tobacco neither ignites nor burns*). O aquecimento controlado eletronicamente, em combinação com o tabaco processado, evita a ocorrência da combustão. O design e o marketing do IQOS são semelhantes aos do Accord. O pico de temperatura para Accord foi de 500 graus celcius e o pico de temperatura IQOS foi de 310-350 graus célcus. A composição do Accord foi relatada contendo: *Tobacco, glycerol, water, ammonium magnesium phosphate, pectin, betacyclodextrin*. A composição do IQOS foi relatada contendo: *Tobacco, glycerol, water, guar gum, cellulose, and propylene glycol*.

Ao comparar os resultados dos testes do Accord e IQOS, não houve uma redução consistente na exposição às substâncias tóxicas, colocando em questão as reivindicações de segurança atuais da PMI para o IQOS, que são feitas com base na exposição reduzida. A captação de nicotina para os usuários da Accord foi mais lenta que a dos cigarros combustíveis, levando os fumantes a "compensar"; ou seja, inspirar mais profundamente para extrair mais nicotina, negando assim quaisquer benefícios à saúde dos cigarros com menos alcatrão.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 1 e Apêndice C.

Quadro 3. Respostas relacionadas à Pergunta 2: Esses produtos são menos danosos do que os produtos fumígenos combustíveis?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 2	Avaliação da Qualidade
2017	Peter Hajek <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	ECR	Ambos os cigarros eletrônicos e os produtos de reposição de nicotina foram considerados menos prazerosos do que os cigarros. No entanto, os cigarros eletrônicos proporcionaram maior satisfação e foram classificados como mais úteis para evitar fumar do que os produtos de substituição de nicotina. As diferenças entre os grupos no que concerne à fome e a depressão foram as mesmas.	0,54 Moderada
2019	Frank Lüdicke <i>et al</i>	Heat-Not-Burn Tobacco Product	ECR	As melhorias foram estatisticamente significantes em 5 dos 8 endpoints primários no mês, confirmando a hipótese de que o Tobacco Heating System 2.2 (THS) é uma alternativa aceitável aos cigarros para fumantes. Os autores citam que com base nos efeitos biológicos positivos, provavelmente apresentam menos riscos de danos do que o tabagismo continuado.	0,69 Moderada
2018	Dai Yuki <i>et al</i>	Tobacco Vapor Product (NTV)	ECR	Em relação ao número de tragadas, o NTV teve uma média de 9.3 ± 4.0 mg/24horas de nicotina na linha basal (baseline) e 5.0 ± 3.0 mg/24horas no 5º dia. Os resultados mostram que a mudança do uso de cigarro combustível para o uso de NTV melhorou as medidas dos biomarcadores de exposição dos pacientes.	0,77 Moderada
2013	Andreas Flouris <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	ECquasi-experiment al	Testes revelaram que os níveis de cotinina eram mais altos imediatamente após 1 hora após o tabagismo ativo no ACTIVE _{TOB} e no Sessões ACTIVE _{E-CIG} em comparação com as observadas na Sessão ACTIVE _{CON} ($p < 0.001$).	0,89 Alta

2018	Dharma N. Bhatta <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	A dupla utilização de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis é mais arriscada do que usar o produto sozinho e mudar de cigarros combustíveis. Assim, o uso duplo do cigarro eletrônico e cigarros combustíveis resulta em maior risco de infarto do miocárdio do que usar o produto sozinho e a mudança de cigarros para cigarros eletrônicos não foi associada a nenhum benefício em termos de redução do risco de infarto do miocárdio. Os cigarros eletrônicos não devem ser promovidos ou prescritos como alternativa menos arriscada aos cigarros combustíveis e não devem ser recomendados para parar de fumar entre pessoas com ou em risco de infarto do miocárdio. A cessação completa é a única maneira de reduzir o risco infarto do miocárdio.	0,64 Moderada
2018	Jesse Elias <i>et al</i>	Tabaco aquecido Accord e IQOS	Qualitativo	Accord - Alegação para saúde - não foi demonstrado ser mais seguro. Redução substancial de alguns compostos danosos à saúde não foi comprovada e nem a redução de doenças relacionadas ao tabagismo. IQOS - Alegação de saúde – aquece o tabaco, mas não queima. O fabricante alega que esse fato reduz a produção de substâncias químicas danosas ou potencialmente danosas. Substituir completamente os cigarros combustíveis por IQOS pode reduzir o risco de doenças relacionadas ao tabaco.	0,8 Alta

5.3. Pergunta 3

Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?

A Pergunta 3 foi objeto de estudo de duas revisões sistemáticas, três ensaios clínicos randomizados, dois ensaios clínicos quase-experimental e um estudo de coorte, conforme apresentado no Quadro 4.

Destaca-se que, em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, os oito estudos reportaram o cigarro eletrônico (Samir Soneji et al, 2017²⁸, Peter Hajek et al, 2019¹⁰, Lukasz Antoniewicz et al, 2019²⁹, Constantine I. Vardavas et al, 2012¹⁵, Wouter F. Visser et al, 2019¹⁷, Andreas Flouris et al, 2013¹¹, Won Hee Lee et al, 2019²⁷, Dharma N. Bhatta et al¹²) e nenhum analisou os tabaco aquecido. Todas as especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, como conteúdo, marca, etc, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Samir Soneji et al., 2017²⁸ – qualidade alta

A Revisão Sistemática e metanálise foi realizada com estudos longitudinais e teve como objetivo avaliar o uso inicial de cigarros eletrônicos e subsequente iniciação do tabagismo (cigarro combustível). A Revisão Sistemática concluiu que a probabilidade de iniciação ao tabagismo para quem usa cigarro eletrônico é de 23,2%, e para quem não o utiliza é de 7,2%, com uma razão de chances *Odds Ratio*- OR 3,50 (IC 95%, 2,38-5,16). Considerando o uso nos últimos 30 dias, a probabilidade de iniciação do tabagismo para os usuários de cigarro eletrônico foi de 21,5% e para os não usuários desses produtos de 4,6%, com uma razão de chances ajustada combinada para o consumo de cigarros nos últimos 30 dias no seguimento de 4,28 (IC 95%, 2,52-7,27).

O uso de cigarros eletrônicos está associado ao aumento das chances de início subsequente do tabagismo e do consumo atual de cigarros combustíveis entre adolescentes e adultos jovens, após o ajuste para fatores de risco demográficos, psicossociais e comportamentais conhecidos.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 5 e Apêndice C.

Peter Hajek et al., 2019¹⁰ – qualidade moderada

O objetivo do estudo ensaio clínico foi avaliar a eficácia entre cigarros eletrônicos comparados com a reposição de nicotina em adultos que procuram ajuda para parar de fumar (cigarros combustíveis) durante 1 ano. Dois participantes morreram durante a condução do ensaio clínico. Um morreu de doença isquêmica do coração no grupo de cigarro eletrônico, e um de lesão traumática da coluna no grupo de reposição de nicotina. Houve 27 eventos adversos graves no grupo de cigarros eletrônicos, e 22 no grupo de reposição de nicotina (no suplemento encontramos números diferentes). Das reações adversas pré-especificadas de interesse, a náusea foi relatada com mais frequência no grupo de reposição de nicotina 37,9% (169/446), contra 31,3% (137/438) no grupo de cigarros eletrônicos (RR 0,83 95% IC 0,69 – 0,99). Irritação da garganta ou boca ocorreu com mais frequência no grupo de cigarros eletrônicos 65,3% (286/438) vs. 51,2% (221/446) no grupo de reposição de nicotina (RR 1,27 95% IC 1,13 – 1,43). O autor prevê, nos métodos, que a análise de monóxido de carbono é menor que 8ppm, entretanto, nos resultados não cita quanto foi encontrado em ppm, e nem insere os dados nos apêndices. Isso deixa dúvidas referentes ao grupo que tenha apresentado melhor performance neste quesito.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 2,4,12 e Apêndice C.

Lukasz Antoniewicz et al., 2019²⁹ – qualidade alta

O objetivo do ensaio clínico foi examinar os efeitos agudos da inalação de aerossóis de cigarro eletrônico, com e sem nicotina, na função vascular e pulmonar em voluntários saudáveis. Dezesete indivíduos saudáveis inalaram aerossol de cigarro eletrônico com e sem nicotina em duas ocasiões distintas, de maneira cruzada e oculta

Avaliou-se o uso do cigarro eletrônico (*electronic cigarette aerosol*) com nicotina como fator de risco para asma, bem como episódios asmáticos mais graves que causam obstrução das vias aéreas. O estudo aponta os cigarros eletrônicos como uma má opção para ajudar na cessação do tabagismo, particularmente

para indivíduos com hiper-reatividade brônquica. Segundo os autores, os resultados sugerem que o aumento da rigidez arterial e a obstrução das vias aéreas, observadas após a inalação do cigarro eletrônico, é causada principalmente pela adição de nicotina e pode se traduzir em repercussões clínicas, particularmente em populações suscetíveis, bem como com seu uso crônico. Para as medidas vasculares (*SBP systolic blood pressure*), o grupo cigarro eletrônico (*electronic cigarette aerosol*) com nicotina apresentou aumento significativo em relação ao tempo ($p < 0,001$) partindo na linha de base de $109,4 \pm 9,5$ (*baseline*) para $117,4 \pm 13$ com 10 min de exposição e $114,5 \pm 12$ em 30 min exposição. O grupo cigarro eletrônico (*electronic cigarette aerosol*) sem nicotina na linha de base de $109,3 \pm 10,3$ (linha de base) para $111,2 \pm 16,1$ em 10 min e $108,8 \pm 15,4$ em 30 min.

Para as medidas cardíacas (HR), grupo cigarro eletrônico (*electronic cigarette aerosol*) com nicotina aumentou de $65,4 \pm 8,5$ na linha de base e se manteve elevada até 20 minutos de exposição para $69,7 \pm 12,9$ ($p < 0,015$) e no grupo cigarro eletrônico (*electronic cigarette aerosol*) sem nicotina partiu de $63,8 \pm 9,7$ linha basal para $62,7 \pm 8,4$ após 20 minutos de exposição.

Para as medidas de *pulse wave velocity* (PWV), o grupo cigarro eletrônico (*electronic cigarette aerosol*) na linha basal passou de $5,8 \pm 0,8$ para $6,3 \pm 0,9$ após 10 minutos de exposição. No grupo com cigarro eletrônico (*electronic cigarette aerosol*) sem nicotina não houve alteração entre valores da linha basal e após 10 minutos de exposição, permanecendo $6,3 \pm 0,9$.

Para a medida de *heart-rate corrected augmentation index* ΔI_{x75} o grupo exposto ao cigarro eletrônico (*electronic cigarette aerosol*) com nicotina partiu de $-5,1 \pm 9,5$ na linha de base para $-5,1 \pm 9,5$ com 10 minutos de exposição aumento considerado significativo ($p < 0,001$). Para cigarro eletrônico (*electronic cigarette aerosol*) sem nicotina partiu de $-2 \pm 9,2$ (linha basal) para $0 \pm 10,7$ com 10 minutos de exposição.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Constantine I. Vardavas *et al.*, 2012¹⁵ – qualidade baixa

O objetivo do ensaio clínico foi investigar se o uso do cigarro eletrônico por 5 min pode afetar a mecânica respiratória e o Feno dentro do contexto de um grupo

experimental versus controle. O ensaio clínico foi dividido em 2 grupos: grupo 1 (braço 1) – 30 indivíduos grupo intervenção fumar cigarro eletrônico exposição fumar cigarro eletrônico (11mg nicotina). Os indivíduos do grupo experimental foram instruídos a usar o cigarro eletrônico tantas vezes quanto costumavam fumar por 5 minutos e grupo 2 (braço 2) – 10 indivíduos grupo controle aleatoriamente selecionados. Os indivíduos do grupo controle foram convidados a usar o cigarro eletrônico com frequência semelhante, mas sem o cartucho de cigarro eletrônico, portanto, não foi criado o vapor do cigarro eletrônico impedindo o cegamento do grupo controle. As medidas foram realizadas 5 minutos após o uso do cigarro eletrônico. Um consumidor normal de cigarro eletrônico usaria o produto, provavelmente, várias vezes ao dia, portanto, o impacto clínico pode ser maior. Os autores citam que o aumento da resistência do fluxo é atribuível ao estreitamento agudo do diâmetro das vias aéreas periféricas, o que poderia, devido a edema mucoso localizado, levar à contração muscular (e broncospasmo) ou secreções. O cigarro eletrônico utilizado continha propilenoglicol (outros constituintes incluem linalol, nicotina, essência de tabaco e metil vanilina), e isso poderia ter auxiliado no desempenho das mudanças respiratórias medidas, pois a exposição ao propilenoglicol pode induzir à irritação respiratória e aumentar a probabilidade de desenvolver asma. Assim, não se pode excluir a possibilidade de que outros constituintes podem ser responsáveis ou agir em sinergia com o propilenoglicol para induzir às respostas respiratórias e oxidativas. Foi avaliado a função pulmonar dos indivíduos que fumam cigarro eletrônico considerando avaliação da função pulmonar, volume dinâmico dos pulmões, resistência respiratória. A *Fraction of Exhaled Nitric Oxide* (Feno) no grupo exposição diminuiu 16% (2.14 ppb de 13.02 ppb para 10.89 ppb, P 0.005) no grupo controle as concentrações Feno permaneciam mais baixas que o grupo do cigarro eletrônico e estáveis pré e pós exposição (de 8.76 ppb para 8.75 ppb, P 0.859). Usando *Impulse Oscillometry System* (IOS) como indicador da função pulmonar, impedância das vias aéreas em Z5Hz aumentaram no grupo experimental cerca de 0.033 kPa/(L/s) (95% CI, 0.016-0.050 kPa/ [L/s], P< .001), a resistência pulmonar no grupo experimental também aumentou em R5Hz, R10Hz e R20Hz em uma idade média de 0,031 kPa / (L / s) (IC95%, 0,014-0,048

kPa / [L / s]), 0,029 kPa / (L / s), (IC 95%, 0,013-0,045 kPa / [L / s]) e 0,030 kPa/(L / s), (IC95%, 0,010-0,051 kPa / [L / s]),

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 11 e no Apêndice C.

Wouter F. Visser *et al.*, 2019¹⁷ – qualidade moderada

O Ensaio clínico teve como objetivo avaliar o risco toxicológico da fumaça (vapor) do cigarro eletrônico para terceiros expostos (original em inglês: *Bystander*). Nenhuma marca específica foi reportada. O autor relatou que embora fossem esperados efeitos na saúde dos terceiros expostos, tais efeitos foram relativamente leves. É importante ressaltar que os níveis de nitrosaminas na fumaça (vapor) exalada são altas o suficiente para que um risco elevado de câncer não possa ser excluído, apenas um número limitado de cigarros eletrônicos atualmente no mercado contém quantidades significativas de *Tobacco-Specific Nitrosamines* (TSNAs). Os riscos associados a esses compostos poderiam ser evitados por meio da imposição de que os cigarros eletrônicos não contenham quantidades detectáveis de TSNAs.

Para avaliação exposição de terceiros 2 cenários foram avaliados (no carro e no escritório). A quantidade exalada por tragada o propylene glycol, nicotine, TSNAs, cobre foram 127µg, 2,14 µg, 77pg e 2,93ng respectivamente; no carro a concentração foi de 9,5 mg/m³ , 0,16 mg/m³, 5,8 ng/m³ e 219ng/m³ respectivamente; no escritório foi de 2,16 mg/m³ , 0,036 mg/m³, 1,31 ng/m³ e 50 ng/m³. Glicerol, formaldeído, acroleína and acetaldeído não foram detectados pois estavam abaixo do limite de detecção (quantificação).

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Andreas Flouris *et al.*, 2013¹¹ – qualidade alta

O ensaio clínico teve como objetivo estudar os efeitos cigarros eletrônicos nos níveis séricos de cotinina é semelhante aos gerados pelos cigarros de tabaco para o fumante passivo. Os resultados do estudo apontam que os cigarros eletrônicos geraram pequenas alterações na função pulmonar quando comparados com os cigarros combustíveis.

O estudo foi dividido em 2 grupos um de fumantes ativos outro de fumantes passivos; o grupo dos ativos foi estratificado nos seguintes subgrupos : *Active Control Session* (ACTIVE_{CON}) onde os participantes foram convidados a pseudo-fumar um cigarro apagado de uma marca de sua escolha; *Active Tobacco Cigarette Smoking Session* (ACTIVE_{TOB}) onde os participantes foram convidados a fumar dois cigarros convencionais de marca de sua escolha e *Active E-cigarette Smoking Session* (ACTIVE_{E-CIG}) onde participantes foram solicitados a fumar um cigarro eletrônico. As medidas foram realizadas antes, imediatamente após e 1 hora após o fumo. O grupo dos fumantes passivos foi estratificado em:

Passive Control Session (PASSIVE_{CON}) onde os participantes foram expostos ao ar do ambiente normal, *Passive Tobacco Cigarette Smoking Session* (PASSIVE_{TOB}) onde os participantes foram expostos ao ambiente de ar poluído com fumaça de cigarro combustível e *Passive E-cigarette Smoking Session* (PASSIVE_{E-CIG}) onde os participantes foram expostos ao ambiente ar poluído com fumaça de cigarro eletrônico.

Na primeira análise, uma estatística associação linear significativa foi detectada ($\tau\text{-}b=0,585, p<0.001$), bem como nenhuma diferença média ($z= -1,29, p=0,199$) entre os níveis séricos de cotinina observados imediatamente após e 1 hora após o ACTIVE_{TOB} e o Sessões do ACTIVE_{E-CIG}.

Para a segunda análise, testes Mann – Whitney U comparando os dados da função pulmonar coletados na linha de base, imediatamente após e 1 h após a exposição) não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os dois protocolos ($p>0.05$).

Na terceira análise, com o objetivo de detectar mudanças ao longo do tempo, os testes de Friedman não demonstraram flutuações estatisticamente significativas durante a sessão do ACTIVE_{CON} ($p>0.001$). Por outro lado, FEV1/FVC ($\chi^2 = 17,71, p<0.001$), FEF25-75 ($\chi^2=17.29, p<0.001$) e CO ($\chi^2=20.32, p<0.001$) mudaram significativamente ao longo do tempo durante a sessão do ACTIVE_{TOB}, enquanto a alteração observada em os níveis de cotinina estavam ligeiramente acima do nível de significância ($\chi^2=12,13, p=0,002$). Durante a sessão do ACTIVE_{E-CIG}, a cotinina foi o único parâmetro que flutuou significativamente ($\chi^2 = 14,93, p = 0,001$). Os testes post-hoc de Wilcoxon revelaram que a cotinina e

o CO aumentaram, enquanto o FEV1/FVC diminuiu significativamente imediatamente após o tabagismo na sessão do ACTIVE_{TOB} ($p \leq 0,001$).

Na quarta análise, que teve como objetivo detectar alterações entre os ensaios em cada ponto de tempo de coleta de dados individuais, os testes de Friedman não demonstraram diferenças estatisticamente significativas na linha basal ($p > 0,001$). Em contraste, cotinina ($\chi^2=20,13$, $p < 0,001$), FEV1/FVC ($\chi^2=25,66$, $p < 0,001$), FEF₂₅₋₇₅ ($\chi^2=15,70$, $p < 0,001$) e CO ($\chi^2=26,07$, $p < 0,001$) foram significativamente diferentes entre os ensaios imediatamente após o tabagismo ativo. Os níveis de cotinina ($\chi^2=25,20$, $p < 0,001$) permaneceram significativamente diferentes entre os ensaios 1 h após o tabagismo ativo. Os testes post-hoc de Wilcoxon revelaram que os níveis de cotinina eram mais altos imediatamente após e 1 hora após o fumo ativo nas sessões do ACTIVE_{TOB} e do ACTIVE_{E-CIG} em comparação com os observados na sessão do ACTIVE_{CON} ($p < 0,001$). Além disso, imediatamente após o fumo ativo, o FEV1 / FVC diminuiu e o CO aumentou na sessão do ACTIVE_{TOB} em comparação com as sessões do ACTIVE_{CON} e do ACTIVE_{E-CIG} ($p < 0,001$).

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 2, no Apêndice C e Siglas.

Won Hee Lee et al., 2019²⁷ – qualidade baixa

O ensaio clínico teve como objetivo estudar os efeitos biológicos de aromatizantes *e-líquids* (com e sem nicotina) nas *Human-induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells* (iPSC-Ecs) indicam que aromas tiveram efeitos tóxicos na viabilidade e função das células endoteliais. No grupo cigarro eletrônico os níveis de nicotina e cotinina no plasma na linha de base eram de 1,0ng/ml \pm 0,6 e de 127,5ng/ml \pm 16,7 respectivamente e imediatamente após fumar o cigarro eletrônico mudou para 12.3ng/ml \pm 3.3 ($p < 0,001$) de nicotina e 116.8ng/ml \pm 16.0 de cotinina. Os níveis de nicotina para o cigarro combustível evoluíram de 0,6ng/ml \pm 0,1 de linha basal para 12.6 ng/ml \pm 1.9 imediatamente após fumar o cigarro combustível e 99,4 ng/ml \pm 33,9 cotinina na linha basal para 94.1 \pm 32.5 imediatamente após fumar. O produto com sabor de canela foi a amostra mais tóxica testada, produzindo citotoxicidade forte em iPSC-Ecs, que

levou à diminuição da sobrevivência celular, respostas angiogênicas prejudicadas e aumento dos níveis de *reactive oxygen species* (ROS).

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 12 e no Apêndice C.

Dharma N. Bhatta *et al*, 2019¹² – qualidade moderada

O estudo de coorte teve como objetivo testar a relação entre uso de cigarro eletrônico e infarto do miocárdio. Foi utilizada regressão logística para determinar a associação entre o início do uso de cigarro eletrônico e o Infarto do Miocárdio (IM). O uso diário de cigarros eletrônicos (odds ratio ajustado, 2,25, 95%: 1,23–4,11) e de uso de algum dia cigarros eletrônicos (1,99, 95%: 1,11–3,58) foi associado de forma independente ao aumento da chance de ter um IM com uma resposta dose-significativa ($P < 0,0005$). A razão de chances para o uso duplo diário (cigarro eletrônico e cigarro combustível) de ambos os produtos foi de 6,64, em comparação com um fumante de cigarros combustíveis que nunca usou cigarro eletrônico.

A análise multivariável transversal da relação entre o uso de cigarros eletrônicos e a presença de um infarto do miocárdio momento de pesquisa 1 ajustando para o cigarro combustível, variáveis demográficas e clínicas do tabagismo aumentaram significativamente as chances de ter tido um infarto do miocárdio para usuários de alguns dias de cigarro eletrônico (OR 1,99, IC 95%: 1,11–3,58) e para usuários todos os dias de cigarro eletrônico (ORa, 2,25, IC 95%: 1,23–4,11). O risco de ter tido infarto do miocárdio não era significativamente elevado em ex-usuários de cigarro eletrônico (ORa, 1,25, IC 95%: 0,93-1,69). Todas variações de fatores foram $< 1,1$, indicando que os efeitos do cigarro eletrônico e de cigarro combustível eram fatores de riscos independentes dos para infarto do miocárdio.

As chances totais de ter um infarto do miocárdio entre os fumantes diários de cigarro combustível que também usam cigarros eletrônicos todos os dias (usuários duplos) são (chances de infarto do miocárdio entre fumantes todos os dias) x (chances de infarto do miocárdio entre cigarros eletrônicos usuário todos) = $2.95 \times 2.25 = 6.64$ em comparação com um fumante (de cigarro combustível) que nunca usou cigarros eletrônicos.

Uso duplo do cigarro eletrônico e cigarros combustíveis resulta em maior risco de infarto do miocárdio do que utilizar o produto sozinho, ainda, a mudança de cigarros combustíveis para cigarros eletrônicos não foi associada a nenhum benefício em termos de redução do risco de infarto do miocárdio. Os cigarros eletrônicos não devem ser promovidos ou prescritos como alternativa menos arriscada aos cigarros combustíveis, e não devem ser recomendados como mecanismo de cessação de fumar entre pessoas com ou em risco de infarto do miocárdio.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 2 e no Apêndice C.

Quadro 4. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 3: Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 3	Avaliação da Qualidade
2017	Samir Soneji et al	Cigarro eletrônico	Revisão Sistemática	O risco de se tornar tabagista é três vezes maior entre os usuários de CE. A razão de chances para o início subsequente do tabagismo de 3,50 (IC 95%, 2,38-5,16) para os usuários de linha de base do cigarro eletrônico em comparação com os usuários da linha de base dos que nunca usaram cigarro eletrônico.	0,91 Alta
2019	Peter Hajek et al	Cigarro eletrônico	ECR	No que concerne aos efeitos adversos, seis eventos graves foram relatados (5 no grupo cigarro eletrônico e 1 grupo reposição de nicotina). Os dois participantes que foram hospitalizados com pneumonia estavam fumando na época (um fazia uso dual). O participante no grupo do cigarro eletrônico, hospitalizado com asma, parou recentemente de usar cigarro eletrônico e teve recaída para o fumo. Um caso de exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ocorreu com o uso de cigarro e cigarro eletrônico. Apesar dos efeitos adversos graves, o estudo cita que não foi desenhado para verificar a segurança nem a diferença na ocorrência de efeitos adversos pulmonares, que foi de	0,54 Moderada

				1,1% no grupo cigarro eletrônico e 0,2% no grupo de reposição de nicotina.	
2019	Lukasz Antoniewicz et al	Cigarro eletrônico	ECR	A nicotina do cigarro eletrônico causou um aumento na resistência ao fluxo indicando obstrução das vias aéreas condutoras, causando aumento da pressão sanguínea. O cigarro eletrônico inalado com nicotina tem um impacto agudo na função vascular e pulmonar. O uso crônico pode levar a efeitos adversos à saúde a longo prazo. O aumento da rigidez arterial e obstrução das vias aéreas, observada após a inalação do cigarro eletrônico, é causada principalmente pela adição de nicotina e pode gerar repercussões clínicas em populações suscetíveis ou com seu uso crônico.	0,8 Alta
2014	Constantine I. Vardavas et al	Cigarro eletrônico	ECR	O uso de um cigarro eletrônico por 5 minutos causou um aumento na impedância, na resistência do fluxo das vias aéreas periféricas e no estresse oxidativo entre fumantes saudáveis. Embora as diferenças no estudo sejam de significância estatística, as alterações clínicas podem ser pequenas para serem de grande importância clínica.	0,46 Baixa

2019	Wouter F. Visser et al	Cigarro eletrônico	Ecquasi-experimental	Fumantes passivos de cigarros eletrônicos podem experimentar irritação no trato respiratório superior e nos olhos, bem como efeitos sistêmicos da nicotina, incluindo aumento da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica mais alta. Um risco aumentado de câncer não pôde ser excluído. Embora os níveis de nitrosaminas específicas do tabaco no vapor exalado sejam altos o suficiente para que um risco elevado de câncer não possa ser excluído, apenas um número limitado de e-líquidos atualmente no mercado contém quantidades significativas de tobacco-specific nitrosamines TSNA.	0,69 Moderada
2013	Andreas Flouris et al	Cigarro eletrônico	Ecquasi-experimental	Os resultados dos cigarros eletrônicos testados, com relação ao efeito de tabagismo ativo e passivo, demonstraram que os níveis séricos de cotinina são semelhantes ao gerado pelo cigarro combustível. Em contraste, o fumo agudo ativo e passivo do tabaco prejudica significativamente a função pulmonar.	0,89 Alta
2019	Won Hee Lee et al	Cigarro eletrônico	Ecquasi-experimental	Aromas no <i>e-líquid</i> têm efeitos prejudiciais sobre a viabilidade e a função das células endoteliais devido às mudanças no aumento da atividade de <i>reactive oxygen species</i> (ROS). O uso de cigarros eletrônicos aumenta as concentrações plasmáticas de nicotina comparáveis aos níveis alcançados	0,5 Baixa

				pelos cigarros combustíveis. Os resultados mostram inflamação dos induced <i>pluripotent stem cell-derived endothelial cells</i> iPSC-Ecs.	
2018	Dharma N. Bhatta et al	Cigarro eletrônico	Coorte	O uso diário de cigarros eletrônicos está associado a um risco aumentado de infarto do miocárdio. Os efeitos do uso dos cigarros eletrônicos são semelhantes ao do cigarro combustível. As chances aumentadas de infarto do miocárdio estão similarmente e significativamente associados ao tabagismo em ambos os estudos (cigarro eletrônico x cigarro combustível), com estimativas mais altas no presente estudo (ex-fumante [1.48: 1.01–2.15 versus 1.70: 1.51–1,91], usuários de alguns dias [2,38: 1,40–4,06 versus 2,36; 1,80–3,09] e usuários de todos os dias [2,95: 1,91–4,56 versus 2,72: 2,29–3,24]).	0,64 Moderada

5.4. Pergunta 4

Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?

A Pergunta 4 foi objeto de estudo de uma revisão sistemática, um estudo de coorte e um ensaio clínico randomizado, conforme apresentado no Quadro 5. Destaca-se que em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, dois estudos, RS e ECR, reportaram o cigarro eletrônico (Mc Robbie et al, 2014¹⁶ e Riccardo Polosa et al, 2014¹⁸). Todas as especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, como conteúdo, marca, etc, constam no Apêndice C – planilha de extração de dados.

Mc Robbie et al., 2014¹⁶ – qualidade alta

O principal objetivo da revisão sistemática foi avaliar a eficácia dos cigarros eletrônicos (CEs) para ajudar as pessoas que fumam a alcançar a abstinência do fumo de cigarros combustíveis a longo prazo. A revisão sistemática apresentou dois ensaios clínicos randomizados (ECR), abrangendo 662 participantes, e mostrou que os fumantes que usavam cigarros eletrônicos de nicotina (CE) tinham uma probabilidade significativamente maior de parar de fumar do que os fumantes que usavam placebo, no entanto, o tamanho do efeito é pequeno (5%). Comparando as taxas de abstinência do grupo cigarro eletrônico com nicotina com o grupo cigarro eletrônico placebo nenhuma diferença estatística de heterogeneidade entre os estudos foram encontradas ($\text{Chi}^2 = 0.30$, $P = 0.58$; $I^2 = 0\%$) e os resultados combinados dos ECR mostraram que o uso de cigarro eletrônico com nicotina foi associado com maiores taxas de cessação do que o grupo placebo (RR 2.29, 95% CI 1.05 - 4.96). Os estudos de Coorte, também presentes na revisão sistemática, mostraram uma variação desse benefício entre 14% - 44% para cessação do fumo, sendo Caponnetto (2013) 14% (2/14), Ely (2013) 44% (21/48) e Polosa, (2011) 23% (9/40). A falta de confirmação bioquímica dessa redução limita a interpretação dos dados. O autor conclui que os cigarros eletrônicos com nicotina ajudam fumantes a parar de fumar a longo prazo, em comparação com placebo. No entanto, o estudo foi baseado numa pequena população e amplos intervalos de confiança

(N=489 grupo cigarro eletrônico, n= 173 grupo placebo RR 2.29, 95% CI 1.05 - 4.96).

Outras informações deste estudo podem ser observadas e no Apêndice C.

Riccardo Polosa et al., 2014¹⁸ – qualidade moderada

O objetivo do presente estudo foi investigar a eficácia e tolerabilidade a longo prazo do cigarro eletrônico 'Categoria' (marca) por até 24 meses. Neste estudo do tipo coorte para o desfecho redução de 50% no número de cig/dia n=11/40, em 27,5% dos indivíduos, partindo de mediana de 24 cig/dia para 4 cig/dia (p=0,003) em 24 meses. Para o monóxido de carbono foram coletados *exhaled Carbon Dioxide* (eCO) de 24 ppm para 10 ppm no 24º mês. Foi observada redução >50% de 24 cigarros combustíveis/dia na linha de base para 4 cig/dia (p<0,001) no 24º mês após o uso de cigarro eletrônico, o que corresponde a 40% (16/40) dos indivíduos e quanto ao eCO houve redução de 27,5 ppm na linha de base para 8,5 ppm 24 meses após o uso de cigarro eletrônico.

O fracasso de deixar de fumar foi considerado pelo autor como <50% de redução do fumo. Neste grupo, a linha de base apresentou um consumo de 25 cig/dia que passou para 20 cigarros por dia no 24º mês e o eCO aumentou de 16 ppm na linha de base para 25 ppm após 24 meses após o uso de cigarro eletrônico. Apesar de previstos nos métodos, dados de depressão e dependência de nicotina não estão descritos nos resultados. Não foi fornecido o valor preciso de nicotina por fase, e não foi calculada a cotinina. Produto (marca "Categoria") foi descontinuado, assim, os indivíduos compraram outros tipos de cigarros eletrônicos. Fumantes que não pretendem parar após o uso de cigarros eletrônicos mostraram redução significativa do uso de cigarros combustíveis, boa tolerabilidade e nenhum aumento aparente dos sintomas de abstinência. Os participantes que estavam interessados em usar o e-cigarette (23/40; 57,5%) também puderam aderir ao programa e retornar para a visita final de acompanhamento aos 24 meses, com um coeficiente de abandono geral de 12,5%. Além disso, 27% de redução no consumo de cigarro foi observada em 27,5% dos participantes, com uma redução substancial de 24 para 4 cig / dia. No

geral, a redução combinada e a abstinência do tabagismo foram demonstradas em 40% dos participantes até o final do estudo.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 13 e no Apêndice C.

Peter Hajek et al, 2019¹⁰ – qualidade moderada

O objetivo do estudo ensaio clínico foi avaliar a eficácia entre cigarros eletrônicos comparados com a reposição de nicotina em adultos que procuram ajuda para parar de fumar (cigarros combustíveis) durante 1 ano. No ensaio clínico, a abstinência na 52^a semana no grupo do cigarro eletrônico foi de 18% (79/438), e no grupo reposição de nicotina (nicotine replacement) foi de 9,9% (44/446), considerando as perdas de seguimento (RR = 1,83 95% IC 1,30 – 2,58). Para a abstinência entre 26 e 52 semanas, no grupo do cigarro eletrônico foi de 21% (93/438) e no grupo reposição de nicotina (nicotine replacement) de 11,9% (53/446) (RR = 1,79 95% IC 1,32 – 2,44). Para a abstinência em 4 semanas *after target quit date*, o grupo do cigarro eletrônico apresentou 43,8% (192/438) e 30% (134/446) no grupo de reposição de nicotina (RR = 1,45 95% IC 1,22 – 1,74), com análise de sensibilidade com risco relativo ajustado (RR = 1,43 95% IC 1,20 – 1,70).

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 2,3,12 e no Apêndice C.

Quadro 5. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 4: Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 4	Avaliação da Qualidade
2014	Mc Robbie et al	Cigarro eletrônico (CE)	Revisão Sistemática	Existem evidências de que os cigarros eletrônicos (CE) são úteis para cessação do tabagismo. Comparando CE e placebo de CE, os participantes tiveram maior probabilidade de se abster de fumar por pelo menos seis meses (RR 2,29, IC 95% 1,05 a 4,96; placebo 4% versus CE 9%; 2 estudos; GRADE: baixo). O único estudo que comparou CE com adesivo de nicotina não encontrou diferença significativa (RR 1,26, IC 95%: 0,68 a 2,34; GRAU: muito baixo). Um número maior de pessoas foi capaz de reduzir o consumo de cigarro em comparação entre os CEs com placebo (RR 1,31, IC 95% 1,02 a 1,68, 2 estudos; placebo: 27% versus CE: 36%; GRADE: baixo) e comparado com adesivo (RR 1,41, IC 95% 1,20 a 1,67, 1 estudo; adesivo: 44% versus CE: 61%; GRADE: muito baixo).	1,0 Alta
2014	Riccardo Polosa	Cigarro eletrônico	Coorte	Foi observada redução >50% passando de 24 cigarros combustíveis/dia na linha de base para 4 cig/dia no 24º mês após o uso de cigarro eletrônico, o que corresponde a 40% (16/40) dos indivíduos. Fumantes que não pretendem parar de fumar podem utilizar o cigarro eletrônico para cessar o tabagismo. Desfecho 80% de redução do tabagismo n=6/40 (p<0,001) 15% dos indivíduos que usaram o cigarro eletrônico podem cessar o tabagismo; Embora não seja formalmente regulamentado, o cigarro eletrônico pode ajudar os fumantes, não	0,64 Moderada

				dispostos a parar, de permanecer abstinentes ou reduzir o consumo de cigarros.	
2019	Peter Hajak	Cigarro eletrônico	ECR	Em relação a abstinência na 52ª semana, no grupo do cigarro eletrônico esta foi de 18% (79/438) e no grupo de reposição de nicotina (nicotine replacement) 9,9% (44/446) considerando as perdas de seguimento (RR = 1,83 95% IC 1,30 – 2,58) com análise de sensibilidade com risco relativo ajustado (RR = 1,75 95% IC 1,24 – 2,46).	0,54 Moderada

5.5. Pergunta 5

Tais dispositivos são atrativos para crianças e adolescentes? Podem provocar iniciação do tabagismo?

A Pergunta 5 foi objeto de estudo de uma revisão sistemática e três coortes, conforme apresentado no Quadro 6. Destaca-se que, em relação ao tipo de dispositivo eletrônico para fumar, os quatro estudos reportaram o cigarro eletrônico (Samir Soneji et al, 2017³⁴, Karma McKelvey et al, 2018²⁰, Kaitlyn M. Berry et al, 2019²¹, Jessica L. Barrington-Trimis et al, 2016²²). Todas as especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, como conteúdo, marca, etc, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Samir Soneji et al., 2017³⁴ – qualidade alta

O objetivo da revisão sistemática com metanálise de estudos longitudinais foi avaliar o uso inicial de cigarros eletrônicos e a subsequente iniciação do tabagismo. Em sete estudos, com uma metanálise de efeitos aleatórios, a razão de chances ajustada combinada para o início subsequente do tabagismo foi de 3,50 (IC 95%, 2,38-5,16) para os usuários de linha de base do cigarro eletrônico em comparação com os usuários da linha de base que nunca usaram cigarro eletrônico. Em dois estudos, com uma meta-análise de efeitos aleatórios, a razão de chances ajustada combinada para o consumo de cigarros foi de 4,28 (IC 95%, 2,52-7,27) para os usuários na linha de base de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias, em comparação com não usuários na linha de base nos últimos 30 dias. Os resultados sugerem que o uso de cigarros eletrônicos é um forte fator de risco para o tabagismo entre adolescentes e adultos jovens.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 3 e no Apêndice C.

Karma McKelvey et al., 2018²⁰ – qualidade moderada

O objetivo da coorte foi construir uma base de evidências para percepções de risco e uso de cigarros eletrônicos baseados em cápsulas (*pod-based e-cigarettes*), entre adolescentes e adultos jovens. Os jovens com idade média de 19,3 anos relataram o uso de todos os 3 produtos, quais sejam, *Pod-based e-*

cigarettes, cigarro eletrônico e o combustível, 41/163 (25,2%). As frequências de uso foram as seguintes: somente do *Pod-based e-cigarettes* 4/163 (2.5%); somente de cigarro eletrônico 33/163 (20.2%); uso de cigarro combustível 24/163 (14.7%); *Pod-based e-cigarettes* e cigarro eletrônico 21/163 (12.9%); *Pod-based e-cigarettes* e cigarro combustível 2/163 (1.2%); cigarro eletrônico e cigarro combustível 38/163 (23.3%) e *Pod-based e-cigarettes*, cigarro eletrônico e cigarro combustível 41/163 (25.2%). Para *Pod-based e-cigarettes* a percepção de riscos sociais definida pelo autor como “cool” foi em média 16,6 (DP 27,4) e para outros tipos (cigarro convencional ou cigarro eletrônico) a média foi de 14,9 (DP 26,4). Em relação aos riscos de curto prazo como tosse, falta de ar e se sentir tonto no *Pod-based e-cigarettes* foram relatados pelos indivíduos em média de 50,9 (DP 32,9), 50,6 (DP 33,6) e 49,9 (DP36,9), respectivamente. Os indivíduos enxergaram como riscos de longo prazo a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com média de 21.3 (DP 27,5) e de se tornar viciado com média de 60 (DP 33,9).

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Kaitlyn M. Berry et al., 2019²¹ – qualidade moderada

O objetivo do estudo foi avaliar as associações entre o uso prévio de cigarros eletrônicos e o uso de outros produtos do tabaco (citados no artigo como: cigar, cigarillo, filtered cigar, pipe, hookah, smokeless tobacco, snus, dissolvable tobacco, bidi, or kretek) com a subsequente iniciação do uso de cigarro combustível com 2 anos de *follow-up*. O estudo do tipo coorte incluiu 6.123 jovens ingênuos de tabaco (*tobacco naive*), o uso de cigarros combustíveis no momento de pesquisa 3 (6,1% no total) foi maior entre os usuários anteriores de cigarros eletrônicos (20,5%) e usuários anteriores de outros produtos (21,1%), em comparação com jovens sem uso prévio de tabaco (3,8%). Da mesma forma, o uso de cigarros nos últimos 30 dias no momento de pesquisa 3 (2,1% da amostra total) foi mais alto entre os usuários de outro produto do tabaco (8,2%), seguidos por usuários anteriores de cigarros eletrônicos (5,9%) e sem uso prévio de tabaco (1,4%). Quando estratificados pelo grupo de risco no momento de pesquisa 1, a associação entre o uso de cigarros eletrônicos e o subsequente uso de cigarros convencionais foi mais forte entre os jovens de baixo risco (OR,

8,57;IC95%, 3,87-18,97) do que entre os jovens de risco intermediário e / ou de alto risco (OR, 3,51; 95%, 2,52-4,89) (P para interação = 0,02).

Usando os coeficientes dos modelos de regressão logística multivariável para calcular as probabilidades previstas de uso de cigarro combustível, os usuários de cigarro eletrônico considerados de baixo risco tiveram probabilidade ajustada semelhante de se tornarem usuários de cigarro combustível (OR, 9,9%; IC95%, 3,9% -15,9%) comparado com jovens de risco intermediário e / ou de alto risco sem uso prévio de tabaco (OR, 6,5%; IC95%, 5,4% -7,5%). Os riscos foram classificados como intermediário e/ou alto e baixo, sendo esse, quando nenhuma das respostas a seguir forem marcadas considerando: Personalidade que busca de sensações ("gosto de fazer coisas assustadoras", "gosto de experiências novas e emocionantes, mesmo que eu tenha que quebrar as regras", "prefiro amigos emocionantes e imprevisíveis"); comportamentos para correr riscos (já usou álcool, já usou maconha, já usou Ritalina, Adderall, analgésicos, sedativos ou tranqüilizantes sem receita médica) e susceptibilidade ao cigarro ("você já ficou curioso em fumar um cigarro?", "você acha que vai fumar um cigarro no próximo ano?", "se um de seus melhores amigos lhe oferecesse um cigarro, você o fumaria?").

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Jessica L. Barrington-Trimis et al., 2016²² – qualidade moderada

Estudo prospectivo de 5 coortes atingindo até 12ª série (na escola) em 1995 (A), 1998 (B), 2001(C), 2004(D) e 2014(E), para descrever padrões de tabagismo entre adolescentes ao longo desses anos. O objetivo foi comparar a taxa total do uso cigarro eletrônico ou cigarro combustível em 2014 à taxa de uso de cigarros combustíveis em 2004, antes da disponibilização dos cigarros eletrônicos.

Entre os estudantes do 12º ano, a prevalência ajustada do uso de cigarros convencionais ou cigarros eletrônicos em 2014 foi de 32,1%, substancialmente maior que a prevalência ajustada do uso de cigarros combustíveis em 2004 (20,4%; P <0,0001) e um pouco maior que a prevalência ajustada em 2001 (30,2%; P = 0,41). Para o cigarro combustível encontrou-se a diferença entre a prevalência ajustada de 7,8% em 2014 e 9,0% em 2004, sugerindo a substituição de cigarros combustíveis por cigarros eletrônicos. Para novos usuários de

cigarro eletrônicos (4,7% dos estudantes), a diferença entre a prevalência combinada do uso de cigarro eletrônico ou cigarro combustível foi 13,7% 2014 e a prevalência do uso de cigarros combustível foi 9,0% em 2004. Os autores reportam que os estudantes provavelmente não usariam cigarros combustíveis se os cigarros eletrônicos não existissem, pressupondo que o coeficiente de tabagismo de 2004 a 2014 não teria mudado.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 11 e no Apêndice C.

Quadro 6. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 5: Tais dispositivos são atrativos para crianças e adolescentes? Podem provocar iniciação do tabagismo?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 5	Avaliação da Qualidade
2017	Samir Soneji <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Revisão Sistemática	As probabilidades combinadas de tabagismo nos últimos 30 dias no acompanhamento foram de 23,2% para usuários de cigarro eletrônico (CE) e 7,2% para os que nunca haviam fumado CE. O uso de CEs está associado à chances aumentadas de iniciação do tabagismo entre adolescentes e jovens adultos.	0,91 Alta
2018	Karma McKelvey <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	Frequência de uso dos <i>Pod-Based e-Cigarettes</i> , cigarros eletrônicos, e/ou cigarros combustíveis em adolescentes entre uso exclusivo de cigarros eletrônicos, uso simultâneo de cigarro eletrônico e cigarro combustível e somente o uso de cigarro combustível variou entre 1,2% - 25,2%. Os <i>pod-based e-cigarettes</i> são percebidos pelos adolescentes como menos danosos, o que fornece uma percepção errônea adicional de riscos à saúde, o que pode resultar em dependência de nicotina.	0,64 Moderada
2019	Kaitlyn M. Berry <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	O cigarro eletrônico como primeiro produto do tabaco foi associado à mais de 4 vezes as chances de uso de cigarro combustível e quase 3 vezes as chances de uso atual de cigarro combustível em 2 anos de acompanhamento em jovens norte-americanos. Foi estimado que 21,8% do uso de cigarros combustíveis e 15,3% do uso atual de cigarros combustíveis em jovens americanos podem ser atribuídos à iniciação em produtos de tabaco através do uso de cigarros eletrônicos.	0,64 Moderada

2016	Jessica L. Barrington-Trimis <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	O estudo conclui que os adolescentes são um novo grupo de usuários que provavelmente não usariam tabaco na ausência de cigarros eletrônicos, o que representa uma ameaça potencial à saúde pública de populações adolescentes.	0,55 Moderada
------	---	--------------------	--------	--	------------------

5.6. Pergunta 6

Esses produtos possuem aditivos proibidos pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 14/2012? Principalmente aditivos que conferem aromas e sabores aos produtos?

A Pergunta 6 foi objeto de estudo de uma revisão narrativa, conforme apresentado no Quadro 7. Destaca-se que em relação ao tipo de dispositivo eletrônico para fumar, o estudo reportou o cigarro eletrônico (Rachel Grana et al, 2014⁹⁰) . Todas as demais especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Rachel Grana *et al.*, 2014⁹⁰ – qualidade moderada

O estudo teve como objetivo conduzir uma revisão científica sobre cigarros eletrônicos. A revisão apontou que as evidências disponíveis, no momento, embora limitadas, apontam para altos níveis de uso duplo de cigarros eletrônicos com cigarros combustíveis, sem benefícios comprovados de cessação e aumentando rapidamente do início do uso de cigarros eletrônicos pela juventude. O desejo de parar de fumar, usando o cigarro eletrônico como meio, é frequentemente citado, outros motivos comuns para o uso dos produtos eletrônicos são: contornar as leis contra o fumo e reduzir o consumo dos cigarros combustíveis, o que pode reforçar os padrões de uso duplo (dual) e atrasar ou impedir o abandono.

Apesar dos dados serem limitados, as emissões de cigarros eletrônicos não são meramente "vapor de água inofensivo" [... *it is clear that e-cigarette emissions are not merely "harmless water vapor," as is frequently claimed, and can be a source of indoor air pollution...*][contendo por exemplo, Formaldehyde 0.2–5.61 µg; Acetaldehyde 0.11–1.36 µg; Acrolein 0.07–4.19 µg; o-Methylbenzaldehyde µg 0.13–0.71; Toluene ND–0.63 µg; p,m-xylene ND–0.2 µg; NNN ND–0.00043 ng; NNK ND–0.00283 ng; Cadmium ND–0.022 ng; Nickel, 0.011–0.029 ng; Lead 0.003–0.057 ng (ND - not determined)] como costuma ser reivindicado, e podem ser uma fonte de poluição do ar em ambientes fechados. As políticas contra o fumo protegem os não fumantes da exposição às toxinas e incentivam a

cessação do tabagismo⁹¹. As políticas 100% contra o tabagismo têm efeitos maiores no consumo e na prevalência do tabagismo⁹², bem como nas internações hospitalares por infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, e outras emergências cardiovasculares e pulmonares⁹³.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Quadro 7. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 6: Esses produtos possuem aditivos proibidos pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 14/2012? Principalmente aditivos que conferem aromas e sabores aos produtos?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 6	Avaliação da Qualidade
2014	Rachel Grana et al	Cigarro eletrônico	Revisão Narrativa	<p>Nos Estados Unidos: em março de 2014, 27 estados americanos possuíam leis que restringiam as vendas de cigarros eletrônicos a menores de idade, 1 estado (Minnesota) tributava cigarros eletrônicos como produtos de tabaco e 3 estados (Nova Jersey, Dakota do Norte e Utah) juntamente com mais de 100 municípios (incluindo Nova York, Los Angeles, San Francisco e Chicago) proibiram o uso de cigarros eletrônicos em ambientes internos 100% livres de fumo. Outros 9 estados restringiram o uso de cigarros eletrônicos em outros locais.</p> <p>No Reino Unido: em fevereiro de 2014, o Parlamento Europeu aprovou uma diretiva revisada para produtos de tabaco da União Europeia, que regula cigarros eletrônicos com concentrações de nicotina de até 20 mg/mL (uma quantidade igual à de um maço de cigarros) como tabaco. Cigarros eletrônicos com concentrações mais altas de nicotina ou usos terapêuticos pretendidos serão regulados como dispositivos médicos.</p>	0,55 Moderada

5.7. Pergunta 7

Esses produtos causam dependência?

Não foram entregues estudos para a resposta desta Pergunta na audiência 1.

5.8. Pergunta 8

Esses produtos constituem porta de entrada para outras drogas? Outras drogas podem ser usadas nestes dispositivos?

A Pergunta 8 foi objeto de um estudo de coorte, conforme apresentado no Quadro 8.

Destaca-se que, em relação ao tipo de dispositivo eletrônico para fumar, o estudo reportou o cigarro eletrônico. Todas as demais especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Hongying Dai et al., 2018²⁴ – qualidade moderada

O objetivo do estudo de coorte foi examinar as associações de uso de cigarros eletrônicos na linha de base (momento de pesquisa 1) e uso subsequente de maconha (usuário nos últimos 12 meses [P12M] ou uso constante) 1 ano depois (momento de pesquisa 2). Estratificar por faixas etárias (12-14 e 15-17 anos) para aprimorar nossa compreensão desse potencial relação.

A coorte cita que foram acompanhados jovens entre 12 a 17 anos durante 1 ano que nunca consumiram maconha no momento de pesquisa 1 (n = 10364; 2013–2014). Regressões logísticas multivariáveis foram realizadas para avaliar associações entre o uso de cigarros eletrônicos momento de pesquisa 1 e o uso de maconha nos últimos 12 meses (P12M) no momento de pesquisa 2. Foi encontrado que o uso de cigarro eletrônico (no momento de pesquisa 1) está associado ao aumento da probabilidade de uso de maconha P12M (odds ratio ajustada [ORa] = 1,9; intervalo de confiança de 95% [IC]: 1,4–2,5) no momento de pesquisa 2.

Houve uma interação significativa entre uso de cigarro eletrônico e idade (P <0,05) com ORa = 2,7 (IC95%: 1,7-4,3) para adolescentes de 12 a 14 anos e

ORa = 1,6 (IC95%: 1,2–2,3) para adolescentes de 15 a 17. A associação com uso intenso de maconha foi significativo entre os adolescentes mais jovens (ORa = 2,5; 95% IC: 1,2-5,3).

Para o uso de substâncias, 5,1% (4,6-5,5) n=511 dos adolescentes relataram sempre usar cigarros eletrônicos, 6,0% (5,4-6,7) n=619 relataram tabagismo, 31,0% (29,6-32,4) n=3088 relataram beber álcool, 7,3% (6,7-7,9) n=743 relataram o uso de medicamentos(sem fins de tratamento), 0,2% (0,2-0,3) n=29 relataram sempre usar de drogas ilícitas.

No geral, 8,7% (8,1-9,3) n=897 dos que nunca utilizaram a maconha no momento de pesquisa 1 relataram o uso de maconha no momento de pesquisa 2. Mais de 1 em cada 4, n=137 adolescentes, [26,6% (22,6-31,1)] que já usavam cigarros eletrônicos no momento de pesquisa 1 consumiram maconha no momento de pesquisa 2, em comparação com 7,7%, n=759, (7,1-8,4) dos adolescentes que nunca usaram cigarros eletrônicos no momento de pesquisa 1 (P <0,05).

Após o ajuste para fatores demográficos e uso de outras substâncias, os usuários de cigarro eletrônico no momento de pesquisa 1 tiveram maior probabilidade de relatar o uso subsequente de maconha P12M no momento de pesquisa 2 (ORa = 1,9; IC: 1,4-2,5).

A associação entre o uso inicial de cigarro eletrônico na linha de base e o uso de maconha P12M no momento de pesquisa 2 foi significativa entre os adolescentes mais jovens de 12 a 14 anos (29,2% vs 5,5%; ORa = 2,7; IC: 1,7–4,3) e adolescentes de 15 a 17 anos (25,3% vs 10,6%; ORa = 1,6; IC: 1,2–2,3). A associação entre o uso de cigarro eletrônico na linha basal e o uso subsequente pesado de maconha foi significativa entre os adolescentes jovens (12,0% vs 1,9%; ORa = 2,5; IC: 1,2-5,3), mas não foi significativa entre os adolescentes mais velhos.

Um consumo maior de cartuchos de cigarros eletrônicos durante a vida, no momento de pesquisa 1, foi associado a maiores chances de uso de maconha P12M (ORa = 1,7; IC: 1,3–2,0) e uso pesado (ORa = 1,6; IC: 1,2–2,2) para adolescentes mais jovens.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 11 e no Apêndice C.

Quadro 8. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 8: Esses produtos constituem porta de entrada para outras drogas? Outras drogas podem ser usadas nestes dispositivos?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 8	Avaliação da Qualidade
2018	Hongying Dai <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	O uso de cigarros eletrônicos estava associado a um risco aumentado de uso subsequente de maconha entre jovens, com uma associação temporal mais forte entre os adolescentes mais jovens. Com essas descobertas, sugerimos que o uso generalizado de cigarros eletrônicos entre os jovens pode ter implicações na adoção de outras drogas de abuso, além dos produtos de nicotina e tabaco. Para o uso de substâncias, 5,1% (4,6-5,5) n=511 dos adolescentes relataram sempre usar cigarros eletrônicos, 6,0% (5,4-6,7) n=619 relataram tabagismo, 31,0% (29,6-32,4) n=3088 relataram beber álcool, 7,3% (6,7-7,9) n=743 relataram o uso de medicamento sem a finalidade de tratar doenças e 0,2% (0,2-0,3) n=29 relataram sempre usar drogas ilícitas.	0,64 Moderada

5.9. Pergunta 9

Como o registro destes produtos impactaria a Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil?

Não foram entregues estudos para a resposta desta Pergunta na audiência 1.

5.10. Pergunta 10

Como está estabelecido o cenário internacional com relação a esses produtos? Há registros de usos indiscriminados?

Não foram entregues estudos para a resposta desta Pergunta na audiência 1.

5.11. Pergunta 11

Quais os dados de prevalência e incidência do tabagismo em países nos quais tais produtos são permitidos?

A Pergunta 11 foi objeto de estudo de duas revisões sistemáticas e dois estudos transversais, conforme apresentado no Quadro 9. Destaca-se que, em relação ao tipo de dispositivo eletrônico para fumar, os quatro estudos reportaram o cigarro eletrônico (Jessica L. Barrington-Trimis, 2016²², Hongying Dai, 2018²⁴, Maciej Goniewicz, 2014²⁵, Thomas Wills, 2015²⁶). Todas as demais especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Jessica L. Barrington-Trimis *et al.*, 2016²² – qualidade moderada

Estudo prospectivo de cinco coortes atingindo até 12^a série (na escola) em 1995 (A), 1998 (B), 2001(C), 2004(D) e 2014(E), para descrever padrões de tabagismo entre adolescentes ao longo desses anos. O objetivo foi comparar a taxa total do uso cigarro eletrônico ou cigarro combustível em 2014 à taxa de uso de cigarros combustíveis em 2004, antes da disponibilização dos cigarros eletrônicos.

No total de 5.490 estudantes do 12^o ano (no sul da Califórnia nos Estados Unidos da América),

a prevalência ajustada do uso combinado de qualquer produto, em 2014, foi de 13,7% (3,8% usuários duplos de cigarros convencionais e cigarros eletrônicos, 3,9% usuários de cigarros convencionais e 6,0% usuários de cigarros eletrônicos), que foi semelhante à prevalência de 14,7% de uso de cigarro combustível, em 2001 (P = 0,54). Em relação à 2004, esse foi quase 5 pontos percentuais acima da prevalência ajustada do uso atual de cigarro combustível (9,0%; P = 0,003).

Entre os alunos do 12^o ano, a prevalência ajustada do uso de cigarros convencionais ou cigarros eletrônicos em 2014 foi de 32,1%, substancialmente maior que a prevalência ajustada do uso de cigarros combustíveis em 2004 (20,4%; P <0,0001) e um pouco maior que a prevalência ajustada em 2001 (30,2%; P = 0,41).

Entre os estudantes brancos não-hispânicos (n=1.953) do 12^o ano, o coeficiente combinado de uso atual de cigarro combustível ou cigarro eletrônico em 2014, na coorte E foi idêntica à taxa de tabagismo em 2001 (17,2%; 5,0% uso duplo, 4,4% uso somente de cigarro, 7,8% uso único cigarro eletrônico). Para adolescentes brancos da população hispânica o coeficiente combinado do uso de produtos do tabaco

em 2014 foi de 12,0% (2,9% uso dual, 5,0% uso somente de cigarros combustíveis e 4,1 % uso de somente cigarro eletrônico), sendo 3 pontos percentuais maior que o coeficiente de fumantes em 2004 (8,8%) e apenas ligeiramente menor que o coeficiente de fumantes em 2001 (13,8%). Segundo o autor, embora os efeitos adversos para a saúde dos cigarros eletrônicos possam ser menores que os dos cigarros combustíveis, as consequências a longo prazo do uso do cigarro eletrônico são desconhecidas por que esses produtos estão no mercado há menos de uma década.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 5 e no Apêndice C.

Hongying Dai et al., 2018²⁴ – qualidade moderada

O estudo tipo coorte conduzido nos Estados Unidos teve como objetivo examinar as associações de uso de cigarros eletrônicos (momento de pesquisa 1) e uso subsequente de maconha um ano depois (momento de pesquisa 2) e também forneceu resultados de prevalência. Para o uso das substâncias avaliadas, 5,1% (4,6-5,5) n=511 dos adolescentes relataram sempre usar cigarros eletrônicos, 6,0% (5,4-6,7), n=619, relataram tabagismo, 31,0% (29,6-32,4), n=3088, relataram consumir álcool, 7,3% (6,7-7,9), n=743, relataram o consumo de medicamentos sem fins terapêuticos, e 0,2% (0,2-0,3), n=29, relataram sempre usar drogas ilícitas.

A associação entre o uso de cigarro eletrônico na linha de base e o uso de maconha P12M no momento de pesquisa 2 foi significativa entre os adolescentes mais jovens de 12 a 14 anos (29,2% vs 5,5%; ORa = 2,7; IC: 1,7–4,3) e adolescentes de 15 a 17 anos (25,3% vs 10,6%; ORa = 1,6; IC: 1,2–2,3). A associação entre o uso de cigarro eletrônico na linha basal e o uso subsequente maconha foi significativa entre os adolescentes jovens (12,0% vs 1,9%; ORa = 2,5; IC: 1,2-5,3), mas não foi significativa entre os adolescentes mais velhos.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 8 e no Apêndice C.

Maciej Goniewicz et al., 2014²⁵ – qualidade alta

O objetivo do estudo transversal foi investigar o uso de cigarros eletrônicos entre estudantes de 15 a 19 anos na Polônia, entre outubro de 2013 e janeiro de 2014.

O uso atual de cigarros eletrônicos, uso duplo (cigarros eletrônicos e cigarros convencionais) e dos cigarros combustíveis foram significativamente maiores na amostra de 2013 a 2014 do que na amostra de 2010 a 2011 ($p < 0,0001$).

O grupo que experimentou cigarro eletrônico obteve os seguintes achados: entre 2010 e 2011, 16,8% (n= 296/1760; 95% IC 14.7 - 19.2) da amostra do estudo já havia experimentado cigarros eletrônicos. Entre 2013 e 2014, 62,1% (n=1206/1970; 95%, IC 60.1 - 64.0) da amostra do estudo já havia experimentado cigarros eletrônicos.

O grupo de usuários atuais de cigarros eletrônicos obteve os seguintes achados: entre 2010 e 2011, 5,5% (n=97/1760) 95% IC 3,8 - 7,8 da amostra era usuário atual de cigarro eletrônico. Já entre 2013 e 2014, 29,9% (n= 589/1970) 95% IC, 28.2 - 31.7 da amostra era usuário atual de cigarro eletrônico.

O grupo de usuários atuais de cigarros combustíveis obteve os seguintes achados: o uso atual de cigarros combustíveis foi de 23,9% (n=516/1760) 95%, IC 21,9 - 26,2) entre 2010 – 2011, e 38,0% (n=749/1970) 95%, IC 36,0 - 40.1 entre 2013 - 2014 (p <0,0001).

O grupo de usuários atuais simultâneos de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis obteve os seguintes achados: houve uma diferença significativa no atual uso simultâneo de cigarros eletrônicos e combustíveis; entre 2010 e 2011, 3,6% (n=63/1760), 95% IC 2,2 - 5,8) da amostra fazia uso dual; entre 2013 e 2015, 21,8% eram usuários dual (n= 430/1970) 95% IC 20.3 - 23.5) - p <0,0001.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Thomas Wills *et al.*, 2015²⁶ – qualidade alta

O objetivo do estudo transversal foi relatar a prevalência do uso de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis e usuários duplos (dual ou simultâneo) de não usuários (nenhum tipo de produto do tabaco) em Oahu, Havaí (Estados Unidos da América). Os resultados das taxas de prevalência mostraram que 96% dos participantes conheciam os cigarros eletrônicos e 67% os consideravam mais saudáveis que os cigarros combustíveis (o artigo não fornece dados do n desta amostra). Os dados de prevalência mostraram que 29% da amostra já havia usado cigarros eletrônicos (561/1930), sendo 18% (340/1930) no mês anterior. A prevalência de usuários de cigarros combustíveis foi de 15% (284/1930), de 47% para uso de álcool (909/1930) e 18% (342/1930) para maconha. A média para as variáveis mostrou uma associação entre o grupo cigarro eletrônico e o consumo de álcool [1.5 (0.06)] e maconha [0.6 (0.05)] quando comparado aos não usuários (não fumantes de nenhum produto do tabaco) consumo de álcool [0.5 (0.03)] e maconha [0.1 (0.03)] A tabulação cruzada mostrou uma prevalência substancial do uso de cigarro eletrônico, cigarro combustível e simultâneo (dual ou duplo): 17% usuários de cigarros

eletrônicos, 12% para uso duplo, 3% apenas para cigarros combustíveis e 68% para não usuários de nenhum produto investigado no estudo.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Constantine I. Vardavas et al, 2015³⁰ – qualidade moderada

O objetivo estudo qualitativo foi avaliar a prevalência e determinantes do uso de cigarro entre usuários com idade superior a ≥ 15 anos em 27 países membros da União Européia (EU) durante o ano de 2012. Em relação à prevalência em 27 países da União Européia, o uso de cigarro eletrônico foi relatado por 20,3% (n= 5.393/26.566 IC95% 18,9% - 21,8%) dos fumantes, 4,4% (n=1.169/26.566 IC95% 3,6% - 5,3%) dos ex-fumantes e 1,1% n=292/26.566 IC95% 0,8% - 1,4%) dos que nunca fumaram. Quanto à consciência (*awareness*) sobre o que acham sobre os cigarros eletrônicos, entre os fumantes em toda a UE, os dados variaram entre 57,1% (n=580/1016) na Suécia e 97,8% (n=977/999) na Grécia. Os fatores associados ao uso de cigarro eletrônico entre os fumantes da UE indicaram que os fumantes mais jovens, especialmente aqueles que tem entre 15 a 24 anos (ORa 3,13, IC 95% 2,22 a 4,54) e 25 a 39 (ORa 2,00, 95% IC 1,47 a 2,78) foram mais propensos a usar um cigarro eletrônico do que aqueles com idade ≥ 55 anos.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 3 e no Apêndice C.

Quadro 9. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 11: Quais os dados de prevalência e incidência do tabagismo em países nos quais tais produtos são permitidos?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 11	Avaliação da Qualidade
2016	Jessica L. Barrington-Trimis <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	A alta prevalência combinada de uso de cigarro eletrônico ou de cigarro em 2014, em comparação com a prevalência histórica de fumo no sul da Califórnia, sugere que os adolescentes não estão apenas substituindo os cigarros eletrônicos por cigarros combustíveis, mas que os cigarros eletrônicos estão recrutando um novo grupo de usuários, que provavelmente não teriam iniciado o uso de produtos de tabaco combustíveis na ausência de cigarros eletrônicos, o que representa uma ameaça potencial à saúde pública das populações adolescentes.	0,55 Moderada
2018	Hongying Dai <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	O uso de cigarros eletrônicos por jovens foi associado ao uso subsequente de maconha, principalmente entre adolescentes de 12 a 14 anos. Jovens que relataram um alto consumo de cigarros eletrônicos na linha de base eram mais propensos a serem usuários subsequentes de maconha.	0,64 Moderada
2014	Maciej Goniewicz <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Transversal	O uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes é alto e pode estar aumentando na Polônia. Encontrou-se taxas mais altas de uso contínuo e atual de cigarros eletrônicos em pesquisa realizada em 2013 e 2014 do que em 2010 e 2011. Juntamente com o aumento da prevalência de uso de cigarros eletrônicos em 2013 e 2014, em comparação com 2010 e 2011, a prevalência de fumar cigarros combustíveis também foi maior (38,0% vs. 23,9%, respectivamente). O aumento observado na prevalência do tabagismo não apoia a ideia de que os cigarros eletrônicos estejam substituindo os cigarros de tabaco nessa população.	1,0 Alta

2015	Thomas Wills <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Transversal	<p>Os resultados do uso de cigarros eletrônicos por adolescentes na cidade de Oahu, Havaí, mostraram que 96% dos participantes conheciam os cigarros eletrônicos e 67% os consideravam mais saudáveis do que os cigarros combustíveis.</p> <p>A prevalência do uso de cigarro eletrônico foi de 17% (somente cigarros eletrônicos), 12% (uso duplo), 3% (somente cigarros combustíveis) e 68% (não usuários, ou seja, que não usam nenhum tipo de produto do tabaco). Usuários duplos e usuários apenas de cigarro combustível foram mais altos no status de risco (elevados em fatores de risco e mais baixos em fatores de proteção) em comparação com outros grupos.</p>	0,89 Alta
2015	Constantine I Vardavas et al	Cigarro eletrônico	Qualitativo	<p>Avaliou a prevalência e determinantes do uso de cigarros eletrônicos entre adultos em 27 países membros da União Europeia (UE) durante 2012. O uso de cigarro eletrônico foi relatado por 20,3% (n= 5.393/26.566 IC95% 18,9% - 21,8%) dos fumantes, 4,4% (n=1.169/26.566 IC95% 3,6% - 5,3%) dos ex-fumantes e 1,1% n=292/26.566 IC95% 0,8% - 1,4%) dos que nunca fumam nenhum produto do tabaco.</p>	0,7 Moderada

5.12. Pergunta 12

O uso de DEF tem como objetivo a redução do consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?

A Pergunta 12 foi objeto de uma revisão sistemática, dois ensaios clínicos randomizados, um ensaio clínico quase-experimental e um estudo de coorte, conforme apresentado no Quadro 10.

Destaca-se que, em relação ao tipo de dispositivo eletrônico para fumar, quatro estudos reportaram o cigarro eletrônico, enquanto um analisou o tabaco aquecido. Todas as demais especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Tianrong Cheng *et al.*, 2014¹ – qualidade alta

O objetivo dessa Revisão Sistemática (RS) foi avaliar a evidência disponível sobre a composição química de cigarros eletrônicos. Goniewicz *et al* realizaram uma análise quantitativa de *nicotine in aerosols* gerados a partir de 15 marcas de cigarros eletrônicos (16 produtos), que foram selecionadas com base em sua popularidade no mercado. A nicotina total no *nicotine in aerosols* variou, por marca, entre 0,5 a 15,4 mg por 300 tragadas (20 séries de 15 tragadas, 70 mL/tragada, testes triplicata para cada produto), logo observou-se variação da nicotina entre 21% a 85%⁸⁵. Westenberger *et al* testaram três *cartridges* de cigarros eletrônicos individuais com o mesmo rótulo, e como resultados encontraram uma variação de 26,8 a 43,2 µg de nicotina por 100 mL de tragada (estimado em 8,04-13,0 mg de nicotina por 300 tragadas)⁹⁴. Segundo os autores, a nicotina é psicoativa e produz a sensação de prazer, o que pode induzir ao abuso e à dependência.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 1 e no Apêndice C.

Peter Hajek et al., 2017¹⁰ – qualidade moderada

O objetivo do estudo ensaio clínico foi avaliar a eficácia entre cigarros eletrônicos comparados com a reposição de nicotina em adultos que procuram ajuda para parar de fumar (cigarros combustíveis) durante 1 ano. O desfecho de abstinência (de cigarro combustível) na 52ª semana no grupo do cigarro eletrônico foi de 18% (79/438), e no grupo reposição de nicotina (*nicotine replacement*) foi de 9,9% (44/446), considerando as perdas de seguimento (RR = 1,83 95% IC 1,30 – 2,58), com análise de sensibilidade com risco relativo ajustado (RR = 1,75 95% IC 1,24 – 2,46). A diferença absoluta no coeficiente de abstinência de 1 ano entre os dois grupos foi de 8,1 pontos percentuais, resultando em um número necessário para tratar de 12 (IC 95%, 8 a 27). Dos participantes designados aleatoriamente, 78,8% completaram o seguimento de 52 semanas. Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 2,3,4 e no Apêndice C.

Dai Yuki et al., 2018¹⁴ – qualidade moderada

O objetivo do ensaio clínico foi avaliar o comportamento de uso do tabaco aquecido em fumantes adultos japoneses saudáveis que mudaram para um *novel tobacco vapor product* (NTV). O desfecho secundário investigou o consumo de nicotina, o consumo do produto e o comportamento de inalação do NTV em comparação com os cigarros combustíveis. No que concerne ao consumo do produto, a média do consumo diário de NTV aumentou de 3,3 cápsulas (intervalo: 1,0–7,0 cápsulas) no dia 1, para 6,1 cápsulas (intervalo: 1,5–10,0 cápsulas) no dia 5. Segundo o autor, para o número de tragadas, o NTV foi de uma média de 9.3 ± 4.0 mg/24horas tragadas de nicotina na linha de base para no 5º dia 5.0 ± 3.0 mg/24horas tragadas. O cigarro combustível (CC) teve 10.6 ± 5.2 mg/24horas na linha de base e 10.5mg/24hr no quinto dia. O grupo de smoking abstinence group (AS), na linha de base, foi de 9.0 ± 4.6 mg/24horas de nicotina a no 5º dia 0.3 ± 0.2 mg/24h tragadas de nicotina. Simulando os dados, o maior valor da média da quantidade de nicotina NTVs seria o dobro que

a média dos CC no 5º dia (NTV com 44mg nicotina/40 tragadas vs. CC 20mm nicotina/19 tragadas).

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 2,8,11 e no Apêndice C.

Won Hee Lee et al., 2019²⁷ – qualidade moderada

O objetivo do ensaio clínico foi estudar os efeitos biológicos de aromatizantes *e-líquids* (com e sem nicotina) nas *Human-induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells* (iPSC-Ecs) indicam que aromas tiveram efeitos tóxicos na viabilidade e função das células endoteliais. Os níveis de nicotina e cotinina no plasma, no grupo cigarro eletrônico, evoluíram de 1,0ng/ml±0,6 e 127,5ng/ml±16,7 da linha basal, respectivamente, para, 12.3ng/ml ±3.3 (p<0,001) e 116.8ng/ml ±16.0, imediatamente depois de fumar cigarro eletrônico. Os níveis de nicotina para o cigarro combustível evoluíram de 0,6ng/ml±0,1 de linha basal para 12.6 ng/ml ±1.9 imediatamente após fumar o cigarro combustível e 99,4 ng/ml±33,9 cotinina na linha basal para 94.1±32.5 imediatamente após fumar. O uso de cigarros eletrônicos é capaz de aumentar as concentrações plasmáticas de nicotina comparáveis aos níveis alcançados pelos cigarros combustíveis, indicando que os cigarros eletrônicos fornecem entrega mensurável de nicotina.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 3 e no Apêndice C.

Jean-François et al., 2016⁶ – qualidade moderada

O objetivo deste estudo foi avaliar a mudança, ao longo do tempo, nos níveis de cotinina na saliva em fumantes de cigarros eletrônicos (*vapers*) experientes. As análises de cotinina na saliva permaneceram estáveis entre a primeira amostragem, em 2013 (média 281ng/ml, 95% IC 242-320), e segunda amostragem em 2014 (média 310ng/ml, Volume of e-liquid used) - p=0,16. A concentração de nicotina nos *nicotine in refill liquids* diminuiu da média de

11,4mg/ml, 95% IC 10,4-12,5 mg/ml para média de 9,1mg/ml, 95% IC 7,9-10,2 (p<0,001), mas o *Volume of e-liquid used* usado por mês aumentou entre a primeira média 94ml, 95% IC 81-106, para média 120ml, 95% IC 104-136, na segunda avaliação (p<0,001). O número de tragadas por dia, na primeira e segunda análise dos cigarros eletrônicos, permaneceu inalterado, com média de 242 tragadas por dia (95% IC 204-281) e 247 tragadas por dia 95% (IC 207-287) - p=0,79. Entre os participantes que usaram modelos de terceira geração, nas duas avaliações realizadas, as concentrações de nicotina nos e-liquids diminuíram: de 11 mg/ml na primeira avaliação para 6 mg/ml no seguimento. Existem várias razões pelas quais esses *vapers* diminuíram a concentração de nicotina em seus líquidos. Primeiro, entre 2013 e 2014, surgiram novos modelos e, embora o uso de modelos de terceira geração não tenha aumentado significativamente nesta amostra, as características desses modelos podem, no entanto, ter mudado. Também é possível que, independentemente das evoluções tecnológicas, alguns *vapers* aumentaram seu consumo de líquido por alterar seus padrões tragar e inalar. Isso ocorreria se cada vez mais gostassem do ato de inspirar e expirar vapores, sabores ou gestos de *vaping*. Também é possível que, se eles usassem sempre os mesmos sabores, sua capacidade de sentir esses sabores desaparecesse com o tempo e precisassem de aerossóis mais espessos para continuar a sentir os sabores. Como suas necessidades de nicotina permaneceram inalteradas, eles tiveram que diminuir a concentração de nicotina em seus líquidos para permitir seus padrões de inalação mais intensos.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 1 e no Apêndice C.

Quadro 10. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 12: O uso de DEF tem como objetivo a redução do consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto a Pergunta 12	Avaliação da Qualidade
2014	Tianrong Cheng <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Revisão Sistemática	As marcas e modelos de cigarros eletrônicos diferem quanto à quantidade de nicotina e, além disso, a distribuição de nicotina não é uniforme entre as tragadas entre as diferentes marcas ou dentro de uma mesma marca. Os níveis reais de nicotina podem não corresponder às quantidades rotuladas.	0,82 Alta
2017	Peter Hajek <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	ECR	Os cigarros eletrônicos foram mais eficazes no alívio dos sintomas de abstinência do tabaco e receberam melhores classificações do que a terapia de reposição de nicotina. Eles também podem ter permitido melhor adaptação da dose de nicotina às necessidades individuais. O coeficiente de abstinência sustentada em 1 ano foi de 18,0% no grupo de cigarros eletrônicos e 9,9% no grupo de substituição de nicotina (risco relativo, 1,83; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,30 a 2,58; P0,001).	0,54 Moderada
2018	Dai Yuki <i>et al</i>	Tobacco Vapor Product (NTV) -	ECR	Segundo o autor, para o número de tragadas o NTV foi de uma média de 9.3 ± 4.0 mg/24horas de nicotina na linha de base e no 5º dia 5.0 ± 3.0 mg/24horas. O cigarro combustível (CC) teve 10.6 ± 5.2 mg/24horas na linha de base e 10.5 mg/24hr no quinto dia. O grupo de smoking abstinence group (AS), na linha de base, foi de 9.0 ± 4.6	0,77 Moderada

				mg/24horas de nicotina a no 5º dia 0.3 ± 0.2 mg/24h tragadas de nicotina.	
2019	Won Hee Lee <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	ECquasi-experimental	O uso de cigarros eletrônicos sozinho é capaz de aumentar as concentrações plasmáticas de nicotina comparáveis aos níveis alcançados pelos cigarros combustíveis, indicando que os cigarros eletrônicos fornecem entrega mensurável de nicotina. Os níveis de nicotina no plasma e cotinina no grupo cigarro eletrônico evoluíram de $1,0\text{ng/ml} \pm 0,6$ e $127,5\text{ng/ml} \pm 16,7$ da linha basal, respectivamente, para imediatamente depois de fumar cigarro eletrônico $12.3\text{ng/ml} \pm 3.3$ ($p < 0,001$) e $116.8\text{ng/ml} \pm 16.0$, respectivamente. Os níveis de nicotina para o cigarro combustível evoluíram de $0,6\text{ng/ml} \pm 0,1$ de linha basal para $12.6 \text{ ng/ml} \pm 1.9$ imediatamente após fumar o cigarro combustível e $99,4 \text{ ng/ml} \pm 33,9$ cotinina na linha basal para 94.1 ± 32.5 imediatamente após fumar.	0,67 Moderada
2016	Jean-François <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	Os níveis de cotinina foram semelhantes aos geralmente observados em fumantes. Com o tempo, esses usuários diminuíram a concentração de nicotina em seus <i>e-líquid</i> , mas aumentaram seu consumo de <i>e-líquid</i> , para manter seus níveis de cotinina constantes.	0,64 Moderada

5.13. Pergunta 13

Qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?

A Pergunta 13 foi objeto de um estudo de coorte, conforme apresentado no Quadro 11. Destaca-se que, em relação ao tipo de dispositivo eletrônico para fumar, o estudo reportou o cigarro eletrônico. Todas as demais especificações relacionadas aos DEF, quando reportadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Riccardo Polosa et al., 2014¹⁸ – qualidade moderada

A coorte teve o objetivo de investigar a eficácia e tolerabilidade a longo prazo do cigarro eletrônico marca '*Categoria*' acompanhando por até 24 meses. O estudo recrutou adultos (funcionários de hospital da Catânia na Itália) que usavam 15 ou mais cigarros combustíveis/dia por no mínimo 10 anos que não desejavam parar de fumar no momento do recrutamento ou nos próximos 30 dias. No total 40 fumantes regulares foram incluídos no estudo sendo: 26 homens e 14 mulheres.

Durante a fase de intervenção na coorte realizada, os participantes podiam consumir no máximo 4 cartuchos/dia. Os resultados mostraram que, para o todo o grupo (n=23) que a média foi de 1,82 ($\pm 1,44$) cartuchos/dia usados em 6 meses de estudo. O consumo de cartuchos aumentou entre os indivíduos que fracassaram em deixar de fumar, com um aumento de 2,06 ($\pm 1,44$) cartuchos/dia. O cigarro eletrônico pode ajudar os fumantes incapazes ou dispostos a parar de fumar a permanecer abstinentes ou reduzir o consumo de cigarros, mas podem ser atraentes para fumantes que desejam manter de uma forma mais benigna (*more benign form*) ao invés de ser tratado como problema médico.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 4 e no Apêndice C.

Quadro 11. Evidências da Audiência 1, relacionadas à Pergunta 13: qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 13	Avaliação da Qualidade
2014	Riccardo Polosa et. al.	Cigarro eletrônico	Coorte	O público-alvo dos cigarros eletrônicos incluem fumantes que desejam parar, no entanto, os cigarros eletrônicos podem ser atraentes para fumantes que desejam manter de uma forma mais benigna (more benign form) ao invés de ser tratado como problema médico.	0,64 Moderada

5.14. Benefícios e malefícios

De acordo com a opinião dos autores, quatro^{10,16,18,20} estudos demonstraram que os cigarros eletrônicos resultaram em algum auxílio dos indivíduos participantes do estudo e/ou são vantajosos, quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias (Benefício: sim ou provavelmente sim), no entanto, esses mesmos quatro estudos também citam malefício (malefício: sim ou provavelmente sim) e na percepção das revisoras também observa percepção de dano; e dois^{13,14} estudos demonstraram que o tabaco aquecido resultaram no auxílio dos indivíduos participantes do estudo e/ou são vantajosos quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias (Benefício: Sim ou provavelmente sim). Os quadros 12 ao 17 ilustram essa análise.

Quanto aos malefícios, dezenove^{1,2,24,25,27,29,30,35,90,95,96,4,6,11,12,15,17,21,22} estudos demonstraram que os cigarros eletrônicos prejudicaram os indivíduos participantes do estudo e/ou que possuíam efeito nocivo quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias (Malefício: sim ou provavelmente sim); e quatro^{3,7-9} estudos demonstraram que os tabaco aquecido prejudicaram os indivíduos participantes do estudo e/ou que possuíam efeito nocivo quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias (Malefício: Sim ou provavelmente sim). Os quadros 12 ao 17 ilustram esta análise.

Também será apresentada uma síntese da percepção das revisoras dos artigos quanto ao possível dano apresentado pela evidência em questão, trinta e um^{1,2,18,20,21,24,27,29,30,33,35,90,4,95-97,6,10-12,15-17} estudos, na opinião dos especialistas, trazem evidência de dano relacionado ao uso de cigarros eletrônicos (Dano: sim ou provavelmente sim). Os Quadros 12 até 17 ilustram essa análise. Dois^{5,36} estudos analisados não citam nenhum dispositivo eletrônico.

Destaca-se que revisões narrativas e opiniões de especialistas foram avaliadas, entretanto, dada à natureza da evidência de representar a percepção do autor, a variável “percepção das revisoras” não foi aplicável.

Estudo do tipo: Revisão sistemática – Quadro 12

Soneji *et al.*, 2017

Malefício - Sim

A probabilidade de iniciação ao tabagismo para quem usa cigarro eletrônico é de 23,2%, e para quem não usa cigarro eletrônico é 7,2%. Considerando o uso nos últimos 30 dias, a probabilidade de iniciação do tabagismo para os usuários de cigarro eletrônico foi de 21,5%, e para os não usuários de cigarro eletrônico 4,6%. O uso de cigarros eletrônicos está associado ao aumento das chances de início subsequente do tabagismo e do consumo atual de cigarros entre adolescentes e adultos jovens após o ajuste para fatores de risco demográficos, psicossociais e comportamentais conhecidos.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

Ações regulatórias devem ser conduzidas para desencorajar o uso de cigarros eletrônicos pelos jovens e impedir a transição do cigarro eletrônico para o cigarro combustível ou outros fumígenos.

Tianrong Cheng *et al.*, 2014

Malefício – Sim

A nicotina é psicoativa e produz a sensação de prazer, o que pode induzir ao abuso e à dependência. Propilenoglicol e glicerina são os principais ingredientes básicos do cigarro eletrônico. Quando aquecido e vaporizado, o propilenoglicol pode formar óxido de propileno (carcinogênico), e o glicerol forma acroleína entre outros componentes.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Várias substâncias químicas e partículas ultrafinas conhecidas por serem tóxicas, cancerígenas, causadoras de problemas respiratórios ou cardíacos, foram identificadas em aerossóis de cigarro eletrônico, cartuchos e recargas o que indica percepção de dano.

Min-Ae Song et al, 2017

Não cita DEF; Estudo fala sobre cigarro convencional

Malefício – Provavelmente Sim

O filtro de ventilação do cigarro convencional foi reconhecido pela indústria do tabaco por produzir uma fumaça menos forte, hostil e irritante. Isso levou os fumantes de cigarro combustível a acreditarem que estão fumando um produto menos prejudicial. Uma inferência lógica é que os fumantes com maior volume de trago devido à elasticidade do cigarro disponibilizam mais fumaça para transitar mais profundamente nos pulmões, neste sentido, riscos toxicológicos, de comportamento e câncer de pulmão são plausíveis⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Mc Robbie Hartmann-Boyce et al., 2014

Malefício – Provavelmente sim

Nenhum dos ensaios clínicos randomizados ou de coorte relatou eventos adversos graves relacionados ao uso do cigarro eletrônico. Os efeitos adversos mais comumente relatados foram irritação local da garganta e boca. Além de sintomas respiratórios (por exemplo, tosse e falta de ar), que diminuíram ao longo do tempo, o que provavelmente é secundário devido às mudanças no consumo do cigarro combustível.

Benefício – Provavelmente sim

Dois ensaios clínicos randomizados (ECR), abrangendo 662 participantes, mostraram que os fumantes que usavam cigarros eletrônicos de nicotina (CE) tinham uma probabilidade significativamente maior de parar de fumar, em relação aos fumantes que usavam placebo. Os estudos de coorte mostraram uma variação desse benefício entre 14% - 44% para cessação do fumo, segundo Caponnetto (2013) 14% (2/14), Ely (2013) 44% (21/48) e Polosa, (2011) 23% (9/40).

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

A RS analisou evidência de somente dois ensaios clínicos sendo que a confiança no resultado foi classificada como 'baixa' pelos padrões *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Não

houve avaliação bioquímica da redução do fumo de cigarro combustível o que gera dúvidas sobre o risco à saúde do uso de cigarro eletrônico para cessão do tabagismos e gera dúvidas sobre o tempo que podem ser usados.

Rachel Grana *et al.*, 2014

Malefício – Provavelmente sim

Propilenoglicol e glicerina são os principais ingredientes básicos do cigarro eletrônico. A exposição ao propilenoglicol pode causar irritação ocular e respiratória, e a inalação prolongada ou repetida em ambientes industriais pode afetar o sistema nervoso central e o baço¹⁰¹. Quando aquecido e vaporizado, o propilenoglicol pode formar óxido de propileno (carcinogênico)⁵, e o glicerol forma acroleína, que pode causar irritação no trato respiratório superior¹⁰².

Lesões e doenças graves resultaram do uso de cigarros eletrônicos¹⁰³, incluindo explosões e incêndios¹⁰⁴. Os eventos adversos menos graves incluem irritação na garganta e boca, tosse, náusea e vômito ¹⁰³.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

O desejo de parar de fumar usando o cigarro eletrônico como meio pode auxiliar no processo de cessação, no entanto, pode reforçar o uso dual e também pode introduzir a troca de produto do tabaco (cigarro combustível por cigarro eletrônico). Com o discurso de auxiliar no processo de cessação o uso de cigarros eletrônicos pode servir como pretexto para contornar as leis anti-tabagistas.

Quadro 12. Evidências da Audiência 1, dados de revisões sistemáticas - benefícios e malefícios segundo autores e percepção dos especialistas

Ano	Autores	Tipo de estudo	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção do especialista Dano	Qualidade da evidência
2017	Samir Soneji, et al	Revisão Sistemática	Cigarro eletrônico	Não informado	Sim	Sim	Alta
2014	Tianrong Cheng et al	Revisão Sistemática	Cigarro eletrônico	Não informado	Sim	Provavelmente Sim	Moderada
2017	Min-Ae Song et al	Revisão Narrativa	Cigarro combustível Não cita DEF	Não informado	Provavelmente sim	Provavelmente Sim	Alta
2014	Mc Robbie et al	Revisão Sistemática	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente Sim	Alta
2014	Rachel Grana et al	Revisão narrativa	Cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Moderada

Estudo do tipo: Ensaio Clínico – Quadro 13

Peter Hajek *et al.*, 2019

Benefício – Provavelmente Sim

Ambos os cigarros eletrônicos e os produtos de reposição de nicotina foram considerados menos prazerosos que os cigarros combustíveis. No entanto, os cigarros eletrônicos proporcionaram maior satisfação e foram classificados como mais úteis para evitar fumar do que os produtos de substituição de nicotina. As diferenças entre os grupos no que concerne à fome e a depressão foram as mesmas.

Malefício – Provavelmente Sim

Quando o suplemento do artigo foi consultado (não fornecido pela consulta pública) encontraram-se fatos importantes. No que concerne aos efeitos adversos, seis eventos graves foram relatados (cinco no grupo cigarro eletrônico e um no grupo reposição de nicotina). Dois participantes (no grupo do cigarro eletrônico) foram hospitalizados com pneumonia sendo que um fazia uso dual (cigarro combustível e cigarro eletrônico). O participante no grupo do cigarro eletrônico, hospitalizado com asma, parou recentemente de usar cigarro eletrônico e teve recaída para o fumo de cigarro combustível. Um caso de exacerbação da DPOC foi relatado com o uso de cigarro combustível e cigarro eletrônico (uso dual).

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Foram relatados 27 eventos adversos graves no grupo de cigarros eletrônicos e 22 no grupo de reposição de nicotina. O que sugere fortemente que ambos podem ser perigosos para a saúde.

Lukasz Antoniewicz *et al.*, 2019

Malefício – Provavelmente Sim

Esse estudo mostra um aumento agudo da rigidez arterial após a exposição ao cigarro eletrônico com nicotina, com retorno aos valores basais 30 minutos após a exposição. Uma curta exposição ao cigarro eletrônico com nicotina causou um

rápido aumento na obstrução das vias aéreas, com impacto semelhante nas vias aéreas condutoras.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

O uso do cigarro eletrônico com nicotina é um fator de risco para asma, causando episódios asmáticos mais graves e obstrução das vias aéreas, não sendo uma boa opção na cessação do tabagismo, particularmente para indivíduos com hiperreatividade brônquica.

Dai Yuki et al, 2018¹⁴

Benefício – Provavelmente sim

Os resultados obtidos no presente estudo confirmam que mudar para o novel tobacco vapor product (NTV) por 5 dias resultou em reduções substanciais exposição do sujeito a harmful and potentially harmful constituents (HPHCs). O grupo de sujeitos novel tobacco vapor product (NTV) produziu reduções nos níveis de exposição ao HPHC semelhantes ao grupo abstinência tabaco (AS), apesar do aumento no consumo diário de cápsulas.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

A quantidade de nicotina no estudo para os indivíduos do grupo NTV foi controlada e do grupo cigarro convencional foi livre demanda o que pode ter gerado um viés no estudo.

Frank Lüdicke et al, 2019¹³

Benefício – Provavelmente Sim

Os autores citam que com base nos efeitos biológicos positivos do THS que provavelmente apresentam menos riscos de danos do que o tabagismo combustível continuado. Autor cita como vantagem que no mês 6 o auto relato de tosse foi de 20,8% no grupo Tobacco Heating System (THS); quando comparado com 30,7% do grupo cigarro combustível odds ratio = 0,6 [IC95%: 0,4; 0,9]).

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os desfechos primários não citam cessação do tabagismo, no entanto, está descrita na conclusão. Na discussão não citam qual a redução de danos a partir

das análises do quantitativas dos biomarcadores. Os dados representados nos benefícios não citam o número de indivíduos acometidos em relação ao número total.

Constantine I. Vardavas et al, 2012¹⁵

Malefício – Provavelmente sim

As medidas foram realizadas após 5 minutos após o uso do cigarro eletrônico e uma resposta fisiológica de aumento na resistência do fluxo pulmonar (ou seja, dificulta o fluxo pulmonar) foi detectada. O estudo destaca que um consumidor normal de cigarro eletrônico usaria o produto provavelmente várias vezes ao dia, portanto, o impacto clínico poderia ser maior. Os autores citam que o aumento de a resistência do fluxo é atribuível ao estreitamento agudo do diâmetro das vias aéreas periféricas, o que poderia ter ocorrido devido a edema mucoso localizado, contração muscular (e broncospasmo) ou secreções.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

O cigarro eletrônico possui propilenoglicol (outros constituintes incluem: linalol, nicotina, essência de tabaco e metil vanilina), e isso poderia ter desempenhado um papel nas mudanças respiratórias medidas.

Wouter F. Visser et al, 2019¹⁷

Malefício – Provavelmente sim

Os terceiros expostos podem sentir irritação no trato respiratório superior e nos olhos e efeitos sistêmicos da nicotina, incluindo aumento da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial sistólica. Um risco aumentado de câncer não pôde ser excluído. Os terceiros expostos podem apresentar irritação do trato respiratório resultado da exposição ao propileno glicol e glicerol.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os níveis específicos no tabaco de nitrosaminas (TSNAs) no vapor exalado foram encontrados o estudo que também cita exposição de terceiros a fumaça com a presença de propylene glycol, nicotina e cobre o que pode gerar risco à saúde.

Andreas D. Flouris et al, 2013¹¹

Malefício – Provavelmente Sim

O estudo fez uma avaliação uma hora após os indivíduos terem fumado os cigarros eletrônicos e encontrou pequenas alterações na função pulmonar e níveis de nicotina semelhantes aos cigarros combustíveis.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Nos cigarros eletrônicos o tabagismo ativo e passivo obteve níveis séricos de cotinina semelhantes aos gerados pelo cigarro combustível. Os efeitos à saúde do uso prolongado de cigarros eletrônicos geram dúvidas e incertezas.

Won Hee Lee, et al, 2013

Malefício – Provavelmente Sim

Os dados sugerem que o comprometimento das funções das células endoteliais esteja associado à combinação de aditivos aromatizantes e nicotina. Os efeitos dos aromas dos cigarros eletrônicos foram mais fortes do que a concentração de nicotina.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Neste estudo, em relação aos aromas, deve-se estabelecer suas concentrações, já que os dados não foram apresentados no estudo para tentar entender os limiares de toxicidade. A presença dos aromatizantes mostrou que há toxicidade na viabilidade e função das células endoteliais.

Quadro 13. Evidências da Audiência 1, dados de ensaios clínicos - benefícios e malefícios segundo autores e percepção dos especialistas

Ano	Autores	Tipo de estudo	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção do especialista Dano	Qualidade da evidência
2019	Peter Hajek <i>et al</i>	ECR	Cigarro eletrônico	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Moderada
2019	Lukasz Antoniewicz <i>et al</i>	ECR	Cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Alta
2018	Dai Yuki <i>et al</i>	ECR	Tabaco Aqueido	Provavelmente Sim	Não informado	Provavelmente Sim	Moderada
2019	Lüdicke F <i>et al.</i>	ECR	Tabaco Aquecido	Provavelmente Sim	Não informado	Provavelmente Sim	Moderada
2012	Constantine I. Vardavas <i>et al</i>	ECR	Cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Baixa
2019	Wouter F. Visser <i>et al</i>	ECR	Cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Sim	Moderada
2013	Andreas D. Flouris <i>et al</i>	EC quase-experimental	cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Alta
2019	Won Hee Lee <i>et al</i>	EC quase-experimental	cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Moderada

Estudo do tipo: Coorte – Quadro 14

Jean-Francois Etter, et al, 2016⁶

Malefício – Provavelmente Sim

Entre o 9º e o 17º mês após o início do *vaping* (entre 2013 e 2014), usuários de cigarro eletrônico de segunda e de terceira geração diminuíram a concentração de nicotina em seus *e-liquids*, mas aumentaram o uso *e-liquids* e mantiveram seus níveis de cotinina na saliva constantes. Isso sugere que os participantes compensaram a diminuição da nicotina usando mais *e-liquids*.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os dados sugerem que fisiologicamente os níveis de cotinina permanecem inalterados. O mais preocupante é que o autor cita que os usuários se acostumam com o sabor dos e-liquids e passam a consumir cada vez maiores quantidades. O que a longo prazo pode ser mais danoso à saúde

Karma McKelvey, et al, 2018²⁰

Benefício – Provavelmente Sim

Os autores coletaram depoimentos dos jovens que citam os seguintes benefícios: ficarão menos estressados, melhoraram a concentração, e ficaram menos ansiosos e menos deprimidos.

Malefício – Provavelmente Sim

O estudo cita a alta prevalência uso dual de *pod-based e-cigarettes* com outros cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis e a maior proporção de participantes que relataram uso nos últimos 30 dias em conjunto com a frequência de uso muito mais alta relatada para *pod-based e-cigarettes* versus outros cigarros eletrônicos. Os *pod-based e-cigarettes* são percebidos (pelos usuários) como apresentando menos danos ou potencial de dependência, no entanto, mais dependência de nicotina está sendo relatada.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

O estudo cita efeitos adversos de curto prazo como: tosse, falta de ar e se sentir tonto no *Pod-based e-cigarettes*; riscos de longo prazo doença pulmonar obstrutiva

crônica, câncer, ataque cardíaco, câncer de pulmão, outras doenças relacionadas ao consumo de produtos do tabaco.

Kaitlyn M. Berry, 2019 ²¹

Malefício – Sim

O estudo mostrou que o uso de cigarros eletrônicos como o primeiro contato de produto de tabaco estava associado a mais de 4 vezes as chances de uso de cigarros combustíveis e quase 3 vezes as chances de uso atual de cigarros combustíveis nos 2 anos seguintes.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

Os autores fazem uma estimativa para a população de jovens dos EUA, as estimativas sugerem que 43 446 jovens fumantes atuais podem ter iniciado cigarros combustíveis pelo caminho do cigarro eletrônico durante o período de 2 anos entre 2013 e 2014 e 2015 e 2016. Estes dados são alarmantes quando se pensa no vício de nicotina em jovens.

Jessica L. Barrington-Trimis, 2016 ²²

Malefício – Provavelmente sim

A alta prevalência combinada de uso de cigarro eletrônico ou de cigarro combustível em 2014, em comparação com a prevalência histórica de fumo no sul da Califórnia, sugere que os adolescentes não estão apenas substituindo os cigarros eletrônicos por cigarros combustíveis, mas que os cigarros eletrônicos estão recrutando um novo grupo de usuários que provavelmente não teriam iniciado o uso de produtos de tabaco combustíveis na ausência de cigarros eletrônicos, o que representa uma ameaça potencial à saúde pública das populações adolescentes.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

O aumento do consumo de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis implica aumento ao vício de nicotina e exposição à fatores ainda desconhecidos sobre o cigarro eletrônico à saúde em longo prazo.

Riccardo Polosa, 2014¹⁸

Malefício – Provavelmente sim

O estudo mostrou efeitos adversos em 24 meses como: irritação na boca, garganta e tosse seca sendo provavelmente devido à exposição à fumaça devido ao propileno glicol (PG) ou glicerina vegetal (VG) gerada pelo atomizador do cigarro eletrônico.

Benefício - Provavelmente sim

Observou-se baixo consumo de cartuchos de nicotina (ou seja, uma média de dois cartuchos / dia) durante a fase de intervenção do estudo. Isso indica, segundo o autor, que o efeito positivo do cigarro eletrônico também pode ser devido à sua capacidade de fornecer um mecanismo de enfrentamento para sinais de condicionados de fumo, substituindo alguns dos rituais associados ao hábito de fumar.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Quando o estudo cita eventos adversos já pode ser inferido que não é ideal. Além disso, os dados de concentração de nicotina não foram fornecidos.

Dharma N. Bhatta, 2019¹²

Malefício – provavelmente Sim

O uso duplo de cigarros eletrônicos e convencionais é mais perigoso que o uso de qualquer um dos produtos isoladamente (69% dos atuais usuários de cigarros eletrônicos também estavam fumando cigarros combustíveis no momento de pesquisa 1). As chances totais de ter um infarto do miocárdio entre os fumantes diários de cigarro combustíveis que também usam cigarros eletrônicos todos os dias são de 6.64 vezes maior quando comparado com um fumante que nunca usou cigarros eletrônicos

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

É possível que o uso do cigarro eletrônico esteja associado a ocorrência do infarto agudo do miocárdio.

Hongying Dai, 2018²⁴

Malefício – Sim

O uso de cigarros eletrônicos por jovens foi associado ao uso subsequente de maconha, principalmente entre adolescentes de 12 a 14 anos.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

O uso de cigarros eletrônicos prevê o uso subsequente de maconha entre os jovens, com uma associação mais forte entre os jovens adolescentes. Reduzir o acesso dos jovens a cigarros eletrônicos pode diminuir ou desestimular o consumo de maconha.

Quadro 14. Evidências da Audiência 1, dados de estudos de coortes - Benefícios e malefícios segundo autores e percepção dos especialistas

Ano	Autores	Tipo de estudo	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção do especialista Dano	Qualidade da evidência
2016	Jean-François Etter et al	Coorte	Cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Moderada
2018	Karma McKelvey et al	Coorte	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente Sim	Provavelmente sim	Moderada
2019	Kaitlyn M. Berry et al	Coorte	Cigarro eletrônico	Não informado	Sim	Sim	Moderada
2016	Jessica L. Barrington-Trimis et al	Coorte	Cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Moderada
2014	Riccardo Polosa et al	Coorte	Cigarro eletrônico	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Moderada
2019	Dharma N. Bhatta et al	Coorte	Cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente sim	Moderada
2018	Hongying Dai et al	Coorte	Cigarro eletrônico	Não informado	Sim	Sim	Moderada

Estudo do tipo: Transversais – Quadro 15

David Hammond, 2019

Malefício – Porvavelmente Sim

Este estudo encontrou aumentos na prevalência de uso de cigarro eletrônico (*vaping*) entre adolescentes de 16 a 19 anos nos EUA e no Canadá em 2018. Entre 2017 e 2018, a prevalência de uso de cigarro eletrônico (*vaping*) nos últimos 30 dias entre os adolescentes aumentou 5 pontos percentuais nos EUA (passou de 11,1% em 2017 para 16,2% em 2018) e 6 pontos percentuais no Canadá (passou de 8,4% em 2017 para 14,6% em 2018).

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

O aumento do consumo de cigarros eletrônicos JUUL no mercado (marca de cigarro eletrônico que até mudou a linguagem de adolescentes que dizem que estão “Juuling” quando se referem ao ato de fumar cigarro eletrônico) em 2018 nos EUA, no Canadá e na Inglaterra aumenta a exposição dos jovens usuários ao vício da nicotina.

Maciej L. Goniewicz, 2014²⁵

Malefício – Sim

As amostras transversais de adolescentes de 15 a 19 anos na Polônia sugerem que o uso de cigarros eletrônicos é alto e pode estar aumentando entre os adolescentes na Polônia. Entre 2010-2011, 16.8% experimentaram cigarro eletrônico e 5.5% eram usuários de cigarros eletrônicos. Entre 2013-2014, 62.1% experimentaram cigarro eletrônico e 29.9% eram usuários de cigarros eletrônicos. Curiosamente, juntamente com a maior prevalência de uso de cigarros eletrônicos em 2013 e 2014 em comparação com 2010 e 2011, a prevalência de fumar cigarros combustíveis também foi maior (38,0% vs. 23,9%, respectivamente). O aumento observado na prevalência do tabagismo não apoia a ideia de que os cigarros eletrônicos estejam substituindo os cigarros de tabaco nessa população.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os dados de prevalência sugerem ressurgimento do hábito do tabagismo entre jovens tendo como porta de entrada o uso de cigarros eletrônicos. Fica claro o aumento da prevalência tanto do uso de cigarros eletrônicos quanto cigarros combustíveis nos anos estudados.

Thomas A. Wills, 2015 ⁹⁶

Malefício – Provavelmente Sim

A prevalência do uso de cigarro eletrônico nessa população foi substancialmente superior às taxas relatadas anteriormente de estudos realizados de 2011 a 2012. O resultado do estudo em adolescentes do grupo de uso duplo (uso simultâneo de cigarro eletrônico e cigarro combustível) mostrou que o uso de outras substâncias como álcool e maconha. O estudo encontrou variáveis de comportamento como a busca de sensações e rebeldia, sugerindo que os adolescentes podem ter dificuldade abandonar o uso de cigarros combustíveis e de outras substâncias.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

O estudo destacou que o uso dual parece ser mais perigoso que o uso do cigarro eletrônico de maneira isolada, mas os dados levantam questões importantes sobre o motivo do comportamento do uso dual e suas consequências. Não se pode falar em menor risco para os usuários de cigarro eletrônico quando comparado com os usuários duplo.

Quadro 15. Evidências da Audiência 1, dados de estudos transversais - Benefícios e malefícios segundo autores e percepção dos especialistas

Ano	Autores	Tipo de estudo	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção do especialista Dano	Qualidade da evidência
2019	David Hammond <i>et al</i>	Tranversal	cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Alta
2014	Maciej L. Goniewicz <i>et al</i>	Tranversal	cigarro eletrônico	Não informado	Sim	Provavelmente Sim	Alta
2015	Thomas A. Wills <i>et al</i>	Tranversal	cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente sim	Alta

Estudo do tipo: Qualitativo – Quadro 16

Noel J Leigh, 2018 ⁷

Malefício – Provavelmente Sim

O estudo cita que as emissões do *Heated Tobacco Products* (HTP) danificaram as células epiteliais brônquicas e que seu efeito citotóxico foi maior em comparação aos cigarros eletrônicos, mas menor em comparação aos cigarros combustíveis. Os dados sugerem que o uso de produtos HTP podem levar ao aumento do risco de comprometimento da saúde respiratória.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente Sim

O estudo mostrou que o uso de HTP danifica as células epiteliais brônquicas ao longo dos anos (longo prazo) sendo assim, os danos podem ser imprevisíveis.

Constantine I Vardavas, 2015 ³⁰

Malefício – Provavelmente Sim

A análise dos dados do indicou que os usuários de cigarros eletrônicos eram mais propensos a serem mais jovens (15 a 24 anos). Os jovens com idades entre 15 e 24 anos possuem 3,3 vezes mais probabilidade de ter usado um cigarro eletrônico, aqueles com idades entre 25 e 39 anos eram 1,89 vezes mais prováveis e entre 40 e 54 anos tiveram 1,26 vezes mais probabilidade de já usar um cigarro eletrônico.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente Sim

Os cigarros eletrônicos são extremamente atrativos aos jovens. Há um paradoxo na percepção de que os cigarros eletrônicos podem ter um papel na cessação do tabagismo, no entanto, são eles (os cigarros eletrônicos) que podem ter iniciado o tabagismo de cigarro combustível gerando, assim, um ciclo vicioso.

Lucy Popova, 2018 ⁸

Malefício – Provavelmente Sim

O PMI propôs comercializar IQOS com divulgação de exposição reduzida e alegação de risco reduzido nos EUA. Os próprios estudos qualitativos e quantitativos do PMI mostram consistentemente que as alegações de exposição

reduzida provavelmente serão percebidas como alegação de risco reduzido e, portanto, enganarão o público.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente Sim

Os consumidores interpretaram as informações de exposição reduzida como risco reduzido pode levar o consumidor ao erro utilizar o produto. Sem evidência de risco reduzido, as alegações não devem e não podem ser vinculadas ao IQOS.

Teodoro Laino, 2012⁵

Não fala sobre DEF

Malefício – Provavelmente Sim

O propilenoglicol e a triacetina são compostos químicos, comumente usados como aditivos alimentares e expostos a altas temperaturas como pelo cozimento, a triacetina degrada-se rapidamente a alta temperatura, produzindo compostos potencialmente prejudiciais (ácido acético, anidrido acético, ou etenona).

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente Sim

A triacetina degrada-se rapidamente a alta temperatura, produzindo compostos potencialmente prejudiciais como ácido acético, anidrido acético, ou etenona.

Pablo Olmedo, 2018²

Malefício – Provavelmente Sim

As amostras de *tank* para as Cr, Cu, Ni, Pb e Zn (35 vezes maior que nas amostras do *refilling dispenser*), bem como em amostras de *aerosol* para Pb e Zn (mais de 25 vezes maior que nas amostras do *refilling dispenser*) e para Cr, Ni e Sn (mais de 6 vezes maior que nas amostras do *refilling dispenser*). Para Mn, as concentrações nas amostras de *tank* e *aerosol* foram 19,6 e 1,93 vezes maiores que as amostras dos *refilling dispenser*, respectivamente. Para Al, Cd e Sb, as concentrações foram entre 2,30 e 4,65 vezes mais altas no *tank* e entre 1,60 e 3,58 vezes maiores no *aerosol* em comparação com as amostras do *refilling dispenser*.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os dados de maiores concentrações de metais nas amostras de *aerosol and tank* do que no *dispenser* sugerem que vários metais estão sendo transferidos do dispositivo (device) para *e-liquid in the tank*, bem como para o *aerosol* (fumaça/vapor) que é inalado pelo usuário. A fonte mais provável dos metais no dispositivo é a bobina de aquecimento (*heating coil*), no entanto, outras partes do dispositivo também podem contribuir. O dispositivo parece ser também um risco para o consumidor, além do vício da nicotina.

Jesse Elias, 2018³

Malefício – Provavelmente Sim

O design e o marketing do IQOS são semelhantes aos do Accord. Ao comparar os resultados dos testes o Accord e o IQOS, não houve uma redução consistente na exposição a substâncias tóxicas, colocando em questão as reivindicações de segurança atuais da PMI para IQOS, que são feitas com base na exposição reduzida.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

O IQOS parece uma tentativa de agregar novos consumidores que acreditam na exposição reduzida o que não significava risco reduzido.

Noel J Leigh, 2018⁹

Malefício – provavelmente Sim

Heated tobacco products (HTP) não reduz as emissões de uma classe importante de carcinogênicos do tabaco quando comparado com cigarros eletrônicos e cigarros convencionais. Como os cigarros convencionais, os HTP emitem quantidades consideráveis de substâncias carcinogênicas Tobacco-specific nitrosamines (TSNA).

Percepção das revisoras quanto ao dano – provavelmente sim

HPT não reduz as emissões de uma classe importante de carcinogênicos dos produtos do tabaco, mantendo-se a percepção de risco à saúde

Ariane Lechasseur, 2019 ⁴

Malefício – Sim

Neste estudo, a potência da serpentina *heating coil* foi modulada usando uma única marca de cigarro eletrônico. Sob potência controlada, mostrou que o aumento da potência da bobina de aquecimento leva ao aumento do tamanho das partículas. A razão PG/Gly (propylene glycol (PG), glycerol (Gly) pode afetar a distribuição do tamanho de partícula, uma vez que maior concentração de Gly aumenta o tamanho da partícula. O PG é *aerosolized* (vira fumaça/vapor) a uma temperatura mais baixa e, portanto, mais rápido que o Gly. Até que Gly atinja sua temperatura para ficar *aerosolized*, forma-se condensação no cigarro eletrônico, levando à formação de partículas maiores. O estudo mostrou que a adição de nicotina também aumenta o tamanho das partículas e o número de partículas o que leva a uma redução de retenção pulmonar. Diferentes sabores podem ter efeitos diferentes no tamanho das partículas para baunilha o tamanho das partículas é maior para mentol tamanho médio.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente Sim

Apesar dos dados serem de difícil interpretação e análise. Embora poucas alterações na região das vias aéreas inicial e nas vias aéreas traqueobrônquicas, tenham sido identificadas, mudanças na deposição das vias aéreas alveolares foram observadas o que pode causar risco à saúde dos consumidores.

Quadro 146. Evidências da Audiência 1, dados de estudos qualitativos - Benefícios e malefícios segundo autores e percepção dos especialistas

Ano	Autores	Tipo de estudo	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção do especialista Dano	Qualidade da evidência
2018	Noel J Leigh et al	Qualitativo	Tabaco Aquecido	Não informado	Provavelmente Sim	Sim	Moderada
2015	Constantine I Vardavas et al	Qualitativo	Cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente sim	Moderada
2018	Lucy Popova et al	Qualitativo	Tabaco aquecido	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente sim	Alta
2012	Teodoro Laino et al	Qualitativo	Não fala de DEF	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente Sim	Moderada
2018	Pablo Olmedo et al	Qualitativo	Cigarro eletrônico	Não informado	Sim	Sim	Moderada
2018	Jesse Elias et al	Qualitativo	Tabaco aquecido	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente sim	Alta
2018	Noel J Leigh et al	Qualitativo	Tabaco aquecido	Não informado	Provavelmente Sim	Provavelmente sim	Alta
2019	Ariane Lechasseur et al	Qualitativo	Cigarro eletrônico	Não informado	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Alta

Conclusão

Quanto à percepção das especialistas, nenhum dos estudos demonstrou que os cigarros eletrônicos resultam no auxílio dos indivíduos participantes dos estudos e/ou que sejam vantajosos quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias. Em relação ao tabaco aquecido não há evidências que concluam que o produto é mais vantajoso ou menos danoso que os demais produtos do tabaco. As novas tecnologias, que vem surgindo, parecem trabalhar mais na atratividade estética, no entanto, aprimoramentos de segurança devem ser ainda estudados.

6. RESULTADOS DA AUDIÊNCIA 2

Ressalta-se que foram removidos os artigos duplicados, recebidos da Audiência 1 e, também, algumas duplicatas identificadas dentre os arquivos recebidos da Audiência 2. Cabe informar que não foram identificados estudos que analisassem os dispositivos de tabaco aquecido de maneira exclusiva.

6.1. Pergunta 1

Quais os tipos de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) que existem atualmente no mercado? Como funcionam? Quais suas composições e emissões?

A Pergunta 1 foi objeto de uma revisão sistemática⁴⁸, quatro ensaios-clínicos³⁷⁻⁴⁰, quatro estudos qualitativos⁴¹⁻⁴⁴, três estudos laboratoriais^{2,45,46} e uma revisão narrativa⁴⁷, conforme apresentado no Quadro 18. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações quando apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Gerdinique Maessen et al., 2019⁴⁸ – qualidade moderada

O objetivo dessa revisão sistemática foi analisar os relatos de casos que descrevem a intoxicação por nicotina líquida (e-líquido contendo nicotina) por via oral e tentar correlacionar os sintomas com os vários componentes dos e-líquidos, a fim de entender melhor a fisiopatologia e as consequências da ingestão de e-líquido. Foram analisadas características dos pacientes, como idade, causa da intoxicação e sinais clínicos, bem como relações dose-desfecho derivadas das concentrações de nicotina e de seu principal metabólito, a cotinina. A concentração de nicotina plasmática foi determinada em 11 indivíduos (35,48% do total de casos de intoxicação apresentados). Dentre os seis sobreviventes, a concentração plasmática média [\pm desvio padrão (DP)] observada foi 307 (\pm 312 $\mu\text{g L}^{-1}$) e a

mediana de $222 \mu\text{g L}^{-1}$. Dentre os cinco indivíduos que foram a óbito, a concentração plasmática de nicotina mais baixa foi de $1.600 \mu\text{g L}^{-1}$ e a concentração mais alta foi de $85.200 \mu\text{g L}^{-1}$. Quanto à cotinina, as concentrações plasmáticas foram determinadas em 12 casos. A concentração média e desvio padrão de cotinina plasmática no grupo sobrevivente foi de $1.224 \pm 971 \mu\text{g L}^{-1}$, e naqueles que não sobreviveram foi de $1.044 \pm 731 \mu\text{g L}^{-1}$. Foi observada sobreposição dos valores no desvio padrão da concentração plasmática de cotinina nos dois grupos (sobreviventes e óbitos). Isso significa que existem indivíduos que tiveram intoxicações graves e óbito com concentração plasmática de cotinina inferior a de outros que sobreviveram, enquanto a concentração plasmática de nicotina foi muito superior no grupo de óbitos, comparada ao grupo de sobreviventes. Assim, os autores consideram que a mensuração da concentração plasmática de nicotina é um indicador mais confiável de intoxicação por nicotina, do que a mensuração de seu metabólito - cotinina. Adicionalmente, os autores apontam que os produtos possuem aditivos (flavorizantes e aromatizantes), assim como outras drogas que podem ser usadas no dispositivo (identificaram o uso de etanol como base para solventes saborizados). Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 2, 3, 5, 6, 8 e Apêndice C.

Amanda M. Palmer *et al.*, 2019³⁷ – qualidade moderada

O objetivo desse ensaio clínico do tipo quase-experimental foi verificar diferenças imediatas nos desfechos psicológicos e cognitivos (fatores não farmacológicos) entre os grupos que utilizaram cigarro eletrônico com e sem nicotina. Foi analisada uma amostra de conveniência de 128 americanos voluntários, recrutados por meio de folhetos postados em lojas de DEF. O cigarro eletrônico usado foi do tipo eGo, de "segunda geração", com uma bateria de 3.6–4.2 Volts, 1100 mAh, um clearomizador de 2,8 Ohm, estilo 510, com capacidade de 1 ml de líquido. A bateria incluía um visor LCD com o número de sopros. A solução utilizada foi uma "mistura de pesquisa" personalizada (Avail Vapor, LLC) com teor de nicotina alvo de 0 mg/ml ou 12 mg/ml. O teor de nicotina foi confirmado por espectrometria de massa e

cromatografia líquida. Para mascarar a solução sem nicotina, foram utilizados 50% de glicerina vegetal e 50% de propilenoglicol (PG) para intensificar as sensações na garganta. As opções de sabor incluíram tabaco, mentol ou frutas. A distribuição de nicotina se mostrou comparável entre o *eGoSob* e o cigarro combustível. Os resultados demonstraram que o conteúdo de nicotina e os fatores não farmacológicos (psicológicos e cognitivos) afetam os efeitos agudos dos resultados dos cigarros eletrônicos, com moderação por sexo em alguns casos. Sua conclusão principal é que os indivíduos que receberam nicotina apresentaram mais efeitos imediatos (capacidade psicológica/cognitiva de permanecer atento e outros efeitos da nicotina), do que o grupo que recebeu placebo. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 2, 3 e Apêndice C.

Tanvir Walele *et al.*, 2018³⁸ – qualidade baixa

O objetivo desse ensaio clínico quase-experimental com dados de mundo real⁵ foi avaliar o perfil de segurança do produto eletrônico de vapor em sistema fechado (Puritane™). Iniciaram o estudo 206 tabagistas voluntários, que passaram a utilizar esse DEF por 24 meses para avaliar possíveis efeitos colaterais - somente 102 (49,5%) participantes completaram o estudo.

Esses dispositivos são alimentados por bateria que fornece líquidos vaporizados (e-líquido), contendo, entre outras substâncias, nicotina, propilenoglicol e/ou glicerol e aromas. Não foram reportados eventos adversos graves. Embora tenham sido reportados eventos adversos como cefaléia (28,7%), nasofaringite (28,7%), dor de garganta (19,6%), tosse (16,7%) e uma leve diminuição de função pulmonar, os autores concluem que o aerossol desses dispositivos é bem tolerado e não associado às preocupações relevantes de saúde após o uso por até 24 meses. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 2, 3, 4, 7, 12 e Apêndice C.

⁵ Estudos pragmáticos, realizados em condições reais – e não em condições artificiais e ideais.

Ian M. Fearon et al., 2017³⁹ – qualidade moderada

O objetivo desse manuscrito foi descrever dados de dois ensaios clínico quase-experimental, que estudaram a farmacocinética da nicotina, examinando elevações da nicotina sérica em uma amostra de conveniência de um total de 40 voluntários, com cinco dias de duração. Analisaram o cigarro eletrônico de sistema modular fechado Vype vPro ePen, fabricado pela Nicoventures Ltd [configuração de energia de 4,55W (tensão 3,6V, resistência da bobina 2,85ohms) no Estudo 1 e 5,6W no Estudo 2 (tensão 4.0V, resistência da bobina 2.85ohms)], com teor de nicotina da solução líquida de 1,86% w/w e concentração de nicotina (“*nicotine yield*”) de 0.6 mg/puff [rendimento da máquina (“*machine yield*”) com regime 80/3/30 com 1s de pré-aquecimento] que possuía como outros ingredientes Glicerol, propilenoglicol, água, 0,3 MEq ácido orgânico e saborizante de tabaco); e o cigarro eletrônico de primeira geração Nicolites, fabricado pela Nicocigs Limited), com teor de nicotina da solução líquida de 1,33% w/w e concentração de nicotina (“*nicotine yield*”) não determinada que possuía como outros ingredientes Glicerol, propilenoglicol, água e saborizantes (não informados quais).

Grant O’Connell et al., 2016⁴⁰ – qualidade moderada

O objetivo principal desse ensaio clínico quase-experimental foi comparar as alterações nos biomarcadores selecionados de exposição, na urina, sangue e respiração exalada, aos componentes nocivos ou potencialmente prejudiciais (HPHCs), após a substituição parcial ou completa de cigarros combustíveis por cigarros eletrônicos, considerando os seguintes grupos: (i) uso exclusivo de cigarros eletrônicos comerciais; (ii) uso duplo de cigarros eletrônicos comerciais e de cigarro convencional do indivíduo; ou (iii) uso descontinuado de todos os produtos de tabaco ou nicotina. O estudo envolveu 105 adultos tabagistas saudáveis (*healthy tabagist*), sem qualquer comorbidade relacionada ao uso de fumígenos ou com fatores de risco, como gestação ou amamentação, usando

métodos de publicidade padrão (ou seja, anúncios impressos e de rádio). Os participantes faziam parte de um banco de dados de indivíduos que tinham participado anteriormente de estudo de pesquisa clínica ou que manifestaram interesse em participar de um estudo. Os biomarcadores de exposição aos HPHCs selecionados incluíram vários constituintes da fumaça de cigarro, representando as principais classes de compostos que se acredita serem os contribuintes mais significativos para os riscos de doenças associadas ao tabagismo. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 2, 3 e Apêndice C.

Simon Poynton *et al.*, 2017⁴² – qualidade alta

Esse estudo qualitativo usou um modelo híbrido de produto de tabaco, dispositivo de vapor eletrônico operado por botão que consiste em uma bateria de íon de lítio de 650 mAh recarregável por USB e um controlador de energia de circuito integrado, no qual está conectado um cartomizador de sistema fechado (neopod™), comercialmente disponível na Romênia. Este dispositivo combina uma corrente de aerossol quente gerada por um mecanismo de vaporização eletrônico com o sabor do “tabaco cortado” (*flavour from cut tobacco*). O estudo objetivou avaliar o sabor do produto para torná-lo mais competitivo em comparação ao cigarro combustível 3R4F Kentucky (um dos cigarros de referência mais bem caracterizados do mercado, coontendo filtro de acetato de celulose e um rendimento ISO de alcatrão de 9,4 mg por cigarro em aproximadamente nove tragadas) e vapor controle [sistema modular fechado comercialmente conhecido como Vype ePen I, fabricado por Nicoventures Trading Ltd, composto por duas seções principais: uma seção de bateria recarregável com uma bateria de 650 mAh recarregável por USB e um controlador de potência de circuito integrado com duas configurações de tensão (4,0V e 3,6V); e um cartomizador substituível com vida média superior a 200 *puffs* com um tanque de líquido e um atomizador ; o sabor “*Blended Tobacco*” foi usado por ser o mais vendido]. O estudo foi avaliado como qualitativo.

O neopod™ descartável compreende um atomizador, um tanque líquido (contendo 1,15 mL de líquido não aromatizado composto por PG, VG, água e nicotina) e uma

câmara contendo um tampão de "tabaco cortado" misturado (*blended cut tobacco*) de 130 mg. O tanque de líquido interno e o tubo de transporte de aerossol externo são de polipropileno. O líquido contido no tanque interno alimenta o atomizador através de um disco cerâmico poroso sinterizado em contato com um pavio de transporte de sílica. O atomizador compreende um aquecedor de bobina de arame de crômio de $2,85\Omega$ (80% Ni / 20% Cr) enrolado em volta do pavio. A resistência do fio nicrômico gera calor quando a energia é fornecida pela bateria, vaporizando o líquido transportado pelo pavio. A operação do dispositivo começa quando o usuário pressiona (e mantém pressionado) o botão liga / desliga, que aplica a tensão fixa (3,6 V) ao aquecedor de bobina de arame no atomizador neopod™. É comum que os usuários ativem o dispositivo 1 segundo antes de soprar (1 segundo no tempo de pré-aquecimento). Dentre os componentes, há nicotina, acetona, formaldeído, tolueno, cobre, zinco, ferro, acetaldeído, 4-aminobifenil, 2-aminonaftaleno, formaldeído, estireno, CO, 2-carbonilos e impurezas relacionadas à nicotina, miosmina, cotinina e b-nicotina, b-nicotirina. Os cromatogramas de "GC" para o produto híbrido de tabaco e o produto de vapor do controle foram ambos mais simples do que os de um único sopro de um cigarro 3R4F - o aerossol de fumaça 3R4F necessitou de procedimento de amostragem diferente devido à complexidade dos produtos químicos e, por isso, os resultados não foram diretamente comparáveis. A maioria dos analitos no aerossol do produto híbrido de tabaco estava abaixo do limite de detecção, com apenas 26 sendo quantificáveis, em comparação com 27 no produto de vapor do controle e 87 no cigarro de referência 3R4F. Outros 19 analitos foram detectados, mas não quantificáveis no produto híbrido de tabaco, em comparação com 16 no produto de vapor do controle e cinco no cigarro 3R4F.

O estudo encontrou diferença sensorial (melhor sabor) no produto comercializado na Romênia (neopod™), porém sem menção em redução de níveis de nicotina. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Jennifer Margham et al. 2016⁴⁶ – qualidade moderada

Esse estudo laboratorial *in vitro* utilizou o *Vype ePen* (Nicoventures Trading Ltd., Blackburn, UK) e buscou realizar uma avaliação abrangente das emissões químicas de cigarros eletrônicos, incluindo todos os constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais da fumaça do tabaco, além de outras substâncias tóxicas presentes nas emissões de cigarros eletrônicos. Para tanto, foram examinadas 150 emissões químicas de um cigarro eletrônico (Vype ePen) e comparadas às emissões de um cigarro combustível de referência (Ky3R4F) e ao ar de laboratório (“espaços em branco de laboratório/método de ar”⁶).

O DEF em questão se refere a um sistema modular fechado, composto por dois módulos: uma seção de bateria recarregável e um cartucho substituível contendo e-líquido ("cartomizador"). O dispositivo também possui um bocal removível e um conector de parafuso para o cartomizador se conectar à seção da bateria. A seção da bateria inclui uma bateria recarregável de 650 mAh USB e um controlador de potência de circuito integrado com duas configurações de tensão, 4 e 3,6 V, selecionáveis pelo consumidor através de um computador externo montado em superfície de configuração dupla. A operação do dispositivo começa quando o usuário pressiona uma das configurações do botão liga / desliga, normalmente 1 segundo antes do sopro (1 segundo no tempo de pré-aquecimento), com a energia operando dentro do dispositivo enquanto o botão é pressionado, geralmente o comprimento do sopro. E-líquidos são vaporizados ao serem aquecidos por uma resistência. O vapor condensa a jusante e as partículas são transportadas pelo tubo de transporte externo para o usuário do dispositivo, que o inala.

⁶ Método de ar de laboratório: suas medições foram realizadas coletando blocos de 100 sopros de ar de laboratório sem nenhum cigarro eletrônico presente na máquina de sopro e analisando os sopros com o mesmo equipamento e reagentes usados para a análise de emissão de cigarro eletrônico. Não houve etapa de controle equivalente para as medições de cigarros combustíveis, pois estes liberam altas emissões de tóxicos no ambiente enquanto queimam.

Os cartomizadores e-líquidos descartáveis compreendem um tanque de líquido e um atomizador. O tanque é composto por um reservatório interno de polipropileno, mantido dentro de um tubo de transporte de aerossol de polipropileno externo. O líquido contido no tanque interno é alimentado ao atomizador através de um disco cerâmico poroso sinterizado em contato com um pavio de transporte de sílica. O atomizador compreende um aquecedor de bobina de arame de cromo de 2,85 (80% Ni / 20% Cr) enrolado em volta do pavio. A resistência do fio nicrômico gera calor quando a corrente é fornecida pela bateria; o fio e o pavio aquecidos vaporizam o e-líquido transportado pelo pavio.

Foram detectados nos cigarros eletrônicos examinados: amina aromática, óxido de etileno, óxido de propileno, furano, benzofurano e glicidol mentol, carbonila butiraldeído, crotonaldeído formaldeído, acetaldeído, acroleína glioxal, metil glioxal álcool alílico etileno glicol, clorados dibenzodioxinas, dibenzofuranos clorados estireno, tolueno naftaleno, criseno, nitrometano, 2-nitropropano, acetato de vinila, cloreto de vinila piridina o-toluidina, anabasina, anatabina, β -nicotirina, cotinina, miosmina, nicotina-N-óxido, nornicotina anatabine, anabasine β -nicotirina, nitrosaminas N-nitrosodimetilamina (NDMA), N-nitrosopirrolidina (NPYR) e N-nitrosodietamina-nolamina, N-nitrosodi-n-butilamina, arsênico, níquel, zinco, ferro, cobre cromo.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Robert K. Jackler *et al.* 2019⁴¹ – qualidade alta

Essa análise qualitativa de mídia usou uma abordagem multifacetada para reunir e analisar sistematicamente anúncios de JUUL da época de seu lançamento no mercado, em junho de 2015 e em novembro de 2018. O JUUL é um dispositivo do tipo cigarro eletrônico que se assemelha a um cartão de memória USB e libera vapor saborizado com nicotina e outros produtos. O vapor da JUUL fornece uma concentração excepcionalmente alta de nicotina (59 mg / ml), tornando-o altamente viciante para indivíduos sem contato anterior com a nicotina (*“highly addictive for*

nicotine naïve individuals”). Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 5, 13 e Apêndice C.

Shu-Hong Zhu et al., 2014⁴⁴ – qualidade alta

Essa análise qualitativa de mídia buscou examinar como o mercado *on-line* de cigarros eletrônicos mudou com o tempo, em relação ao *design* de produtos e nas mensagens de marketing que aparecem nos sites. Foram identificadas 466 marcas, considerando três tipos básicos de cigarros eletrônicos: *cigalikes*, *eGos* e *mods*. Os *cigalikes* são modelos semelhantes aos fumígenos combustíveis em formato e tamanho. Os *eGos* são maiores que os *cigalikes* e geralmente possuem um 'tanque' removível, que pode ser recarregado com e-líquido contendo nicotina. Os *mods* geralmente são maiores que os *eGos* e quase infinitamente personalizáveis.

A pesquisa inicial, em 2012, identificou 288 marcas exclusivas de DEFs. Na pesquisa de acompanhamento, 17 meses depois, 37 dessas marcas não estavam mais ativas na internet, contudo 215 novas marcas foram identificadas – aumento de aproximadamente 10,5 marcas por mês. O número total de marcas em janeiro de 2014 era de 466.

Os cinco ingredientes mais comumente listados são: nicotina, propilenoglicol, glicerina vegetal/ glicerol, aromatizante e água. Marcas mais antigas tinham maior probabilidade de ter nicotina do que marcas mais novas (93,4% vs 81,7%) e menor probabilidade de listar propilenoglicol (84,8% vs 92,8%) ou glicerina vegetal (59,9% vs 88,2%).

O aroma é outra categoria listada por marcas mais antigas e mais recentes. No total, uma média de 242 novos sabores foram adicionados por mês durante o período de pesquisa na internet (em um total encontrado pelos autores de mais de 7.700 sabores, que podem ser combinados entre si). Entre as cinco principais marcas, apenas a *Vapor4life* ofereceu um grande número de sabores, 119, em contraste com a *NJOY* que oferece apenas dois sabores: tabaco e mentol. Entre todas as 466 marcas, 93,4% ofereciam sabor tabaco e 92,1% ofereciam sabor

mentol. Algumas marcas (24,8%) também ofereciam um sabor de mistura de tabaco e mentol. O segundo tipo de sabor mais popular foi o de frutas, oferecido por 84,2% das marcas, seguido por Sobremesa/doce, 79,9%, Álcool/bebidas, 77,5% e Lanches/refeições, 25,7%.

Os autores apontam uma dificuldade de comparar os cigarros eletrônicos em relação aos produtos de tabaco combustíveis, devido à grande variação de sabores e aromas presentes nos dispositivos eletrônicos – destacando que, atualmente, no mercado americano é permitida a venda de cigarros combustíveis com apenas dois sabores: tabaco e mentol.

Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 10, 11, 12 e Apêndice C.

Ryan David Kennedy *et al.*, 2016⁴³ – qualidade alta

Este estudo qualitativo analisa as regulamentações nacionais de cigarros eletrônicos em diferentes países, a partir de pesquisa *online* nos *websites* dos Ministérios e de contato direto com representantes e especialistas nas políticas nacionais de regulamentação dos cigarros eletrônicos. A coleta de dados ocorreu entre setembro de 2014 e fevereiro de 2015, e foi atualizada regularmente até outubro de 2016. Foram englobados os cigarros eletrônicos, as misturas químicas, outros sistemas eletrônicos de entrega de nicotina, sistemas alternativos de entrega de nicotina ou produtos de nicotina vaporizada em um mesmo *pool* de dispositivos, que aquecem um líquido para criar um aerossol inalável, podendo ou não ter nicotina. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Lukasz Czekala *et al.*, 2019⁴⁵ – qualidade baixa

Esse estudo laboratorial *in vitro* objetiva examinar os efeitos biológicos dos cigarros eletrônicos recarregáveis Blu PLUS + contendo nicotina, com ou sem aroma de mirtilo, em comparação com o cigarro combustível. Esses DEF são compostos de

2,4% de nicotina, 55,8% de propilenoglicol, 39% de glicerol, 2,8% de sabor de mirtilo (os saborizados) e água. A análise se dá a partir da comparação toxicológica entre a fumaça de fumígenos combustíveis e os aerossóis de uma marca desses cigarros eletrônicos, usando um modelo 3D *in vitro* de sistema respiratório humano. Foi usado um modelo epitelial respiratório, *EpiAirway*, e a resposta ao estresse oxidativo dos tecidos *in vitro*, após a exposição ao fumo ou ao aerossol, foi avaliada medindo a liberação de 8-isoprostano, um biomarcador de estresse oxidativo e deficiência de antioxidantes. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Pablo Olmedo *et al.*, 2018² – qualidade alta

Com o objetivo de investigar a transferência de metais da serpentina de aquecimento para o e-líquido no tanque de cigarros eletrônicos e o aerossol gerado, este estudo laboratorial *in vitro* analisou 56 tipos de cigarros eletrônicos. Os autores apontam que, pelo fato de as bobinas dos cigarros eletrônicos serem metálicas, além da nicotina, outras substâncias são liberadas no processo de aquecimento, como os metais pesados Al, Cr, Ni, Pb, Zn, Mn, Fe, Cu, Sb, Sn.

Entre outras, as concentrações de metal foram maiores nas amostras de aerossol e acentuadamente maiores nas amostras de tanques da maioria dos metais, comparadas com o e-líquido do dispensador. Para metais Al, Cr e Ni, as concentrações médias aumentaram da amostra do dispensador para as amostras de aerossol e tanque de 10,9 para 16,3 e 31,2 µg / kg para Al, respectivamente; de <0,5 a 8,38 e 55,4 µg / kg para Cr, respectivamente; e de 2,03 a 68,4 e 233 µg / kg para Ni, respectivamente. Os metais para os quais a concentração mediana [intervalo interquartil (IQR)] aumentou entre o dispensador e o aerossol, mas foi semelhante entre as amostras de aerossol e tanque, incluíram Pb [de 0,476 (0,243, 1,05) a 14,8 (3,10, 37,1) e 40,2 (13,6, 189) µg / kg, respectivamente] e Zn [de 13,1 (6,74, 23,0) a 515 (228, 809) e 426 (152, 1.540) µg / kg, respectivamente]. Em contraste, Cu, Mn, Sb e Sn mostraram aumentos moderados nas amostras de aerossol, mas aumentos muito maiores nas amostras de tanque em comparação

com as amostras dos dispensadores. O Cd estava abaixo do limite de detecção em todas as amostras de dispensador e em 70% das amostras de aerossol, mas foi detectado em 55% das amostras de tanque, com um valor mediano de 0,126 µg / kg (IQR <0,1, 0,267) µg / kg. As concentrações medianas (IQR) entre 22 amostras com arsênico detectável foram 26,7 (12,0-45,6) µg / kg para o dispensador (n = 6), 12,9 (9,33-55,2) µg / kg para o aerossol (n = 10) e 28,5 (12,6-47,6) µg / kg para as amostras do tanque (n = 6).

As concentrações de metal nas amostras do dispensador e do aerossol não foram estatisticamente diferentes por voltagem. Em amostras de tanques, encontramos diferenças estatisticamente significantes por tercís de tensão para Al, Fe e Mn, com o tercil intermediário apresentando as maiores concentrações de metais. Para o Ni, a diferença de voltagem foi limítrofe significativa ($p = 0,05$), com concentrações também mais altas no tercil intermediário (4,00–4,40 V). Quando analisadas por tipo de bobina, as concentrações de metal nas amostras dos dispensadores foram semelhantes. Nas amostras de aerossol, as concentrações de Cr, Fe, Mn, Ni, Pb e Sn foram maiores nos dispositivos com uma bobina de Kanthal em comparação com outras bobinas. Nas amostras de tanques, os dispositivos dos quais o usuário não conhecia o tipo de bobina apresentaram as maiores concentrações para todos os metais. Essas diferenças nas concentrações de metais por tipo de bobina não foram significativas (exceto o Cu, em amostras de tanques). Não houve diferenças estatisticamente significantes nas concentrações de metais pela frequência de troca de bobinas para amostras de dispensadores e tanques. Nas amostras de aerossol, todos os metais estavam mais concentrados no aerossol de usuários que trocam as bobinas mais de duas vezes por mês, com diferenças significativas para Al, Cr e Mn. Nas amostras de tanque, as concentrações de Al, Cr, Fe, Mn, Ni e Sn também foram maiores para amostras de dispositivos para os quais os participantes relataram mudança da bobina mais de duas vezes por mês.

Os autores destacam na discussão que foram observados aumentos drásticos em amostras de tanque para as concentrações de Cr, Cu, Ni, Pb e Zn (acima de 35 vezes maior que nas amostras do dispensador), bem como em amostras de

aerossol para Pb e Zn (acima de 25 vezes maior que nas amostras do dispensador) e para Cr, Ni e Sn (mais de 6 vezes maior que nas amostras do dispensador). Para Mn, as concentrações nas amostras de tanque e aerossol foram 19,6 e 1,93 vezes maiores que as amostras dos dispensadores, respectivamente. Para Al, Cd e Sb, as concentrações foram entre 2,30 e 4,65 vezes mais altas no tanque e entre 1,60 e 3,58 vezes mais altas no aerossol, em comparação com as amostras do dispensador.

Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Lucinda J. England *et al.*, 2015⁴⁷ – qualidade baixa

Essa revisão narrativa acerca da nicotina e o desenvolvimento humano apresenta que a exposição à nicotina em períodos de desenvolvimento pode afetar o desenvolvimento de neurônios e circuitos cerebrais, levando à mudanças na arquitetura, química e comportamento neurológico, além de desregular a função de células não neuronais. Os autores informam que os cigarros eletrônicos são instrumentos operados por bateria que esquentam um líquido para criar um aerossol. O líquido normalmente contém glicerina ou propilenoglicol e nicotina com saborizantes e outros aditivos. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 6, 13 e Apêndice C.

Quadro 15. Evidências da Audiência 2, relacionadas a Pergunta 1: Quais os tipos de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) que existem atualmente no mercado? Como funcionam? Quais suas composições e emissões?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 1	Avaliação da Qualidade
2019	Gerdinique Maessen <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico (e-líquido)	Revisão sistemática	Os líquidos para cigarros eletrônicos contêm nicotina e saborizantes.	0,73 Moderada
2019	Amanda M. Palmer e Thomas H. Brandon	Cigarro eletrônico (“eGo” de segunda geração)	Ensaio clínico	No estudo foi utilizado o cigarro eletrônico “eGo” de segunda geração. Este cigarro eletrônico funciona com bateria de 3,6–4,2 Volts, 1100 mAh, com um “clearomizer” de 2,8 Ohm e do tipo 510 com capacidade de 1 ml de líquido. Este aparelho possui soluções personalizadas com nicotina, glicerina vegetal e propilenoglicol.	0,78 Moderada
2018	Tanvir Walele <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio Clínico	No estudo foi utilizado o Puritane™, produto eletrônico de vapor em sistema fechado. EVPs são dispositivos alimentados por bateria que fornecem líquidos vaporizados. Entre outras substâncias, contêm nicotina, propilenoglicol e / ou glicerol e aromas.	0,46 Baixa
2017	Ian M. Fearon <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio Clínico	Não responde com clareza, mas explica que existem diferentes dispositivos. A depender do usuário, um mesmo cigarro eletrônico (no estudo, foram utilizados Vype vPro ePen - Nicovertures Ltd - e Nicolites - Nicocigs Limited) pode fornecer diferentes concentrações de nicotina. No Estudo 1, a concentração plasmática máxima (Cmax) (média	0,78 Moderada

				geométrica (CV)) durante um período de 5 minutos de inalação (10 inalações, com intervalo de 30 segundos) foi de 13,4 (51,4%) ng / ml para um cigarro comum. A Cmax do cigarro eletrônico Vype vPro ePen foi significativamente ($p < 0,05$) menor (2,5 ng/ml, 67,8%). No Estudo 2, durante um período de inalação <i>ad libitum</i> (à vontade) de 5 minutos, a Cmax do cigarro combustível foi de 7,2 (130,8%) ng/mL e de 7,8 (108,2%) ng/mL para o cigarro eletrônico Cype VPro ePen e 4,7 (93,6%) ng/mL para o cigarro eletrônico Nicolites.	
2016	Grant O'Connell <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio Clínico	No estudo foram utilizados os cigarros eletrônicos Blu™ (fabricado pela Fontem Ventures B.V., Holanda). O cigarro eletrônico recarregável consiste em um segmento de bateria e um segmento de cartomizador compreendendo a unidade de aquecimento e um reservatório de líquido, que pode ser separado da bateria para recarga ou substituído quando o e-líquido é descarregado. O cigarro eletrônico descartável é semelhante em forma, com a exceção de que os segmentos de bateria e cartomizador são incluídos como uma única unidade não separável. Ambas as unidades operam a uma tensão de 3,7 volts (nominal). A resistência do elemento de aquecimento foi de ± 3 ohms para a unidade descartável e de cerca de 3,5 ohms para a unidade recarregável. A temperatura máxima de operação de cada unidade depende do nível de carga da bateria, do estado de enchimento do fluido	0,54 Moderada

				do reservatório e da maneira de uso e não foi registrada neste estudo. Todos os produtos de cigarro eletrônico usados continham 24 mg/mL (2,4%) de nicotina da classe USP, glicerol vegetal da classe USP (~50% no sabor cereja e ~80% no sabor tabaco), propilenoglicol da classe USP (~45% no sabor cereja e ~10% em sabor de tabaco), água destilada e aromas. Cada cigarro eletrônico continha ± 1 mL de e-líquido em volume.	
2019	Robert K. Jackler <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Estudo qualitativo	Este estudo apresenta o JUUL. Trata-se de cigarro eletrônico que se assemelha a um cartão de memória USB. Funciona com liberação de vapor com Nicotina e outros produtos. Nicotina, sabores artificiais. O vapor da JUUL fornece uma concentração excepcionalmente alta de nicotina (59 mg/ml).	0,9 Alta
2017	Simon Poynton <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Estudo qualitativo	O estudo descreve um novo produto de tabaco híbrido (neopod™) que combina uma corrente de aerossol quente gerada por um mecanismo de vaporização eletrônico a partir do aquecimento do líquido por bateria USB. Trata-se de dispositivo descartável compreende um atomizador, um tanque líquido (contendo 1,15 mL de líquido não aromatizado composto por PG, VG, água e nicotina) e uma câmara contendo um tampão de "tabaco cortado" misturado (blended cut tobacco) de 130 mg. Contem: Nicotina, acetona, formaldeído, tolueno, cobre, zinco, ferro, acetaldeído, 4-aminobifenil, 2-aminonaftaleno, formaldeído,	0,89 Alta

				estireno, CO, 2-carbonilos e impurezas relacionadas à nicotina, miosmina, cotinina e b-nicotina, b-nicotirina, entre outros (45 compostos foram detectados).	
2016	Ryan David Kennedy <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Estudo qualitativo	Este estudo aponta que os cigarros eletrônicos, misturas químicas, outros sistemas eletrônicos de entrega de nicotina, sistemas alternativos de entrega de nicotina ou produtos de nicotina vaporizada aquecem um líquido – que geralmente contém: propilenoglicol e/ou glicerol (glicerina) e pode conter nicotina – para criar um aerossol inalável.	0,9 Alta
2014	Shu-Hong Zhu <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Estudo qualitativo	Todos os tipos de cigarros eletrônicos possuem site de vendas na internet, foram encontradas 466 marcas, divididas em 3 tipos principais de DEF: cigalikes, eGos e mods. Os cinco ingredientes mais comumente listados são: nicotina, propilenoglicol, glicerina vegetal / glicerol, aromatizante e água.	0,9 Alta
2016	Jennifer Margham	Cigarro eletrônico	Estudo de laboratório	O estudo utilizou o cigarro eletrônico Vype ePen. (Nicoventures Trading Ltd., Blackburn, Reino Unido). Neste DEF os e-líquidos são vaporizados ao serem aquecidos por uma resistência. Foram detectados: amina aromática, óxido de etileno, óxido de propileno, furano, benzo-furano e glicidol mentol, carbonila butiraldeído, crotonaldeído e formaldeído.	0,57 Moderada

2019	Lukasz Czekala <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos, aquecidos por baterias, recarregáveis	Estudo de laboratório	Cigarros eletrônicos Blu PLUS +, aquecidos por baterias recarregáveis, com sabores continham: 2,4% nicotina, 55,8% de propilenoglicol, 39% de glicerol, 2,8% de sabor de mirtilo e água.	0,4 Baixa
2018	Pablo Olmedo <i>et al</i>	56 tipos de CE	Estudo de laboratório	Foram estudados 56 tipos de CE de bobinas metálicas. No processo de aquecimento, o aerosol libera nicotina e outras substâncias, aqui identificados diversos metais pesados: Al, Cr, Ni, Pb, Zn, Mn, Fe, Cu, Sb, Sn.	0,9 Alta
2015	Lucinda J. England <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Revisão narrativa	Cigarro eletrônico, com nicotina, glicerina vegetal e propilenoglicol, em líquido aquecido.	0,5 Baixa

6.2. Pergunta 2

Esses produtos são menos danosos do que os produtos fumígenos convencionais?

A Pergunta 2 foi objeto de estudo de uma revisão sistemática⁴⁸, duas avaliações econômicas^{52,53} e quatro ensaios-clínicos³⁷⁻⁴⁰, conforme apresentado no Quadro 19. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações quando apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Gerdinique Maessen *et al.*, 2019⁴⁸ – qualidade moderada

O objetivo dessa revisão sistemática foi analisar os relatos de casos que descrevem a intoxicação por nicotina líquida (e-líquido contendo nicotina) por via oral e buscar correlacionar os sintomas com os vários componentes dos e-líquidos. O estudo descreve um total de 31 pacientes, entre 10 meses e 53 anos de idade, que sofreram intoxicação por e-líquido. Todas as intoxicações até os dez anos de idade (seis casos) foram relatadas como não intencionais, enquanto quase todos os casos entre 11 e 53 anos foram devidos a tentativas de suicídio. Nesse grupo etário foram registrados apenas um caso não intencional (faixa etária entre 41 e 45 anos) e um caso de intenção desconhecida (faixa etária 36 a 40 anos). Portanto, embora não sejam feitas análises comparativas entre as intoxicações por fumígeno combustível e os e-líquidos, entende-se que devido ao potencial de intoxicação severa ocasionada pelos e-líquidos com alta concentração de nicotina, os cigarros eletrônicos não se mostram menos danosos do que os fumígenos combustíveis. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 3, 5, 6, 8 e Apêndice C.

Samir S. Soneji et al., 2018⁵³ – qualidade alta

Esse estudo econômico de avaliação de anos de vida perdidos (um método de avaliações econômicas) objetivou quantificar o equilíbrio dos benefícios e danos à saúde, por meio do cálculo do anos esperados de vida ganhos ou perdidos com o impacto do uso de cigarros eletrônicos na cessação do tabagismo entre fumantes atuais, comparados à iniciação e transição para o tabagismo (cigarro combustível) entre pessoas que nunca fumaram, mas experimentam o cigarro eletrônico.

Os autores reportam que nos Estados Unidos há um incremento do uso de cigarros eletrônicos entre jovens e adolescentes nos últimos anos, e que o efeito do crescimento da utilização desses dispositivos nessa população pode ser pior do que os produtos combustíveis de tabaco. São discutidos os riscos à saúde do uso de cigarros eletrônicos, em especial a iniciação ao tabagismo (cigarro combustível) entre adolescentes e jovens adultos. Assim, embora esses dispositivos possam apoiar a cessação do tabagismo (cigarro combustível), pela migração do fumígeno tradicional para o cigarro eletrônico em cerca de 2.070 adultos tabagistas (de 2014 para 2015) – ganho de aproximadamente 3 mil anos de vida, outros 168.000 adolescentes e jovens adultos experimentariam o fumígeno tradicional em 2015 e, eventualmente, se tornariam tabagistas – perda de cerca de 1.510.000 anos de vida (IC 95%: 920.000 a 2.160.000). Esses dados assumiram uma redução de aproximadamente 95% dos danos relativos ao uso de cigarros eletrônicos comparado ao cigarro convencional.

Com base nas evidências existentes e na indicação dos autores de suposições otimistas sobre os danos relativos ao uso de cigarros eletrônicos em comparação com o consumo de fumígenos combustíveis, o uso de cigarros eletrônicos representaria mais danos a nível populacional do que benefícios. Por isso indicam que seriam necessários esforços nacionais, estaduais e locais eficazes para reduzir o uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes e adultos jovens, a fim de proporcionar um benefício líquido a nível da população no futuro. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

David T. Levy et al., 2017⁵² – qualidade baixa

Esse estudo econômico analisa as mortes evitáveis pelo uso de cigarros eletrônicos, considerando uma estratégia de transição do tabagismo (cigarro combustível) para o uso de cigarros eletrônicos ('*vaping*') nos Estados Unidos em um prazo de 10 anos, e seu impacto na saúde pública. Esse estudo parte do pressuposto que os riscos à saúde provocados pelos cigarros eletrônicos são menores e, portanto, haverá uma redução substancial nos potenciais anos de vida perdidos, com a substituição do fumo tradicional por esses dispositivos.

A análise começa com o cenário *Status Quo* (manutenção do estado atual) para a prevalência de tabagismo (cigarro combustível) e seus desfechos em saúde na ausência de cigarros eletrônicos. O modelo é desenvolvido em um cenário de substituição total do fumígeno tradicional pelo cigarro eletrônico, e um de substituição parcial. Os três cenários são comparados e são feitas análises de incertezas a partir da variação nos parâmetros. O modelo foi inicializado em 2016 com a população classificada como nunca, atual e ex-fumantes, considerando apenas o cigarro tradicional (não consideraram outros produtos de tabaco).

No cenário *Status Quo*, a prevalência de tabagismo (15 a 99 anos) em 2016 é de 19,3% para homens e 14,1% para mulheres, e diminui ao longo dos anos para grupo de pessoas com idade superior a 24 anos em 2016. Há uma projeção de um total acumulado de 26,1 milhões (18,8 milhões de homens e 7,3 milhões de mulheres) de mortes prematuras e 248,6 milhões (177,9 milhões de homens; 70,8 milhões de mulheres) de anos de vida perdidos.

Na projeção do cenário otimista (baseado principalmente nos padrões atuais de uso de cigarros eletrônicos e nas avaliações publicadas de redução de danos), a prevalência do tabagismo (cigarro combustível) reduziria para uma prevalência residual de 5% e a substituição dos cigarros combustíveis por cigarros eletrônicos levariam a um total cumulativo de 19,5 milhões (14,0 milhões de homens; 5,5 milhões de mulheres) de mortes prematuras e 161,9 milhões (115,0 milhões de homens; 46,9 milhões de mulheres) de anos de vida perdidos.

No cenário pessimista (considerando que os cigarros eletrônicos produzem dano maior do que a ciência indica), a prevalência do tabagismo residual é maior (10%) e, por isso, os modelos não permitem a mudança para o uso de cigarros eletrônicos após os 61 anos de idade para homens e após 54 anos para as mulheres, uma vez que suas taxas de tabagismo são de 10%. A substituição do cigarro combustível pelo cigarro eletrônico levaria a um total acumulado de 24,4 milhões (17,4 milhões homens; 7,0 milhões mulheres) de mortes prematuras e 227,8 milhões (160,0 milhões homens; 67,8 milhões mulheres) de anos de vida perdido.

Ao comparar os dois cenários (otimista e pessimista) com o Status Quo, os autores apontam que a substituição dos fumígenos convencionais pelos cigarros eletrônicos evitariam entre 1,6 milhão e 6,6 milhões de mortes prematuras e um acréscimo entre 0,08 e 0,33 anos ganhos na expectativa de vida.

Os autores consideram que a estratégia de mudança do tabagismo (cigarro combustível) para o uso de cigarro eletrônico pode acelerar o progresso do controle do tabaco nos EUA, sendo, portanto, benéfico. Por outro lado, apontam a falta de evidências sobre os riscos potenciais dos cigarros eletrônicos. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Amanda M. Palmer *et al.*, 2019³⁷ - qualidade moderada.

O objetivo desse ensaio clínico do tipo quase-experimental foi verificar diferenças imediatas nos desfechos psicológicos e cognitivos entre os grupos que utilizaram cigarro eletrônico com e sem nicotina, portanto, não foram realizadas comparações com os fumígenos combustíveis. Os testes revelaram, por exemplo, que os homens que receberam nicotina tiveram escores de recompensa mais altos (média: 19,49; desvio padrão: 8,13) do que aqueles que não receberam nicotina (média: 14,88; desvio padrão: 6,68; $p < 0,01$). Os autores sugerem que os resultados do uso do cigarro eletrônico resultam das interações da farmacologia da nicotina com as expectativas de resultados cognitivos, com moderação por diferenças individuais, como sexo. Portanto, o foco na nicotina nos cigarros eletrônicos deve ser expandido para incluir uma compreensão diferenciada dos efeitos não farmacológicos

(psicológicos e cognitivos) do uso do cigarro eletrônico e seu papel na dependência desses produtos. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 3 e Apêndice C.

Tanvir Walele *et al.*, 2018³⁸ – qualidade baixa

O objetivo desse ensaio clínico quase-experimental, com dados de mundo real, foi avaliar o perfil de segurança do produto eletrônico de vapor em sistema fechado (Puritane™). Ao longo do estudo, 159 (76,1%) indivíduos relataram um total de 971 eventos adversos, sendo que os mais frequentemente relatados foram cefaleia, nasofaringite, dor de garganta e tosse, respectivamente por 28,7%, 28,7%, 19,6% e 16,7% dos indivíduos. Ainda assim, os autores apontam que o uso de cigarros eletrônicos pode ser uma alternativa aceitável para fumantes, devido à vantagem de reduzir a exposição a componentes potencialmente nocivos da fumaça dos cigarros combustíveis. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 3, 4, 7, 12 e Apêndice C.

Ian M. Fearon *et al.*, 2017³⁹ – qualidade moderada

O objetivo desse ensaio clínico quase-experimental foi descrever dados de dois estudos farmacocinéticos da nicotina, examinando elevações da nicotina sérica quando os participantes usavam cigarros eletrônicos sob diferentes períodos de uso e também em diferentes grupos de usuários (fumantes familiarizados, mas não usuários atuais de cigarros eletrônicos, e usuários habituais de cigarros eletrônicos que eram fumantes ocasionais de cigarros combustíveis). Os resultados apontam que, durante o período inicial de inalação controlada do cigarro combustível, como esperado, os níveis plasmáticos de nicotina aumentaram rapidamente e atingiram um valor médio de concentração máxima (C_{max}) de 13,4ng/ml. Os níveis de nicotina plasmática diminuiram durante a fase “sem fumar” (15 minutos seguintes ao uso do cigarro combustível), mas aumentaram novamente no período de fumo *ad libitum* (à vontade), atingindo um nível médio de C_{max} de 14,9 ng/ml. Quando

os participantes usaram o cigarro eletrônico modular fechado *Vype vPro ePen*, os valores de nicotina plasmática, durante os períodos de fumo controlado e *ad libitum*, também aumentaram, mas em menor grau do que o observado para o cigarro combustível. A Cmax média para o período de inalação controlada foi de 2,5 ng/ml, enquanto no período *ad libitum* esse valor foi de 5,9 ng/ml. Para os períodos controlado e *ad libitum*, os valores de Cmax foram significativamente menores do que os observados para o cigarro combustível ($p < 0,001$ em cada caso). A área média sob a curva do cigarro eletrônico durante o período de inalação controlada (AUC_{0-14,5}) foi de 0,4 (60,5%) ng.h / ml, menor do que a observada para o cigarro combustível (2,2 (45,5%) ng.h / ml; $p < 0,05$). Os autores sugerem que o cigarro eletrônico é uma ferramenta eficaz de entrega de nicotina, e, portanto, é uma ferramenta fundamental na redução de danos, especialmente no apoio à redução ou cessação do tabagismo (cigarro combustível). Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 4, 12 e Apêndice C.

Grant O'Connell et al., 2016⁴⁰ – qualidade moderada

O objetivo principal desse ensaio clínico quase-experimental foi comparar as alterações nos biomarcadores selecionados de exposição, em urina, sangue e respiração exalada, aos componentes nocivos ou potencialmente prejudiciais (HPHCs) após a substituição parcial ou completa de cigarros combustíveis por cigarros eletrônicos. Os resultados apontam que o grupo que passou a fumar exclusivamente os cigarros eletrônicos teve redução de excreção de nicotina em comparação aos que fizeram uso dual de fumígenos combustíveis e cigarro eletrônico. Entretanto, o grupo controle, que realizou cessação completa de cigarros e de cigarro eletrônico, apresentou os melhores indicadores.

Dentre outros resultados apresentados, destaca-se que a cessação do tabagismo levou a uma diminuição de 66 a 98% na excreção urinária de biomarcadores avaliados neste estudo. A menor redução foi observada para o metabólito 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) ($p < 0,01$ em todas as diferenças entre grupos comparando dia 1 e dia 5). Considerando a redução observada entre

o dia um e o dia cinco entre os indivíduos que usaram exclusivamente cigarro eletrônico, o tabaco recarregável clássico (15 indivíduos) reduziu de uma média de 427,6 ng/24 h (desvio padrão $\pm 218,8$ ng/24 h) para uma média de 174,3ng/24h (desvio padrão $\pm 144,6$ ng/24h); o sabor cereja recarregável (13 indivíduos) reduziu de uma média de 383,7ng/24h (desvio padrão $\pm 178,8$ ng/24 h) para uma média de 149,2ng/24h (desvio padrão $\pm 80,3$ ng/24h); o sabor cereja descartável (13 indivíduos) reduziu de uma média de 299,1 ng/24h (desvio padrão $\pm 165,0$ ng/24h) para uma média de 111,1ng/24h (desvio padrão $\pm 68,9$ ng/24h). Este mesmo metabólito (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol, NNAL) foi avaliado entre o dia 1 e o dia 5 no grupo de uso dual (cigarro eletrônico associado ao cigarro combustível), os resultados foram: o tabaco recarregável clássico (14 indivíduos) reduziu de uma média de 430,8ng/24h (desvio padrão $\pm 217,1$ ng/24h) para uma média de 328,6ng/24h (desvio padrão $\pm 178,9$ ng/24h); o sabor cereja recarregável (15 indivíduos) aumentou de uma média de 422,0ng/24h (desvio padrão $\pm 257,5$ ng/24h) para uma média de 1321,1 $\pm 177,3$; o sabor cereja descartável (13 indivíduos) reduziu de uma média de 343,3ng/24h (desvio padrão $\pm 123,3$ ng/24h) para uma média de 269,2ng/24h (desvio padrão $\pm 96,3$ ng/24h). No grupo controle (cessação de tabagismo e sem uso do cigarro eletrônico), comparando o dia 1 e o dia 5, houve redução do metabólito (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol, NNAL) de uma média de 481,6ng/24h (desvio padrão $\pm 377,5$ ng/24h) para uma média de 175,1ng/24h (desvio padrão $\pm 140,8$ ng/24h).

Foram observadas reduções estatisticamente significativas nos níveis de carboxihemoglobina (COHb), nicotina e metabólitos da nicotina, como esperado, devido aos indivíduos em cessação não terem exposição ao CO ou à nicotina: COHb % de uma média de 7,4 (desvio padrão $\pm 2,3$) para uma média de 1,6 (desvio padrão $\pm 0,4$) ($p=0.0001$), no grupo de cessação; e de uma média de 6,0 (desvio padrão $\pm 1,5$) para uma média de 1,0 (desvio padrão $\pm 0,6$) ($p<0.0001$) - diferença máxima entre grupos de uso exclusivo do cigarro eletrônico (cereja descartável) e, no uso dual, com o mesmo cigarro eletrônico, de uma média de 5,6 (desvio padrão

$\pm 1,9$) para uma média de 4,3 (desvio padrão $\pm 1,3$) ($p=0,017$). Para COHb não houve diferença significativa considerando os resultados dos dias 1 ao dia 5, para o grupo de uso dual; e não teve diferença significativa intragrupos nos usuários exclusivos de cigarro eletrônico.

A excreção e concentração de todos os biomarcadores avaliados nesse estudo foram significativamente maiores no grupo de uso dual no dia 5, em comparação ao grupo de cessação. No entanto, reduções de 25 a 35% nos níveis foram observadas em usuários duplos (versus 70% no grupo de cessação); os níveis de nitrosaminas específicas do tabaco, como 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) e N-Nitrosonornicotina (NNN), foram reduzidos em 19 a 22% e 30 a 37%, respectivamente, no grupo de uso dual; e 66% e 98%, respectivamente, no grupo de cessação. Observou-se também redução nos níveis de componentes orgânicos voláteis como acroleína, benzeno, 1-3-butadieno, crotonaldeído e acrilonitrila em 20-33%, 21-30%, 7-26%, 20-33% e 24-32%, respectivamente, no grupo de uso dual; versus 87%, 94%, 84%, 88% e 86%, respectivamente, no grupo de cessação.

Assim, para os autores, os cigarros eletrônicos representam uma alternativa para os fumígenos combustíveis. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 3 e Apêndice C.

Quadro 16. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 2: Esses produtos são menos danosos do que os produtos fumígenos convencionais?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 2	Avaliação da Qualidade
2019	Gerdinique Maessen <i>et al.</i>	e-liquido contendo nicotina	Revisão sistemática	Não, pois o conteúdo dos e-líquidos pode causar intoxicações severas, inclusive de maneira intencional (fins suicidas).	0,73 Moderada
2018	Samir S. Soneji <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Avaliação econômica	Não, pois a experimentação dos cigarros eletrônicos aumenta os riscos de iniciação ao tabagismo tradicional, assim, seu potencial benefício não é maior do que o seu efeito nocivo.	1 Alta
2017	David T. Levy <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Avaliação econômica	Este estudo parte do pressuposto que os riscos dos cigarros eletrônicos são muito menores do que os inerentes aos fumígenos combustíveis, mas não apresenta análises ou estatísticas acerca deste tema.	0,45 Baixa
2019	Amanda M. Palmer & Thomas H. Brandon	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	Não compara diretamente os cigarros eletrônicos com os fumígenos combustíveis.	0,78 Moderada
2018	Tanvir Walele <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	Sim, a frequência de eventos adversos diminuiu constantemente ao longo do tempo após a mudança de cigarros combustíveis para o cigarro eletrônico, contudo, foram reportados eventos adversos considerados leves, como cefaleia (28,7%), nasofaringite (28,7%), dor de garganta (19,6%) e tosse (16,7%). Não houve diferenças	0,46 Baixa

				significativas nos biomarcadores sanguíneos ou no metabolismo lipídico.	
2017	Ian M. Fearon <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	Não está claro, pois depende de outras variáveis (tipo de dispositivo, <i>status</i> de tabagismo do usuário etc), contudo, os autores sugerem que os cigarros eletrônicos são menos danosos já que durante os períodos de fumo <i>ad libitum</i> (<i>à vontade</i>) do cigarro combustível, observaram uma média de concentração plasmática máxima de nicotina de 14,9 ng/ml, e de 5,9 ng/ml para o mesmo período, quando usado o cigarro eletrônico modular fechado <i>Vype vPro ePen</i> .	0,78 Moderada
2016	Grant O'Connell <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	Sim, o grupo que passou a fumar exclusivamente o cigarro eletrônico teve redução de excreção de nicotina em comparação aos que fizeram uso de cigarros comuns + cigarros eletrônicos. Dentre outras medidas, os níveis de nitrosaminas específicas do tabaco, como 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) e N-Nitrosornicotina (NNN), foram reduzidos em 19 a 22% e 30 a 37%, respectivamente, no grupo de uso dual; e 66% e 98%, respectivamente, no grupo de cessação. Ressalta-se que o grupo que teve cessação completa de cigarros combustíveis e de cigarros eletrônicos apresentou os melhores indicadores.	0,54 Moderada

6.3. Pergunta 3

Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?

A Pergunta 3 foi objeto de uma revisão sistemática⁴⁸, três ensaios-clínicos^{37,38,40}, quatro coortes^{50,51,54,55} e duas séries de caso^{56,57}, conforme apresentado no Quadro 20. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações quando apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Gerdinique Maessen *et al.*, 2019⁴⁸ – qualidade moderada

O objetivo dessa revisão sistemática foi analisar os relatos de casos que descrevem a intoxicação por nicotina líquida (e-líquido contendo nicotina), por via oral. Os autores apresentam 31 casos de intoxicação, dentre eles cinco óbitos. Diversos meios de administração foram reportados, 28 casos de administração oral, três casos de administração intravenosa e dois casos de administração subcutânea. Em sua maioria (n=23), as intoxicações foram intencionais e seis delas ocorreram em crianças com até seis anos de idade. Em geral, os sintomas mais prevalentes foram taquicardia (n=18, 13 sobreviventes e cinco óbitos), vômitos (n=13, 10 sobreviventes e 3 óbitos) e estado mental alterado (n=11, nove sobreviventes e dois óbitos). Outros sintomas como hiper ou hipotensão, pupilas fixas ou dilatadas, náusea, incontinência, salivação, dor abdominal, taquipnéia e acidose também foram reportados nos dois grupos (sobreviventes e óbitos). Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2, 5, 6, 8 e Apêndice C.

Amanda M. Palmer et al., 2019³⁷ – qualidade moderada

O objetivo desse ensaio clínico do tipo quase-experimental foi verificar diferenças imediatas nos desfechos psicológicos e cognitivos entre os grupos que utilizaram cigarro eletrônico com e sem nicotina. Dentre seus efeitos nocivos, ressaltam-se as mudanças de estado de humor e redução da libido em mulheres (não são apresentadas as medidas de risco). Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2 e Apêndice C.

Tanvir Walele et al., 2018³⁸ – qualidade baixa

O objetivo desse ensaio clínico quase-experimental, com dados de mundo real, foi avaliar o perfil de segurança do produto eletrônico de vapor em sistema fechado (Puritane™). Foram incluídos um total de 209 indivíduos no início do estudo. Ao longo do estudo, 159 (76,1%) indivíduos relataram um total de 971 eventos adversos, sendo os mais frequentemente relatados, cefaleia, nasofaringite, dor de garganta e tosse, observados, respectivamente, por 28,7%, 28,7%, 19,6% e 16,7% dos indivíduos. Destaca-se que aproximadamente metade dos participantes (107) não concluíram o estudo, que foi desenhado para um seguimento de 24 meses. Dentre os que saíram do estudo, 72 estavam no grupo que utilizaram o Puritane™ (47 retiraram o consentimento, 16 por perda de acompanhamento, seis por eventos adversos e três por decisão médica) e 35 do grupo controle (22 retiraram o consentimento, seis por perda de seguimento, cinco por eventos adversos e dois por decisão médica). Destaca-se que os autores apontam que os eventos adversos não eram relacionados ou improváveis de estarem relacionados ao produto em estudo. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2, 4, 7, 12 e Apêndice C.

Grant O'Connell et al., 2016⁴⁰ – qualidade moderada

O objetivo principal desse ensaio clínico quase-experimental foi comparar as alterações nos biomarcadores selecionados de exposição, em urina, sangue e

respiração exalada, aos componentes nocivos ou potencialmente prejudiciais (HPHCs), após a substituição parcial ou completa de cigarros combustíveis por cigarros eletrônicos. Os resultados apontaram que o grupo que passou a fumar exclusivamente os cigarros eletrônicos teve redução de excreção de nicotina em comparação aos que fizeram uso dual de fumígenos combustíveis e cigarro eletrônico. Assim, segundo os autores, embora haja uma redução dos HPHCs ao usar cigarro eletrônico, em comparação com o fumígeno convencional, há ainda exposição a componentes nocivos ou potencialmente prejudiciais à saúde humana. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2 e Apêndice C.

Tarik Benmarhnia *et al.*, 2018⁵⁴ – qualidade moderada

Esse estudo de coorte com jovens (18 – 25 anos) nos Estados Unidos objetiva avaliar a influência dos cigarros eletrônicos e outras tecnologias farmacêuticas no auxílio à redução do consumo, cessação e abstinência persistente (≥ 30 dias) de cigarros combustíveis. Embora os autores não apresentem medidas de risco ou dano à saúde, apresentam que os cigarros eletrônicos são mais populares, no entanto, não são mais efetivos do que as alternativas farmacêuticas para apoio à cessação do tabagismo. Também, o uso de dispositivos eletrônicos como auxílio para a cessação resultou em uso dual nas recaídas. Assim, concluem que o cigarro eletrônico não reduziu o consumo de cigarro convencional e parece expor seus usuários a um potencial risco adicional. Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 4 e Apêndice C.

Adam M. Leventhal *et al.*, 2015⁵¹ – qualidade moderada

Essa coorte realizada nos Estados Unidos com adolescentes de 14 anos teve como objetivo avaliar se o uso de cigarros eletrônicos em adolescentes, que nunca experimentaram tabaco combustível, está associado ao risco de iniciar o uso de fumígenos combustíveis (cigarros, charutos e cachimbo de água). Embora os

autores não apresentem medidas de danos à saúde, demonstram que a experimentação do cigarro eletrônico está associada ao uso de produtos de tabaco combustível, provavelmente devido à dependência causada pela exposição à nicotina. Assim, pode-se compreender que há um risco de dependência à nicotina ocasionado pelo uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 4, 5, 7 e Apêndice C.

Adam M. Leventhal *et al.*, 2016⁵⁰ – qualidade moderada

Essa coorte com 3.282 americanos buscou investigar o uso de cigarros eletrônicos e padrões de tabagismo (frequência e quantidade de cigarros combustíveis) ao longo do tempo (seis meses de seguimento). Os autores demonstram que o uso de cigarros eletrônicos na linha de base (momento inicial do estudo) está associado ao aumento do risco de iniciação ao uso de tabaco combustível durante o início da adolescência (razão de chances de 2,51, intervalo de confiança de 95% de 2,30 – 2,75) e a padrões mais frequentes (razão de chances de 2,17, intervalo de confiança de 95% de 1,95 – 2,42) e fortes (“pesados”, fumo de dois ou mais cigarros combustíveis ao dia, razão de chances de 2,19, intervalo de confiança de 95% de 1,85 – 2,58) de tabagismo (cigarro combustível) depois de seis meses. Esta associação entre uso de cigarro eletrônico na linha de base e tabagismo (cigarro combustível) no seguimento foi mais forte entre aqueles que não fumavam cigarros convencionais na linha de base (n = 2966, razão de chances 2,51, intervalo de confiança de 95% de 2,30-2,75) do que os que faziam uso infrequente de cigarros combustíveis na linha de base (n = 63; razão de chances de 1,47; intervalo de confiança de 95% 0,98-2,23) e que faziam o uso frequente de cigarros combustíveis (n = 53, razão de chances de 1,06, intervalo de confiança de 95% de 0,72-1,55) (P <0,001 para esta interação). Os autores compreendem que esses padrões de tabagismo na adolescência estariam também associados à dependência à nicotina na vida adulta. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 4, 5, 7 e Apêndice C.

Brian A. Primack *et al.*, 2015⁵⁵ – qualidade alta

Essa coorte com adolescentes e jovens adultos (16 a 26 anos de idade) americanos buscou determinar se o uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes e adultos jovens não-fumantes está associado à progressão subsequente para o fumo tradicional. Em comparação com aqueles que não fumavam cigarros eletrônicos na linha de base, os adolescentes e jovens que fumavam cigarros eletrônicos na linha de base tinham estimativas pontuais maiores de progressão para o tabagismo (razão de chances ajustada de 11,9; IC95%, 2,1-68,7 na análise bivariada, e de 8,3; IC 95%, 1,2-58,6 na análise multivariada). Portanto, os autores concluem que há um incremento de cerca de 10 vezes na chance de se tornar tabagista (fumígenos combustíveis) a partir do uso de cigarros eletrônicos.

Adicionalmente, os autores apontam que por conterem nicotina, os cigarros eletrônicos podem provocar efeitos adversos no cérebro em desenvolvimento. Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 5 e Apêndice C.

Alex Choi *et al.*, 2019⁵⁶ – qualidade alta

Essa série de casos analisou as exposições aos cigarros eletrônicos e seus produtos (e-líquidos, cartuchos e outros – não identificados), reportadas ao Centro de Informação de Intoxicação da Colúmbia Britânica – Estados Unidos. Foram apresentados casos de intoxicação em 106 indivíduos, sendo 81 crianças menores de quatro anos e 25 indivíduos entre 5 e 19 anos de idade. Sintomas típicos de exposição à nicotina estiveram presentes em 23.7% dos casos, e sintomas atípicos em 24.2% dos indivíduos. Muitas (o artigo não aponta o número) pessoas expostas a soluções livres de nicotina, ou com baixo teor de nicotina, apresentaram sintomas típicos do consumo de nicotina – os autores destacaram que, talvez, as concentrações de rótulo não reflitam o conteúdo de nicotina. Os autores ressaltaram, ainda, que devido às altas doses de nicotina, a ingestão acidental em

crianças pode ser letal. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Alisha Kamboj *et al.*, 2016⁵⁷ – qualidade alta

Essa série de casos, realizada nos Estados Unidos, investigou a exposição pediátrica aos cigarros eletrônicos, nicotina e produtos de tabaco. Entre janeiro de 2012 e abril de 2015, o sistema americano (nacional) de informações sobre envenenamento recebeu 4.128 ligações reportando a exposição em menores de 6 anos de idade. Comparada às crianças expostas aos fumígenos combustíveis, as crianças expostas aos cigarros eletrônicos (e seus produtos) tiveram uma maior chance (razão de chances 5,19, intervalo de confiança de 95% de 3,6-7,48) de precisarem de cuidado hospitalar – não apenas cuidados domiciliares - e pouco mais que o dobro de frequência (razão de chances 2,6, intervalo de confiança de 95% de 1,96-3,46) de desfechos severos. O efeito mais comum (22%) foi vômito, mas também foram reportados coma (n=6), convulsões (n=6), parada respiratória (n=3) e parada cardíaca (n=1). Foi reportado um óbito em criança de um ano de idade, exposta ao cigarro eletrônico. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Quadro 17. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 3: Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 3	Avaliação da Qualidade
2019	Maessen GC <i>et al</i>	E-líquido contendo nicotina	Revisão sistemática	São capazes de causar intoxicação (31 reportadas), acidentais ou intencionais, inclusive como tentativa de suicídio. Em geral, os sintomas mais prevalentes são taquicardia, vômitos e estado mental alterado. Também foram reportadas convulsões.	0,72 Moderada
2019	Amanda M. Palmer & Thomas H. Brandon	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	No teste, mudanças de estado de humor e redução da libido em mulheres.	0,78 Moderada
2018	Tanvir Walele <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	Os eventos adversos (EA) mais frequentemente relatados foram cefaleia, nasofaringite, dor de garganta e tosse, descritos por 28,7%, 28,7%, 19,6% e 16,7% dos indivíduos, respectivamente. Pequenas diminuições na função pulmonar foram encontradas, mas não foram consideradas relevantes.	0,46 Baixa
2016	Grant O'Connell <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	Há manutenção dos danos provocados pela nicotina. Somente o grupo que parou de fumar os dois tipos de cigarro teve os melhores indicadores.	0,54 Moderada
2018	Tarik Benmarhnia <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	Não apresenta os riscos à saúde, mas apontam para um incremento de risco pelo uso dual do cigarro convencional com o cigarro eletrônico.	0,7 Moderada

2016	Adam M. Leventhal et al	Cigarro eletrônico	Coorte	Experimentação dos cigarros eletrônicos na adolescência induz à iniciação ao tabagismo e padrões de tabagismo mais “fortes”.	0,67 Moderada
2015	Adam M. Leventhal et al	Cigarro eletrônico	Coorte	O uso de cigarros eletrônicos cria dependência à nicotina.	0,67 Moderada
2015	Brian A. Primack et al	Cigarro eletrônico	Coorte	O estudo demonstrou que 18,9% dos jovens e adolescentes usuários de cigarros eletrônicos evoluem para cigarros comuns.	1 Alta
2019	Alex Choi et al	Cigarro eletrônico	Série de casos	Sintomas típicos de exposição à nicotina foram presentes em 23.7% e sintomas não típicos em 24.2% dos indivíduos. Algumas pessoas apresentaram múltiplos sintomas. Foram relatados: náusea, vômito, dor de cabeça, tontura, ansiedade e/ou taquicardia, convulsões, coma e insuficiência respiratória (sem apresentação das frequências).	1 Alta
2016	Alisha Kamboj <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Série de casos	Efeitos clínicos graves incluíram assistolia/parada cardíaca (n = 1), coma (n = 6), convulsão única (n = 6) e parada respiratória (n = 3). A assistolia/parada cardíaca esteve associada à fatalidade. O efeito mais comum (22%) foi vômito. Foram reportados coma, convulsões, parada respiratória e parada cardíaca.	0,9 Alta

6.4. Pergunta 4

Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?

A Pergunta 4 foi objeto de dois ensaios-clínicos^{38,39} e quatro coortes⁴⁹⁻⁵¹⁵⁴, conforme apresentado no Quadro 21. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações quando apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Tanvir Walele et al., 2018³⁸ – qualidade baixa

Este estudo foi desenvolvido em dois centros de pesquisa no Reino Unido, com 209 indivíduos saudáveis (*“healthy volunteers”*) que participaram de um ensaio clínico anterior - realizado nos mesmos centros, utilizando outro produto de vapor eletrônico por 12 semanas (ClinicalTrials.gov, #NCT02029196) -, teve duração de dois anos. Os voluntários que desejavam participar do novo estudo foram convidados a usar o cigarro eletrônico Puritane™ (e-líquido composto de 67,5-69,0% w/w de propilenoglicol, 30,0% w/w de glicerol, 1,6% - 16 mg/g -de nicotina e 0,54-1,0% w/w de aromatizante sabor tabaco ou mentol, à escolha do participante) e descontinuar o uso do cigarro combustível a partir do último dia do teste anterior (visita final do estudo anterior) – correspondente à visita inicial deste estudo. Todos os indivíduos foram informados da necessidade de usar apenas o Puritane™, contudo o uso de cigarro combustível durante o estudo não era considerada razão para exclusão da pesquisa. Dentre os desfechos secundários analisados nesse ensaio clínico, o desejo de fumar cigarros combustíveis e o seu consumo (ambas medidas autorelatadas) diminuíram progressivamente ao longo do período de análise. Em média, a população do estudo iniciou o ensaio consumindo 2,5 cigarros combustíveis por dia, mantendo-se a partir do mês 7 com

o consumo médio de 0,41 a 0,65 cigarros ao dia, com aumentos não significativos nos meses 9, 13, 19, 23 e 24. O grupo que não havia consumido cigarro eletrônico no estudo prévio reduziu o consumo de uma média de 6,76 cigarros combustíveis por dia (desvio padrão de ± 2.21) para 3.02 (± 3.77) no primeiro mês de acompanhamento. Essa média continuou com tendência de redução até o oitavo mês, quando eram consumidos, em média, 0.78 (± 1.55) cigarros combustíveis por dia. A partir do mês 8, a média de cigarros combustíveis consumidos por mês se manteve estável, com pequenos acréscimos nos meses 13 e 24. Destaca-se que os níveis de nicotina mensurados na urina permaneceram próximos da linha de base por todo o período do estudo. Por não terem sido relatados sintomas de abstinência, os autores acreditam que os cigarros eletrônicos são uma ferramenta de apoio útil à cessação do tabagismo. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2, 3, 7, 12 e Apêndice C.

Ian M. Fearon *et al.*, 2017³⁹ – qualidade moderada

Os resultados desse ensaio clínico apontam para a heterogeneidade das entregas de nicotina, tanto entre produtos, como com o mesmo produto, quando usado por diferentes indivíduos. Embora a cessação do tabagismo não tenha sido analisada dentre os desfechos de interesse do estudo, os autores apontam que as diferenças de entrega da nicotina devem ser levadas em consideração ao determinar o provável impacto dos cigarros eletrônicos na redução e cessação do tabagismo. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2, 12 e Apêndice C.

Blair Coleman et al., 2018⁴⁹ – qualidade moderada

Essa coorte objetivou avaliar os padrões de uso de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis do momento de pesquisa 1 (são consideradas “ondas” em estudos de coorte os diferentes momentos de acompanhamento e coleta de dados) ao momento de pesquisa 2, entre 2.835 usuários adultos de cigarros eletrônicos que iniciaram o momento de pesquisa 1 do Estudo de Avaliação da População e Tabaco e Saúde (PATH) – Estados Unidos. Os dados foram coletados com um intervalo de dois anos entre si. Foram considerados “cigarros eletrônicos” os seguintes dispositivos: cigarro eletrônico recarregável ou não recarregável, com nicotina ou sem nicotina, canetas *vape* ou vaporizadas, cachimbo de água e canetas para narguilé.

Cerca de 12% das pessoas que faziam uso dual (uso conjunto de fumígeno convencional e cigarro eletrônico) no momento de pesquisa 1 se abstiveram de fumar cigarros combustíveis no momento de pesquisa 2, desses, 7% descontinuaram os dois produtos e 5,1% mantiveram o uso de cigarros eletrônicos, mas cessaram o uso de cigarros combustíveis. Dentre estes usuários duplos (uso dual - cigarro eletrônico e cigarro convencional) no momento de pesquisa 1, 87,8% fumaram no momento de pesquisa 2: 43,5% interromperam o uso de cigarros eletrônicos, mas continuaram a consumir os fumígenos combustíveis e 44,3% mantiveram o uso dual no momento de pesquisa 2. Do grupo de usuários que mantiveram o uso dual, cerca de metade (19,6%, IC95% 17,1 - 22,3) reduziu o número de cigarros combustíveis fumados por dia no momento de pesquisa 2 em pelo menos 50%, enquanto a outra metade (17,1%, IC 95% 14,0 - 20,8) aumentou o número de cigarros fumados por dia em pelo menos 50%.

Os indivíduos que relataram uso diário do cigarro eletrônico no momento de pesquisa 1 apresentaram menor frequência de interrupção do uso de cigarros eletrônicos no momento de pesquisa 2 (23,7%) em comparação com usuários moderados (49,0%, $p < 0,0001$) ou infrequentes (62,1%, $p < 0,0001$). Também, os usuários diários de cigarro eletrônico no momento de pesquisa 1 eram mais

propensos a manter o mesmo nível de uso (53,5%) em comparação aos usuários pouco frequentes (19,3%, $P < 0,0001$) ou moderados (24,1%, $P < 0,0001$), no momento de pesquisa 2. Comparados aos usuários diários de cigarro eletrônico com idade ≥ 25 anos, os usuários adultos jovens (18 a 24 anos) de cigarro eletrônico no momento de pesquisa 1 tinham menor probabilidade de manter o mesmo nível de uso no momento de pesquisa 2 (43,1% vs. 55,3%, $P < 0,05$) e maior probabilidade de diminuir a frequência de uso de cigarro eletrônico no momento de pesquisa 2 (30,8% vs. 21,4%, $P < 0,05$).

Comparados aos usuários não diários de cigarro eletrônico, os usuários diários no momento de pesquisa 1 tiveram metade da probabilidade de interromper o uso de cigarro eletrônico no momento de pesquisa 2 (razão de prevalência ajustada de 0,49, IC 95% 0,40 - 0,59). Os usuários que relataram o uso de dispositivos personalizáveis no momento de pesquisa 1 tiveram menos probabilidade de interromper o uso de cigarros eletrônicos no momento de pesquisa 2, em comparação com aqueles que usavam dispositivos não personalizáveis (razão de prevalência ajustada de 0,89, IC 95% 0,81 - 0,99).

A probabilidade de abstinência do cigarro combustível no momento de pesquisa 2 também variou de acordo com a raça/etnia. Comparados aos brancos não-hispânicos, os hispânicos eram mais propensos a se abster de fumar cigarros combustíveis no momento de pesquisa 2 (razão de prevalência ajustada de 1,62; IC95% 1,09 - 2,41).

Os autores apontam que o uso atual de cigarros eletrônicos no primeiro momento da pesquisa, comparados aos que não usavam cigarros eletrônicos diariamente, apoiou a cessação do tabagismo (cigarro combustível). Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 7 e Apêndice C.

Tarik Benmarhnia *et al.*, 2018⁵⁴ – qualidade moderada

Essa coorte analisou diversas ferramentas de apoio para cessação e abstinência de cigarros combustíveis em 3.093 jovens adultos (18-24 anos) americanos. Utilizar

cigarros eletrônicos para tentar parar de fumar cigarros combustíveis aumentou a probabilidade de abstinência de cigarros (diferença de risco de 5%, IC 95% 1 - 10; razão de chances de 1,52, IC 95% 1,14 - 2,02). Ao comparar os usuários de cigarros eletrônicos (como ferramenta exclusiva) com aqueles que usam qualquer ajuda farmacêutica (mas não usam cigarros eletrônicos), não foi detectada diferença significativa entre as estratégias, ou seja, cigarro eletrônicos ou outras ajudas farmacêuticas tinham efeitos similares.

Dentre os que tentaram parar de fumar, mas tiveram recaídas para o cigarro combustível, o uso de cigarro eletrônico não foi associado à menor média diária de consumo de cigarro combustível no momento de pesquisa 2 (aproximadamente um ano depois do momento 1) – redução média de consumo de -0,34 cigarros por dia, intervalo de confiança de 95% de -1,42; 0,75). Também o uso de vareniclina, bupropiona ou terapia de reposição de nicotina para ajudar na tentativa de parar não se mostrou associado à redução na média de consumo diário de cigarro convencional no momento de pesquisa 2.

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 3 e Apêndice C.

Adam M. Leventhal *et al.*, 2016⁵⁰ – qualidade moderada

Embora esse artigo de coorte não apresente a análise do uso do cigarro eletrônico como ferramenta de apoio para cessação do tabagismo, os autores destacam que entre adolescentes, o uso de cigarro eletrônico está associado a padrões mais fortes (com maior frequência e em maior volume de consumo) de tabagismo (cigarro combustível) – e não o contrário. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 3, 5, 7 e Apêndice C.

Adam M. Leventhal *et al.*, 2015⁵¹ – qualidade moderada

Essa coorte de adolescentes não analisa a cessação do consumo de cigarros combustíveis a partir da exposição ao cigarro eletrônico, mas pelo contrário, aponta que em adolescentes o cigarro eletrônico está associado à iniciação ao tabagismo (cigarro combustível). Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 3, 5, 7 e Apêndice C.

Quadro 18. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 4: Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 4	Avaliação da Qualidade
2018	Tanvir Walele et al	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	Sim. O desejo de fumar cigarros comuns e o seu consumo diminuíram progressivamente ao longo do tempo em todos os indivíduos. O uso de Puritane™ foi associado à redução da exposição aos constituintes da fumaça do cigarro, enquanto os níveis de nicotina na urina permaneceram próximos da linha de base. Segundo a publicação, não foram observados sintomas de abstinência e desejo de fumar.	0,46 Baixa
2017	Ian M. Fearon et al	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	É possível que sim, mas é necessário avaliar o dispositivo e o comportamento do usuário antes de indicar um cigarro eletrônico.	0,78 Moderada
2019	Blair Coleman et al	Cigarro eletrônico	Coorte	Apenas 12% dos usuários duplos (cigarros + cigarro eletrônico) no momento de pesquisa 1 se abstiveram de fumar cigarro convencional no momento de pesquisa 2, descontinuando os dois produtos (7,0%) ou mantendo apenas o uso de cigarros eletrônicos (5,1%). Entretanto, aqueles que relataram uso diário de cigarros eletrônicos no momento de pesquisa 1 apresentaram menor probabilidade de interromper o uso destes produtos no momento de pesquisa 2 (23,7%), em comparação com usuários moderados (49,0%, $P < 0,0001$) ou infrequentes (62,1%, $P < 0,0001$).	0,75 Moderada

2018	Tarik Benmarhnia <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	Há um aumento da probabilidade de abstinência de cigarros combustíveis com o uso de cigarro eletrônico (razão de chances de 1,52, IC 95% 1,14 - 2,02).	0,7 Moderada
2016	Adam M. Leventhal	Cigarro eletrônico	Coorte	No estudo foi identificado início de tabagismo após uso dos cigarros eletrônicos.	0,67 Moderada
2015	Adam M. Leventhal <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	Demonstrou-se o contrário: aqueles que já usaram cigarros eletrônicos tem maior probabilidade de se tornar tabagista durante o próximo ano.	0,67 Moderada

6.5. Pergunta 5

Tais dispositivos são atrativos para crianças e adolescentes? Podem provocar iniciação ao tabagismo?

A Pergunta 5 foi objeto de uma revisão sistemática⁴⁸, três coortes^{50,51,55} e dois estudos qualitativos^{41,58}, conforme apresentado no Quadro 22. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações quando apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Gerdinique Maessen *et al.*, 2019⁴⁸ – qualidade moderada

O objetivo dessa revisão sistemática foi analisar os relatos de casos que descreveram a intoxicação por nicotina líquida (e-líquido contendo nicotina). Os autores apontam que os produtos eletrônicos possuem aditivos (flavorizantes e aromatizantes), de sabores com grande potencial atrativo para crianças e, por isso, todas as intoxicações em menores de seis anos foi considerada acidental. Outras informações deste estudo podem ser encontradas nas perguntas 1, 2, 3, 6, 8 e no apêndice C.

Adam M. Leventhal *et al.*, 2016⁵⁰ – qualidade moderada

Participaram dessa coorte 3.251 estudantes, entre 13 e 15 anos de idade, de escolas públicas de Los Angeles. A prevalência do uso de cigarros eletrônicos de maneira frequente passou de 11,6 para 19,9% nos 6 meses de seguimento do estudo. O uso de cigarros eletrônicos na linha de base (momento inicial do estudo) está associado ao aumento do risco de iniciação ao uso de tabaco combustível durante o início da adolescência (razão de chances de 2,51, intervalo de confiança

de 95% de 2,30 – 2,75). Também, o uso do cigarro eletrônico dobrou as chances de fumar cigarros combustíveis com maior frequência (razão de chance 2,17, intervalo de confiança de 95% de 1,95 - 2,42) e com padrão mais forte de tabagismo (“pesados”, fumo de dois ou mais cigarros combustíveis ao dia, razão de chances de 2,19, intervalo de confiança de 95% de 1,85 – 2,58). Esta associação entre uso de cigarro eletrônico na linha de base e tabagismo (cigarro combustível) no seguimento foi mais forte entre aqueles que não fumavam cigarros convencionais na linha de base (n = 2966, razão de chances 2,51, intervalo de coniança de 95% de 2,30-2,75) do que os que faziam uso infrequente de cigarros combustíveis na linha de base (n = 63; razão de chances de 1,47; intervalo de confiança de 95% 0,98-2,23) e que faziam o uso frequente de cigarros combustíveis (n = 53, razão de chances de 1,06, intervalo de confiança de 95% de 0,72-1,55) (P <0,001 para esta interação). Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 3,4, 7 e Apêndice C.

Adam M. Leventhal *et al.*, 2015⁵¹ – qualidade moderada

Essa coorte acompanhou 2.530 adolescentes (14 anos de idade) de dez escolas públicas de Los Angeles, por doze meses mostrou que o uso de cigarro eletrônico está associado ao uso de produtos de tabaco combustíveis (razão de chance não ajustada de 4,27, intervalo de confiança de 95% de 3,19 – 5,71, p< 0,001). Na linha de base, o estudo identificou uma prevalência do uso de cigarros eletrônicos de 18,6%; de 10,5% para cigarros combustíveis; e de 15,2% de *hookah* nos indivíduos entrevistados (não são apresentadas as prevalência do uso no seguimento). Além disso, 20% dos usuários de cigarros eletrônicos na linha de base nunca haviam experimentado fumígenos combustíveis; e ao final de 12 meses, 74,8% (n=160) dos usuários de cigarro eletrônico não usavam produtos de tabaco combustível. Na amostra de estudantes que nunca fumaram produtos de tabaco combustível na linha de base, aqueles que reportaram ter cigarros eletrônicos tiveram maior probabilidade de relatar o uso de produtos de tabaco combustível no seguimento de 12 meses [25,2% vs 9,3%, respectivamente; diferença entre os grupos de 15,9%

(IC 95%, 10,0% -21,8%)]. Esses resultados demonstram que há um apelo do uso de cigarros eletrônicos em adolescentes, de maneira independente do uso de fumígenos combustíveis. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 3, 4, 7 e Apêndice C.

Brian A. Primack et al., 2015⁵⁵ – qualidade alta

Essa coorte analisou o uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes e jovens adultos (16 a 26 anos de idade) americanos não tabagistas e a progressão para o fumígeno tradicional.

O estudo, realizado de 1 de outubro de 2012 a 1 de maio de 2014, começou a verificar o uso de cigarros eletrônicos no momento de pesquisa 2. Assim, o momento de pesquisa 2 (2012-2013) representa a linha de base e a onda 3 (2013-2014), o acompanhamento para o estudo atual. A análise foi realizada de 1º de julho de 2014 a 1º de março de 2015. Para serem incluídos no estudo, os participantes não deveriam ser fumantes e declarar falta de interesse em fumar no início do estudo. A suscetibilidade ao tabagismo futuro foi avaliada com 2 itens: "Se um de seus amigos lhe oferecesse um cigarro, você experimentaria?" e "Você acha que vai fumar um cigarro no próximo ano?" As respostas incluíram "definitivamente sim", "provavelmente sim", "provavelmente não" e "definitivamente não". Aqueles que responderam "definitivamente não" a ambas as medidas eram considerados não fumantes não-suscetíveis (NSNS), enquanto aqueles que não podiam descartar o fumo eram definidos como suscetíveis - não fumante suscetível (SNS). Apenas 16 dos 694 participantes (2,3%) eram usuários de cigarro eletrônico na linha de base. Cinco dos 16 indivíduos que usavam cigarros eletrônicos na linha de base (31,3%) evoluíram para SNS, enquanto apenas 63 de 678 daqueles que não usavam cigarros eletrônicos na linha de base (9,3%) evoluíram para o SNS. Seis de 16 indivíduos que usavam cigarros eletrônicos na linha de base (37,5%) progrediram para fumar cigarros combustíveis, mas apenas 65 de 678 daqueles que não usavam cigarros eletrônicos na linha de base (9,6%) evoluíram para fumar cigarros combustíveis.

Em comparação com aqueles que não fumavam cigarros eletrônicos na linha de base, aqueles que fumavam cigarros eletrônicos na linha de base tinham estimativas pontuais maiores de progressão do NSNS para o SNS [Razão de chances ajustada (RCa) de 10,7; IC95%, 1,8– 63,4] e do NSNS para iniciação ao tabagismo (RCa, 11,9; IC95%, 2,1 - 68,7) (análise bivariada). Em análise multivariável, esse achado se repetiu, com uma razão de chances ajustada de 8,5 (IC95%, 1,3 - 57,2) (NSNS para SNS) e 8,3 (IC 95%, 1,2 – 58,6) (NSNS para iniciação ao tabagismo), respectivamente. Dentre os que deixaram de ser não fumantes não-suscetíveis (NSNS) e iniciaram o tabagismo, foi encontrada maior chance de “tendência de procura de cessação” (“*Sensation-seeking tendency*”) (RCa 2,6; IC95% 1,3 - 5,2) e ter amigo tabagista (RCa 1,8; IC95% 1,2 - 2,9).

Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 3 e Apêndice C.

Robert K. Jackler *et al.*, 2019⁴¹ – qualidade alta

Esse estudo qualitativo realizou análise de *marketing*, a partir das propagandas do JUUL em seus primeiros três anos no mercado e trouxe diversas informações que demonstram o apelo comercial para adolescentes e jovens, especialmente considerando o *design* e sua participação nas mídias sociais - as mídias de marketing analisadas parecem ser direcionadas a jovens e adolescentes.

Os autores informam que o JUUL é um dispositivo de cigarro eletrônico que se assemelha a um cartão de memória USB, e que tem seu nome como conotando uma “jóia” (algo precioso) e “joule” (uma unidade de energia) – de acordo com a empresa. Muitos artigos da mídia se referem ao JUUL como o “iPhone de cigarros eletrônicos” e a embalagem de ambos os produtos se assemelham. Dentre as publicações/citações comerciais, foram encontradas: 2.691 no Twitter, 248 no Facebook e 187 publicações no Instagram, além de 171 e-mails de marketing direcionados da JUUL. O perfil no Instagram da empresa JUUL tinha 77.600 seguidores e a hashtag #juul, 260.866 postagens.

O JUUL funciona com liberação de vapor com nicotina e outros produtos, como sabores artificiais. O vapor da JUUL fornece uma concentração excepcionalmente alta de nicotina (59 mg / ml), tornando-o altamente viciante e capaz de levar ao tabagismo. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 13 e Apêndice C.

Greta Hsu et al., 2018⁵⁸ – qualidade moderada

Esse estudo qualitativo analisou a evolução dos *websites* das marcas de dispositivos eletrônicos para fumar (cigarros eletrônicos, classificados como “*cigalike*”, *eGo*” ou “*mod*”) entre 2013 e 2017. No período de 2013-2014 foram identificadas 466 marcas. Destas, 178 (38,2%) não estavam mais em operação em julho de 2016. Os 288 ainda em operação em 2016-2017 fornecem um subconjunto para comparação longitudinal. Um total de 145 marcas adicionais foram descobertas por meio da pesquisa na Internet 2016-2017, totalizando 433 *websites* neste período.

Foi identificado que os produtos vendidos possuíam nicotina e uma infinidade de sabores disponíveis, com a possibilidade de misturar vários aromas em um mesmo DEF, totalizando 15.586 rótulos no período de 2016-2017 (entre 2013-2014, foram encontrados 7.764 rótulos de sabor). Os autores destacam que alguns dos sabores podem ser mais atrativos para crianças e adolescentes. Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 13 e Apêndice C

Quadro 19. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 5: Tais dispositivos são atrativos para crianças e adolescentes? Podem provocar iniciação do tabagismo?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 5	Avaliação da Qualidade
2019	Maessen GC <i>et al.</i>	E-liquido contendo nicotina	Revisão sistemática	Os e-líquidos possuem sabores que são atrativos para crianças e adolescentes, provocando intoxicação acidental, inclusive em menores de seis anos de idade.	0,72 Moderada
2016	Adam M. Leventhal <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	O uso de qualquer produto de tabaco combustível por adolescentes, nos últimos 6 meses, foi mais frequente em usuários de cigarro eletrônico no início do seguimento.	0,67 Moderada
2015	Adam M. Leventhal <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	No estudo foi identificada iniciação ao tabagismo em adolescentes, a partir do uso de cigarros eletrônicos.	0,67 Moderada
2015	Brian A. Primack <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	No estudo, 18,9% dos jovens e adolescentes usuários de cigarro eletrônico evoluem para cigarros comuns no primeiro ano de uso. O uso de cigarro eletrônico na linha de base foi associado à progressão para o tabagismo (razão de chances ajustada de 8,3; IC 95%, 1,2 - 58,6).	1 Alta
2019	Robert K. Jackler <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Estudo qualitativo	Sim. Devido ao <i>design</i> e propagandas do JUUL, direcionadas a jovens e adolescentes.	0,9 Alta
2018	Greta Hsu <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Estudo Qualitativo	A evolução para sabores doces e de sobremesas pode indicar a atração destes produtos para crianças e adolescentes. Destaca-se que 83% dos sites apresentavam janelas <i>pop-up</i> de verificação de idade.	0,67 Moderada

6.6. Pergunta 6

Esses produtos possuem aditivos proibidos pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 14/2012? Principalmente aditivos que conferem aromas e sabores aos produtos?

A Pergunta 6 foi objeto de uma revisão sistemática⁴⁸ e uma revisão narrativa⁴⁷, conforme apresentado no Quadro 23.

Destaca-se que diversos outros tipos de estudos apontaram a presença de aditivos que conferem sabores e aromas aos produtos, inclusive as análises de material publicitário das próprias empresas vendedoras de dispositivos eletrônicos para fumar, como apresentado em outras perguntas deste material. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações conforme apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Gerdinique Maessen *et al.*, 2019⁴⁸ – qualidade moderada

Essa revisão sistemática apresenta relatos de casos de intoxicação por e-líquido, seis delas em menores de seis anos, indicando que os aromatizantes utilizados são altamente atrativos para crianças. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2, 3, 5, 8 e Apêndice C.

Lucinda J. England *et al.*, 2015⁴⁷ – qualidade moderada

Por meio de uma revisão narrativa, esse estudo buscou sintetizar a literatura relevante sobre as propriedades biológicas da nicotina e seus efeitos durante o desenvolvimento, e apontou que os cigarros eletrônicos possuem aromatizantes. Os autores concluíram que, devido aos efeitos nocivos da nicotina e outros aditivos,

são necessárias medidas para proteger a saúde de milhões de mulheres grávidas, bebês, crianças e adolescentes e propõem, dentre elas: avisos de saúde apropriados para todas as populações vulneráveis; proibições de *marketing*, posicionamento e venda para o público jovem – considerando que o cérebro não atinge a maturidade total até os anos 20, indicam restringir as vendas de cigarros eletrônicos e outros produtos de tabaco a indivíduos com pelo menos 21 anos de idade; embalagens para evitar envenenamentos acidentais; proteção contra exposição ao aerossol de cigarro eletrônico de segunda mão; medidas que considerem o impacto dos preços na iniciação e uso dos jovens, o potencial de dependência dos produtos e o apelo aos jovens, incluindo aromas orientados para esse público. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 13 e Apêndice C.

Quadro 20. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 6: Esses produtos possuem aditivos proibidos pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 14/2012? Principalmente aditivos que conferem aromas e sabores aos produtos?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 6	Avaliação da Qualidade
2019	Gerdinique Maessen <i>et al.</i>	E-líquido contendo nicotina	Revisão sistemática	Sim, possuem aditivos e aromas atrativos.	0,73 Moderada
2015	Lucinda J. England <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Revisão narrativa	Sim, possuem saborizantes e aromatizantes diversos	0,5 Moderada

6.7. Pergunta 7

Esses produtos causam dependência?

A Pergunta 7 foi objeto de um ensaio clínico³⁸ e três coortes⁴⁹⁻⁵¹, conforme apresentado no Quadro 24. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações quando apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Tanvir Walele *et al.*, 2018³⁸ – qualidade baixa

Esse ensaio clínico aponta que não houve diferença significativa (os intervalos de confiança de 95% para a alteração média da linha de base incluiu o 0) nos níveis de nicotina mensurados na urina nos 24 meses de estudo, ainda que houvesse redução do uso de cigarros combustíveis e sua substituição por cigarros eletrônicos (Puritane™). Portanto, pode-se entender que não houve redução nos níveis de dependência à nicotina. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2, 3, 4, 12 e Apêndice C.

Blair Coleman *et al.*, 2019⁴⁹ - qualidade moderada

Nessa coorte, com dois anos de intervalo entre o momento de pesquisa 1 e o momento de pesquisa 2, um em cada quatro usuários exclusivos de cigarro eletrônico (pessoas que não usavam cigarro combustível) no momento de pesquisa 1 relatou tabagismo (uso de cigarro combustível) no momento de pesquisa 2. Destas usuários exclusivos de cigarro eletrônico (pessoas que não utilizavam o cigarro combustível) no momento 1 e que passaram a ser tabagistas no momento 2, 24% nunca tinham usado cigarros combustíveis antes e 28% eram ex-tabagistas que tinham conseguido cessar e voltaram ao uso. Assim, para esses adultos, o uso de cigarros eletrônicos não desencorajou a recaída ao tabagismo entre ex-fumantes, nem o início do tabagismo entre os que nunca fumaram, demonstrando

que o cigarro eletrônico está relacionado à dependência de nicotina. Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 4 e Apêndice C.

Adam M Leventhal et al., 2016⁵⁰ – qualidade moderada

Nessa coorte foi encontrada uma associação positiva mais forte entre o uso de cigarros eletrônicos e o tabagismo, no acompanhamento de adolescentes que não fumavam cigarros combustíveis na linha de base (Razão de chances de 2,51; IC95%, 2,30 - 2,75), em relação aos que consumiam fumígenos combustíveis com pouca frequência (Razão de Chances de 1,47; IC95%, 0,98 - 2,23) ou frequentemente (Razão de Chances de 1,06; IC95%, 0,72 - 1,55), demonstrando o potencial de dependência à nicotina, especialmente em indivíduos sem contato anterior com a nicotina (“*nicotine naïve individuals*”) a esse produto. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 3, 4, 5 e Apêndice C.

Adam M. Leventhal et al., 2015⁵¹ – qualidade moderada

Os resultados dessa coorte apontam para uma maior prevalência do uso de cigarros combustíveis ou narguilés entre adolescentes que na linha de base usavam ou tinham experimentado os cigarros eletrônicos, em comparação com aqueles que nunca tinham usado cigarros eletrônicos. O uso de cigarros eletrônicos mais que dobrou as chances de uso de para cigarros combustíveis (razão de chances de 2.65, intervalo de confiança de 95% de 1.73 - 4.05), triplicou a chance de uso de narguilé (Razão de Chances de 3.25, intervalo de confiança de 95% de 2.29 - 4.62) e quadruplicou a chance de uso de charutos (Razão de Chances de 4.85, intervalo de confiança de 95% de 3.38 - 6.96). Também, o uso de mais de um produto de tabaco combustível no acompanhamento se mostrou associado ao consumo de cigarro eletrônico na linha de base (razão de chances de 4.26, IC 95% 3.16 - 5.74). Considerando esses achados, é plausível que os cigarros eletrônicos levem à dependência da nicotina. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 3, 4, 5 e Apêndice C.

Quadro 21. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 7: Esses produtos causam dependência?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 7	Avaliação da Qualidade
2018	Tanvir Walele <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	Sim, pois não houve redução do consumo da nicotina, apenas foi modificada a forma de uso durante os 24 meses do estudo.	0,46 Baixo
2019	Blair Coleman <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	Sim, entre os usuários adultos de cigarro eletrônico com informações de acompanhamento (n = 2.835), quando compararam o momento de pesquisa 1 ao momento de pesquisa 2, os resultados foram: 48,8% interromperam o uso de cigarros eletrônicos, 11,4% diminuíram a frequência de uso de cigarro eletrônico, 28,6% relataram a mesma frequência de uso de cigarro eletrônico e 11,1 % tiveram aumento no uso de cigarro eletrônico.	0,75 Moderada
2016	Adam M. Leventhal <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	Neste estudo entre adolescentes, o uso de cigarro eletrônico foi mais frequentemente associado a um risco mais elevado de tabagismo intenso 12 meses depois da linha de base.	0,67 Moderada
2015	Adam M. Leventhal <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Coorte	Sim, o uso do cigarro eletrônico na linha de base foi associado à maior probabilidade de uso de qualquer produto de tabaco combustível no acompanhamento de 6 meses após o início da coorte.	0,67 Moderada

6.8. Pergunta 8

Esses produtos constituem porta de entrada para outras drogas? Outras drogas podem ser usadas nesses dispositivos?

A Pergunta 8 foi objeto de uma revisão sistemática⁴⁸, conforme apresentado no Quadro 25. Destaca-se que diversos estudos reportaram a iniciação ao tabagismo e uso de outros produtos derivados do tabaco relacionados ao cigarro eletrônico; e que alguns destes produtos são altamente personalizáveis como apontado em outras Perguntas. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, a evidências tratava produtos relacionados aos cigarros eletrônicos. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações quando apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Gerdinique Maessen *et al.*, 2019⁴⁸ – qualidade moderada

Essa revisão sistemática, que analisou casos de intoxicação por e-líquido, destacou que o etanol é usado como solvente em diversos e-líquidos e saborizadores/aromatizantes. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2, 3, 5, 6 e Apêndice C.

Quadro 22. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 8: Esses produtos constituem porta de entrada para outras drogas? Outras drogas podem ser usadas nestes dispositivos?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 8	Avaliação da Qualidade
2019	Maessen GC et al	e-liquido contendo nicotina	Revisão sistemática	Sim, etanol pode ser usado como base para solventes saborizadores.	0,73 Moderado

6.9. Pergunta 9

Como o registro desses produtos impactaria a Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil?

Conforme apresentado nos métodos deste relatório, foram considerados elegíveis para responder esta Pergunta apenas estudos com a população Brasileira. Dentre os artigos científicos apresentados na Audiência 2, não foram encontrados estudos que atendessem ao critério de elegibilidade.

Embora não responda à essa Pergunta, considerou-se oportuno apresentar o estudo de Neilani Bertoni *et al.*, 2019⁷³, conforme apresentado no Quadro 26. Esse estudo transversal de qualidade moderada analisou a diferença entre os usuários de cigarros eletrônicos, narguilé e tabagistas combustíveis (fumígenos convencionais) no Brasil. As análises foram baseadas em uma amostra representativa da população brasileira. Foi estimado cerca de 2,5 milhões de usuários de narguilé e 650 mil de cigarro eletrônico no Brasil, nos 12 meses anteriores à pesquisa (2015). A idade e a renda diferenciam os usuários de cigarros eletrônicos/narguilés, dos tabagistas combustíveis. O grupo de não-heterossexuais representou o maior risco para o tabagismo tradicional e uso de cigarros eletrônicos/narguilés. Os autores destacaram o potencial impacto na saúde pública do uso desses dispositivos, pois estimam uma prevalência de 0,43% de uso de cigarros eletrônicos, 1,65% de uso de narguilés e 15,35% de uso de fumígenos combustíveis, correspondendo a cerca de 0,6 milhões de usuários de cigarro eletrônico, 2,5 milhões de usuários de narguilé e 23,5 milhões de usuários de cigarro convencional no Brasil. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Quadro 23. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 9: Como o registro desses produtos impactaria a Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 9	Avaliação da Qualidade
2019	Neilane Bertoni	cigarro eletrônico e narguilé	Transversal	Embora não tragam análises quanto à Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil, os autores concluem que são necessárias estratégias de prevenção direcionadas aos jovens para evitar o uso de narguilé e cigarros eletrônicos, que devem ser implementadas juntas, o que pode ser uma estratégia para evitar a emergência de uma nova geração de fumantes no Brasil.	0,75 Moderada

6.10. Pergunta 10

Como está estabelecido o cenário internacional com relação a esses produtos? Há registros de uso indiscriminado?

A Pergunta 10 foi objeto de seis estudos transversais^{59–64}, conforme apresentado no Quadro 27. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações conforme apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C – planilha de extração de dados.

Jéssica M. Yingst et al., 2019⁵⁹ – qualidade moderada

Trata-se de inquérito (estudo transversal) conduzido dentro de uma coorte para analisar o uso de cigarros eletrônicos de maneira irregular (*Stealth vaping*/vaping furtivo/ escondido) em locais onde seu uso é proibido, entre usuários adultos experientes de cigarros eletrônicos, nos Estados Unidos. Dentre os 462 adultos analisados, 297 (64,3%) realizaram “vaping furtivo”, dos quais 52,5% (n = 156/297) relataram ter realizado esse comportamento na semana anterior ao inquérito (Janeiro de 2017). Também, 31% dos que informaram ter usado os cigarros eletrônicos de maneira irregular irregular (*Stealth vaping*/vaping furtivo/ escondido) relataram possuir um dispositivo menor, especificamente para a prática desse comportamento. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Konstantinos E. Farsalinos et al., 2018⁶⁰ – qualidade alta

Esse inquérito realizado na cidade de Attica entrevistou 4.058 adultos por telefone. Destes, 3.642 (91,7%; IC 95% 90,9 – 92,5%) tinham conhecimento sobre cigarro eletrônico; 169 (5%; 4,3 – 5,7%) usavam atualmente e 3.124 (72,7%; 71,3 – 74,1%)

nunca usaram nem experimentaram estes dispositivos. Dentre os que fazem ou já fizeram uso de cigarro eletrônico, 435 (79,5%; 76,6 – 82,7%) usam/usavam diariamente e 106 (20,2%; 17,0 – 23,4%), ocasionalmente. As seguintes variáveis foram associadas à maior chance de ter usado cigarros eletrônicos, ou fazer uso atualmente de cigarros eletrônicos, respectivamente: idade entre 25 e 39 anos [Razão de Chances de 3,5 (IC95% 2,68 – 4,59); e 2,5 (1,57 – 4,0) $p < 0,001$]; sexo masculino [1.22 (1.02–1.45) $p = 0.03$; 1.46 (1.06–2.01) $p = 0.020$]; percepção de baixo dano para cigarros eletrônicos [2.81 (2.34–3.37); 6.28 (4.35–9.07) $p < 0.001$]; tabagismo (cigarro combustível) atualmente [33.38 (25.20–44.21); 30.82 (10.21–93.01) $p < 0.001$]; e ex-tabagistas [9.05 (6.81–12.04); 69.33 (23.12–207.90) $p < 0.001$] também foram correlatos do uso atual de cigarros eletrônicos. O ensino universitário foi associado negativamente ao uso atual de cigarros eletrônicos: pessoas com educação universitária possuíam menor chance de serem usuárias no passado ou atualmente de cigarros eletrônicos [0.71 (0.58–0.88); 0.53 (0.37–0.77) $p = 0.001$], embora a pós-graduação não tenha se apresentado como fator de proteção. Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 11 e Apêndice C.

Xiaoqiu Liu *et al.*, 2018⁶¹ – qualidade alta

Esse inquérito analisou a frequência de uso de cigarros eletrônicos na população Italiana. Para tanto, entrevistaram pessoalmente 15.406 sujeitos entre 2014 e 2018. Os autores apontaram que a prevalência do uso regular de cigarros eletrônicos ainda é relativamente baixa, mas aumentou de 0,4% em 2014-2015 para 1,1% (intervalo de confiança de 95% de 1,0% - 1,3%) em 2018. Entre todos os indivíduos pesquisados, o número daqueles que começaram (10,3%) ou voltaram a fumar devido ao uso de cigarros eletrônicos (11,9%) (total de 22,2%) excedeu aqueles que deixaram de fumar (13,2%) com o uso de cigarros eletrônicos. Entre os usuários de cigarro eletrônico, em média, 62% fazem uso dual (cigarro eletrônico e cigarro convencional) (em 2014 eram 81%, em 2016, 53% e em 2018, 66%). Portanto, apenas uma pequena proporção de usuários de cigarro eletrônico na Itália

se beneficiou do uso de cigarros eletrônicos para a cessação, e o uso de cigarros eletrônicos parece atuar como uma porta de entrada para o fumo em maior proporção (22%). Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 11 e Apêndice C.

Anne Pasquereau *et al.*, 2017⁶² – qualidade moderada

Esse inquerito envolveu 25.319 pessoas, representativas da população de 18 a 75 anos, vivendo na França metropolitana e que falam francês. No país, há regulamentação dos dispositivos eletrônicos para fumar, com proibição de venda de cigarros eletrônicos para menores de 18 anos e proibição de uso em determinados ambientes. Os autores apresentaram que vários modelos estão disponíveis no mercado, com uma gama ampla de preços. Em 2017, 32,8% das pessoas de 18 a 75 anos relataram ter experimentado o cigarro eletrônico, 3,8% faziam uso eventual e 2,7% uso diário. Os autores comparam com dados de literatura de 2014, quando o uso de cigarro eletrônico era mais prevalente (5,9% em pessoas com idade entre 15 e 75 anos) e reportam que este decréscimo do uso é devido a uma diminuição no uso eventual, enquanto o uso diário permaneceu estável. Os autores apontaram que é difícil generalizar sobre a potencial toxicidade das emissões de cigarros eletrônicos, pois depende da combinação de vários fatores como a composição do líquido (aromas alimentares cujo perfil toxicológico é conhecido por ingestão e não por inalação, taxa de propilenoglicol, que é um irritante respiratório, etc.), os parâmetros de uso (a potência da bateria acoplada à resistência do atomizador é crítica na produção de compostos gasosos nocivos) e o perfil de inalação (tempo de inalação, volume de inalação, etc.). Entre os usuários diários de cigarro eletrônico, 39,7% fazem uso dual, fumando cigarro combustível diariamente; 10,6% fumam cigarro combustível ocasionalmente e menos de 1% nunca fumaram cigarros combustíveis. Mais da metade dos usuários de cigarro eletrônico (atuais e antigos) relatou ter experimentado cigarros eletrônicos com o intuito de parar de fumar (58,6%) e 31,0% deles o fizeram com o objetivo de reduzir o consumo de cigarros. A ampla maioria (86,3%) dos usuários de cigarros

eletrônicos sentem com que esse dispositivo não ajudou na cessação. Entretanto, entre os ex-fumantes que relataram o uso de DEF, 76,3% dizem que o DEF apoiou a cessação (representando 1,9% da população total do estudo, intervalo de confiança de 95% de 1,7%– 2,2%), 8,6% deles usaram o dispositivo combinado com outra ferramenta de ajuda. Estima-se assim que o número de ex-fumantes de cigarros combustíveis (independentemente do tempo que pararam de fumar, que acham que o cigarro eletrônico os ajudou a cessar o tabagismo (cigarro combustível) é de 870.000 (intervalo de confiança de 95% de 780.000-970.000) pessoas desde o advento do cigarro eletrônico nos franceses mercado (aproximadamente sete anos). Ao restringir esta estimativa para os ex-fumantes diários que pararam de fumar por mais seis meses, estima-se que cerca de 700.000 (intervalo de confiança de 95% de 610.000-790.000) pessoas percebem que cessaram o tabagismo (cigarro combustível) com o apoio do cigarro eletrônico (sozinho ou combinado com outras ferramentas), de acordo com suas declarações. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Shu-Hong Zhu *et al.*, 2017⁶³ – qualidade alta

Nesse inquérito realizado entre 2014 e 2015 nos Estados Unidos, dos 161.054 adultos participantes da pesquisa, 8,5% (IC 95% 8,3 – 8,6%) já usaram cigarros eletrônicos e 2,4% (2,3 – 2,5%) fazem uso atualmente; 14% eram tabagistas de produtos combustíveis e 1,3% havia cessado o tabagismo recentemente. Quanto à experimentação de cigarro eletrônico, 38,2% dos fumantes atuais (cigarros combustíveis) e 49,3% dos que cessaram o uso de cigarros combustíveis recentemente experimentaram cigarros eletrônicos e, respectivamente, 11,5% e 19% deles passaram a ser usuários de cigarro eletrônico. Os usuários de cigarro eletrônico tentaram cessar o tabagismo (cigarro combustível) com maior frequência (61,5%) do que os não usuários (40,1%) (IC 95% de 23,2% a 26,9%), e tiveram uma maior frequência de êxito na cessação do tabagismo (cigarro combustível), 8,2% versus 4,8% [esta diferença (3,48%) teve um intervalo de confiança de 95% de 2,5% a 4,5%], respectivamente. Os autores destacam dois achados: os usuários

de cigarro eletrônico conseguiram cessar o tabagismo (cigarro combustível) com maior frequência do que os não usuários; e a proporção geral de cessação do tabagismo (cigarro combustível) aumentou significativamente em relação à taxa de 2010-11 (comparando com o mesmo estudo, no período anterior), com um aumento de 1,1 ponto percentual no coeficiente de cessação (de 4,5% para 5,6%) – o que representa aproximadamente 350.000 fumantes americanos adicionais que cessaram o tabagismo (cigarro combustível) em 2014-15. Os autores ainda apresentam que nos Estados Unidos, os DEFs são comercializados com restrições, pois as decisões mais recentes da Food and Drug Administration (FDA) exigem períodos de carência para a implementação de muitos componentes. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 11, 12 e Apêndice C.

Laura Rennie *et al.*, 2016⁶⁴ – qualidade alta

Esse estudo transversal teve como objetivo analisar se a experimentação do cigarro eletrônico estava correlacionada com sexo, idade, *status* socioeconômico e pais tabagistas; e se o padrão de correlação diferia do encontrado para cigarros comuns, dentre 1.486 adolescentes franceses com idade média de 16,13 anos (desvio padrão \pm 0,71 ano), no inverno de 2014-2015. Os autores reportaram que a experimentação de cigarros eletrônicos entre os adolescentes pesquisados foi de 54% e do cigarro convencional, 55%. Também, 20% dos adolescentes que experimentaram o cigarro eletrônico não eram tabagistas. A intenção de parar de fumar ocorreu em 61% (n=138) dos adolescentes que experimentaram o cigarro eletrônico, e 22% (n=51) entre os que fumam cigarro eletrônico de maneira regular e 10% (n=23) entre os que cessaram. Considerando um modelo multinível, houve uma associação de experimentação de cigarro eletrônico e idade (razão de chances de 1,3; p-valor = 0.002) – quanto mais velho maior a chance de experimentação; melhor *status* sócio econômico (razão de chances de 1,1; p-valor = 0,004); mãe tabagista (razão de chances de 1,63; p-valor<0,001); e pai tabagista

(razão de chances de 1,93; p-valor <0,001); comparado a indivíduos mais jovens, de menor (pior) *status* sócioeconômico, e pais não tabagistas, respectivamente. Os autores sugerem que na França os cigarros eletrônicos não estão sendo usados como planejado (ferramenta de cessação) e, por isso, não devem ser considerados como uma ferramenta de redução de danos em populações adolescentes. Os autores reportam que a alta prevalência de experimentação entre adolescentes não é surpreendente, devido ao aumento da disponibilidade e propaganda, e redução dos preços, também destacam que os cigarros eletrônicos não parecem estar sendo usados como ferramenta de cessação do tabagismo (cigarro combustível). Assim, concluem que é urgentemente necessária uma intervenção para garantir que os altos níveis de experimentação observados não resultem em dependência de nicotina e outros resultados prejudiciais. Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 11 e Apêndice C.

Quadro 24. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 10: Como está estabelecido o cenário internacional com relação a esses produtos? Há registros de uso indiscriminado?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 10	Avaliação da Qualidade
2019	Jessica M Yingst <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Transversal	Nos Estados Unidos, o uso indiscriminado é evidenciado pelo estudo, ao apresentar que 64% dos usuários experientes de cigarro eletrônico fazem uso do dispositivo em locais proibidos. Os locais em que mais comumente o cigarro eletrônico é utilizado de maneira oculta são no trabalho (46,8%), seguidos por bares/boates (42,1%), restaurantes (37,7%) e no cinema (35,4%).	0,75 Moderada
2018	Konstantinos E. Farsalinos <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos	Transversal	Na Grécia, o uso de cigarros eletrônicos é reportado por 54,1% dos tabagistas, 24,1% das pessoas que deixaram de fumar e 6,5% das pessoas que nunca fumaram cigarros combustíveis.	1 Alta
2018	Xiaoqiu Liu <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos	Transversal	A prevalência do uso regular de cigarros eletrônicos na Itália passou de 0,4% em 2014 para 1,1% em 2018. Entre os usuários de cigarro eletrônico em média, 62% faziam uso dual (cigarro eletrônico e cigarro combustível) (passando de 81% em 2014, para 66% em 2018).	1 Alta
2017	Anne Pasquereau <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Transversal	Na França, 32,8% das pessoas de 18 a 75 anos relatam ter experimentado o cigarro eletrônico, 3,8% fazem uso eventual e 2,7% uso diário. O estudo também relata que, a proibição de uso de cigarros eletrônicos em locais onde é proibido fumar e a proibição à venda de cigarros eletrônicos a	0,75 Moderada

				menores de 18 anos são apreciadas favoravelmente por 66,9% e 77,5% da população, respectivamente.	
2017	Shu-Hong Zhu <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Transversal	Nos Estados Unidos, 8,5% (IC 95% 8,3 – 8,6%) dos adultos já usaram cigarros eletrônicos e 2,4% (2,3 – 2,5%) fazem uso atualmente. Quanto à experimentação de cigarro eletrônico, 38,2% dos fumantes (cigarros combustíveis) atuais e 49,3% dos que cessaram recentemente experimentaram cigarros eletrônicos e, respectivamente, 11,5% e 19% deles passaram a ser usuários de cigarro eletrônico.	1 Alta
2016	Laura J. Rennie <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos	Transversal	Há uso indiscriminado, considerando que entre adolescentes franceses, a experimentação de cigarro eletrônico foi de 54%, sendo que 20% dos adolescentes que experimentaram o cigarro eletrônico não eram tabagistas (cigarro combustível).	1 Alta

6.11. Pergunta 11

Quais são os dados de prevalência e incidência do tabagismo em países nos quais tais produtos são permitidos?

A Pergunta 11 foi objeto de seis estudos transversais^{60,61,63-66}, conforme apresentado no Quadro 28. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações conforme apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Konstantinos E. Farsalinos *et al.*, 2018⁶⁰ – qualidade alta

Esse inquérito realizado na cidade de Attica (Grécia) entrevistou 4.058 adultos por telefone. Destes, 1.281 (32,6%; IC 95% 31,2 – 34,0%) são tabagistas (fumígenos combustíveis) atualmente, 1.287 (29,7%; 28,3 – 31,1%) ex-tabagistas e 1.490 (37,7%; 36,2 – 39,2%) nunca fumaram. Dentre os tabagistas, 2.136 (81,6%; 80,1 – 83,1%) fumam diariamente e 432 (18,4%; 16,9 – 19,9%), ocasionalmente. Destaca-se que, segundo os autores, Attica concentra cerca de 35% da população adulta da Grécia. Outras informações sobre este estudo podem ser observadas na pergunta 10 e Apêndice C.

Linnea Hedman *et al.*, 2018⁶⁶ – qualidade moderada

Esse inquérito analisou uma amostra aleatória de 30.272 adultos suecos, que responderam a um questionário enviado pelos correios. Quanto à prevalência de uso de cigarros eletrônicos, 529 participantes (2,0%) usavam esses dispositivos. Quanto ao tabagismo (cigarro combustível), 3.694 (12,3%) eram fumantes atuais e 7.305 (24,4%) eram ex-fumantes. O uso de cigarro eletrônico foi mais comum entre os homens [275 de 12.347 (2,2%; IC 95%, 2,0% -2,5%)] do que entre as mulheres

[254 de 14.022 (1,8%; IC 95%, 1,6% -2,0%)] , enquanto ser atualmente tabagista (cigarro combustível) era mais comum entre as mulheres [2.063 de 16.17% (12,8%; IC95%, 12,3% -13,3%)] do que entre os homens [1.631 de 13.792 (11,8%; IC95%, 11,3% -12,3%)]. Utilizando uma análise de regressão multivariável, o uso de cigarros eletrônicos foi mais comum entre os tabagistas (cigarro combustível) atuais (uso dual) [Razão de Chances (RC) de 18,1 (IC 95% 14,19 – 23,09)] ou ex-tabagistas [RC 2,37 (1,73 – 3,24)] quando comparado às pessoas que não fumam, nem fumaram fumígenos combustíveis no passado. Todos os sintomas respiratórios foram mais comum entre usuários dual (cigarro eletrônico e cigarro combustível), com uma razão de chances ajustada por sexo, faixa etária e nível educacional de 4,03 (Intervalo de confiança de 95% de 3,23-5,02), comparados aos indivíduos que não fumavam (nem cigarro eletrônico, nem cigarro combustível). Ainda considerando as análises ajustadas por sexo, faixa etária e nível educacional, foi observada uma associação entre o relato de apresentar quaisquer sintomas respiratórios em relação ao tabagismo atual com uso exclusivo de cigarros combustíveis (Razão de chances ajustada de 2,55; intervalo de confiança de 95% de 1,19-1,36) e a ser ex-tabagista (cigarro combustível) não usuário de cigarro eletrônico (razão de chances ajustada de 1,27; intervalo de confiança de 95% de 1,19 - 1,36), sendo o referencial os não fumantes, que não usam cigarro eletrônico. Dentre os não fumantes, que utilizam cigarro eletrônico, houve uma razão de chances de 1,62 de relato de sintomas respiratórios (IC 95% 1,06 - 2,47), mas que perdeu a significância ao ser ajustada por sexo, faixa etária e nível educacional [Razão de Chances ajustada 1,46 (0,93 - 2,29)]. Do mesmo modo, ex-tabagistas que usam o cigarro eletrônico não apresentaram maior chance de reportar sintomas respiratórios [Razão de chances de 1,52 (intervalo de confiança de 95% de 0,95 -2,43); e razão de chances ajustada por sexo, faixa etária e nível educacional de 1,47 (intervalo de confiança de 95% de 0,91 - 2,37)]. Os autores concluem que os cigarros eletrônicos não são efetivos como uma ferramenta para cessação de tabagismo. Outras informações sobre este estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Xiaoqiu Liu et al., 2018⁶¹ – qualidade alta

Esse inquérito analisou a frequência de uso de cigarros eletrônicos na população italiana. Para tanto, entrevistaram pessoalmente 15.406 sujeitos entre 2014 e 2018. Destes, 1.965 são tabagistas atualmente (usam fumígenos combustíveis), 3.395 são ex-tabagistas e 10.046 nunca fumaram – levando a uma prevalência atual do tabagismo (cigarro combustível) de 12,75% da população amostrada. Entre os usuários de cigarro eletrônico, em média, 62% são usuários dual (cigarro eletrônico e cigarro combustível) (em 2014 eram 81%, em 2016, 53% e em 2018, 66%). Outras informações sobre este estudo podem ser observadas na pergunta 10 e Apêndice C.

Shu-Hong Zhu et al., 2017⁶³ – qualidade alta

Esse inquérito foi realizado entre 2014 e 2015 nos Estados Unidos, dos 161.054 adultos participantes da pesquisa, os autores apontaram, sem apresentar dados claros, que 14% eram tabagistas de produtos combustíveis e 1,3% havia cessado o tabagismo recentemente (até um ano). Os autores também apresentaram que as políticas regulatórias atuais sobre cigarros eletrônicos são variadas: no Reino Unido os cigarros eletrônicos que passam por testes de segurança e fornecem nicotina como uma terapia de reposição de nicotina existente são compreendidos como uma ferramenta de auxílio para cessar o tabagismo. Em contrapartida, a Austrália proíbe a venda de cigarros eletrônicos contendo nicotina. Nos Estados Unidos, os cigarros eletrônicos são comercializados com restrições, pois as decisões mais recentes da *Food and Drug Administration* (FDA) exigem períodos de carência para a implementação de muitos componentes. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 10, 12 e Apêndice C.

Laura Rennie et al., 2016⁶⁴ – qualidade alta

Esse estudo transversal realizado no inverno de 2014-2015, com 1.486 adolescentes franceses com idade média de 16,13 anos (desvio padrão $\pm 0,71$ ano) apresentou que a a experimentação do cigarro eletrônico, assim como dos cigarros combustíveis, estava correlacionada com sexo (masculino), idade (indivíduos mais velhos), *status* socioeconômico (melhores/ mais altos) e pais tabagistas. A experimentação de cigarros (eletrônicos ou combustíveis) foi extremamente alta, sendo a prevalência de experimentação de fumígenos combustíveis (55%) semelhante à experimentação de cigarros eletrônicos (54%) na amostra pesquisada. Os autores ressaltaram que dentre os que experimentaram cigarros eletrônicos, 20% não havia experimentado cigarros comuns e que por não está associada a tentativas de cessar o tabagismo (cigarro combustível). Assim concluem que os cigarros eletrônicos não devem ser considerados uma ferramenta de redução de danos e, que pelo contrário, ao expor os adolescentes a uma droga altamente viciante (nicotina) pode levar à dependência de nicotina e, por conseguinte ao tabagismo (cigarro combustível) e outros desfechos prejudiciais. Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 10 e Apêndice C.

Jamie Brown et al., 2014⁶⁵ – qualidade alta

O estudo transversal de Brown *et al.* (2014) envolveu 5.863 participantes adultos do Reino Unido, que fumaram cigarro combustível nos últimos 12 meses e fizeram pelo menos uma tentativa de abandono durante esse período usando apenas cigarro eletrônico (n = 464), terapia de reposição de nicotina (TRN) sem prescrição médica (n = 1922) ou nenhum auxílio na sua mais recente tentativa de parar (n = 3477). Os usuários de cigarro eletrônico (não é especificada marca, tipo ou se contém ou não nicotina) apresentaram maior probabilidade de relatar abstinência de cigarros combustíveis do que aqueles que usaram a terapia de reposição de nicotina sem prescrição médica (razão de chances 2,23, IC 95% 1,70–2,93) ou

daqueles que não tiveram nenhuma ajuda (razão de chances 1,38, IC 95% 1,08–1,76). As chances ajustadas de não fumar em usuários de cigarros eletrônicos foram 1,63 vezes maior (IC 95% 1,17-2,27), em comparação com os usuários de TRN comprados sem receita e 1,61 (IC 95% 1,19-2,18) vezes maior, em comparação com aqueles que não tiveram nenhuma ajuda. Outras informações deste estudo podem ser observadas no Apêndice C.

Quadro 25. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 11: Quais os dados de prevalência e incidência do tabagismo em países nos quais tais produtos são permitidos?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 11	Avaliação da Qualidade
2018	Konstantinos E. Farsalinos <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos	Transversal	De acordo com a amostra, 32,6% da população da cidade de Attica, Grécia, é tabagista (fumígeno convencional).	1 Alta
2018	Linnea Hedman <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos	Transversal	Entre amostra da população adulta da Suécia, 12,3% são tabagistas (fumígeno convencional).	0,75 Moderada
2018	Xiaoqiu Liu <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos	Transversal	A prevalência do tabagismo (fumígeno convencional) na Itália, a partir dos dados da amostra, é de 12,75%.	1 Alta
2017	Shu-Hong Zhu <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos	Transversal	De acordo com esta amostra, a prevalência do tabagismo (fumígeno convencional) nos Estados Unidos é de 14%.	1 Alta
2016	Laura J. Rennie <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos	Transversal	A experimentação do cigarro convencional foi de 55% entre os adolescentes franceses.	1 Alta
2014	Jamie Brown <i>et al.</i>	Cigarros eletrônicos	Transversal	Os autores discutem que a prevalência do tabagismo no Reino Unido era de 21,5% (IC21,0 - 22,1) em 2009*. *dado não obtido neste inquerito.	1 Alta

6.12. Pergunta 12

O uso de DEF tem como objetivo a redução do consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?

A Pergunta 12 foi objeto de dois ensaios clínicos^{38 39}, conforme apresentado no Quadro 29. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, a evidência tratava de cigarros eletrônicos. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações conforme apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Tanvir Walele *et al.*, 2018³⁸ – qualidade baixa

O objetivo desse ensaio clínico quase-experimental, com dados de mundo real, foi avaliar o perfil de segurança do produto eletrônico de vapor em sistema fechado (Puritane™). Iniciaram o estudo 206 tabagistas voluntários que passaram a utilizar esse cigarro eletrônico por 24 meses para avaliar possíveis efeitos colaterais - somente 102 (49,5%) participantes completaram o estudo. Os autores relatam que o desejo de fumar cigarros comuns e o seu consumo diminuíram progressivamente ao longo do período de estudo em todos os indivíduos, enquanto os níveis de nicotina na urina permaneceram próximos dos observados na linha de base. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2, 3, 4, 7 e Apêndice C.

Ian M. Fearon *et al.*, 2017³⁹ – qualidade moderada

O objetivo desse manuscrito foi descrever dados de dois ensaios clínico quase-experimental, que estudaram a farmacocinética da nicotina, examinando elevações da nicotina sérica quando os participantes usavam cigarros eletrônicos, em diferentes períodos de uso, e também em distintos grupos de usuários (fumantes

familiarizados com o cigarro eletônico, mas não usuários (e usuários do convencional?), e usuários habituais de cigarros eletrônicos que eram fumantes ocasionais de cigarros combustíveis). A partir de uma amostra de conveniência, um total de 40 voluntários completou o estudo, com cinco dias de duração. Os dados apontam heterogeneidade das entregas de nicotina, tanto entre produtos, como entre usuários.

No estudo realizado no Reino Unido (estudo 1) - com 17 homens e sete mulheres voluntários saudáveis tabagistas (cigarro combustível) ("*healthy male and female volunteers smokers*"), que fumavam ao menos 10 cigarros combustíveis por dia, por pelo menos 12 meses, que conheciam o cigarro eletrônico, mas não eram usuários dual (cigarro eletrônico e cigarro combustível), em que foi solicitado que os indivíduos se abstivessem de produtos de tabaco, nicotina e alguns alimentos e bebidas específicos por 12 horas antes da administração do produto em cada uma das visitas - como esperado, os níveis plasmáticos de nicotina aumentaram rapidamente durante o período inicial de inalação controlada, enquanto fumavam um cigarro convencional [John Player Special Blue fabricado pela Imperial Tobacco com 1,0mg de nicotina ("*nicotine yield*") por cigarro], e atingiram um valor médio de 13,4 [Coeficiente de Variação (CV) 51,4%] ng/ml. Os níveis de nicotina plasmática diminuíram no período de quinze minutos em que não poderiam fumar (fase de não fumantes), mas aumentaram novamente no período de fumo *ad libitum* (*à vontade*), atingindo um nível de 14,9 (45,7%) ng/ml. Ao final do primeiro dia, os participantes receberam um cigarro eletrônico modular fechado (Vype vPro ePen, fabricado por Nicoventures Ltd com 0,6mg de nicotina "*nicotine yield*" por *puff*) para se familiarizarem com seu uso (foi autorizado o uso dual: cigarro combustível e cigarro eletrônico) e, depois de dois dias, os participantes voltaram para a segunda visita. Na segunda visita, ao invés de utilizarem cigarro combustível, os participantes usaram o cigarro eletrônico Vype vPro ePen. Os valores de nicotina plasmática durante os períodos de fumo controlado e *ad libitum* também aumentaram, mas em menor grau do que o observado para o cigarro combustível. A média da concentração plasmática máxima de nicotina observada (C_{max}) para o período de inalação controlada (cigarro eletrônico) foi de 2,5 (67,8%) ng/ml, enquanto no

período *ad libitum* esse valor foi de 5,9 (61,1%) ng/ml (cigarro eletrônico). A área média sob a curva do cigarro eletrônico durante o período de fumo controlado (AUC_{0-14,5}) foi de 0,4 (60,5%) ng.h/ml, menor que a medida para o cigarro combustível (2,2 (45,5%) ng.h/ml; $p < 0,05$). Os valores médios de tempo para a observação máxima de concentração plasmática de nicotina (T_{max}) não foram significativamente diferentes entre o cigarro convencional e o cigarro eletrônico.

No estudo 2, realizado nos Estados Unidos - com 12 homens e seis mulheres voluntários saudáveis ("*healthy male and female volunteer*") e usuários de cigarros eletrônicos de segunda geração ("*cartomiser*" ou tipo tanque "*tank-type*") por pelo menos três meses e fumantes ocasionais de cigarros combustíveis (fumar entre um cigarro por mês e cinco cigarros por semana), em que foi solicitado que os indivíduos se abstivessem de produtos de tabaco, nicotina e alguns alimentos e bebidas específicos por 12 horas antes da administração do produto em cada uma das visitas - os níveis de nicotina plasmática aumentaram durante um período de 5 minutos *ad libitum* (à vontade) em uso de um cigarro convencional [Marlboro Ultralights, fabricado pela Philip Morris USA, com 0,5mg de nicotina ("*nicotine yield*") por cigarro], atingindo um valor médio de C_{max} (CV%) de 7,2 (130,8%) ng/ml. A partir daí, não foi mais autorizado o uso de cigarros combustíveis. Ao final da primeira visita, os participantes receberam um cigarro eletrônico [seleção aleatória feita por computador, podendo ser modular fechado Vype vPro ePen, fabricado por Nicoventures Ltd com 0,6mg de nicotina "*nicotine yield*" por *puff* (conteúdo de nicotina na solução líquida de 1,86% w/w), ou recarregáveis de primeira geração Nicolites, fabricado por Nicocigs Limited em que a nicotina "*nicotine yield*" não foi determinada (conteúdo de nicotina na solução líquida de 1,33% w/w)] e foi solicitado que se familiarizassem com o produto. A visita 2 ocorreu dois dias depois da visita 1, e foram seguidos os mesmos procedimentos, porém foi solicitado que fumassem o cigarro eletrônico. Para os cigarros eletrônicos modulares fechados (Vype vPro ePen) e recarregáveis de primeira geração (Nicolites), os valores médios de C_{max} foram 7,8 (108,2%) ng/ml e 4,7 (93,6%) ng/ml, respectivamente. Esses níveis plasmáticos máximos foram atingidos a partir de uma média de 20 ± 6 sopros para o cigarro eletrônico modular fechado e 21 ± 7

sopros para o cigarro eletrônico de primeira geração, e não foram significativamente diferentes para o cigarro combustível ou comparando os dois cigarros eletrônicos ($p > 0,05$ em cada caso). A área sob a curva (AUC0-60) não foi significativamente diferente entre nenhum dos três produtos examinados, tampouco houve diferença nos níveis de observação máxima de concentração plasmática de nicotina (Tmax) entre os diferentes dispositivos.

Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 2, 4 e Apêndice C.

Quadro 26. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 12: O uso de DEF tem como objetivo a redução do consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração da substância?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 12	Avaliação da Qualidade
2018	Tanvir Walele <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio clínico	Neste estudo foi avaliada apenas a forma de administração da substância e após 24 meses de seguimento, os níveis de nicotina entre usuários de cigarro eletrônico permaneciam próximos aos observados no início do estudo, quando eram tabagistas (cigarro combustível).	0,46 - Baixo
2017	Ian M. Fearon <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Ensaio Clínico	Apenas alteração na forma de administração da nicotina. O estudo apresenta que a depender do usuário, um mesmo cigarro eletrônico pode fornecer diferentes concentrações de nicotina. Os estudos apresentam que embora a concentração plasmática de nicotina com uso do cigarro combustível (John Player Special Blue e Marlboro Ultralights) seja maior do que com o uso de cigarros eletrônicos (Vype vPro ePen ou Nicolites) a diferença não é estatisticamente significativa.	0,78 Moderada

6.13. Pergunta 13

Qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?

A Pergunta 13 foi objeto de estudo de dois estudos qualitativos^{41,58}, que realizaram análise de mídia, conforme apresentado no Quadro 30. Em relação ao tipo de dispositivos eletrônicos para fumar, todas as evidências tratavam de cigarros eletrônicos, ou produtos a eles relacionados. Todas as especificações relacionadas aos dispositivos eletrônicos, como conteúdo, funcionamento, marca, e outras informações conforme apresentadas pelos autores, constam no Apêndice C - planilha de extração de dados.

Robert K. Jackler et al., 2019⁴¹ - qualidade alta

A partir de análise qualitativa de *marketing* das propagandas do JUUL em seus primeiros três anos no mercado, os autores apontaram que o vapor deste cigarro eletrônico fornece uma concentração excepcionalmente alta de nicotina (59 mg/ml), tornando-o altamente viciante e capaz de levar ao tabagismo. Os autores apontaram que o apelo a crianças e adolescentes se dá, especialmente, devido ao seu *design* e propaganda - as mídias de *marketing* analisadas parecem ser direcionadas a jovens e adolescentes. Esse DEF, em especial, parece ser dirigido aos jovens, e tem como objetivo a alteração da forma de administração da nicotina, por isso, o JUUL tem o potencial de criar novas gerações de tabagistas. Outras informações deste estudo podem ser observadas nas perguntas 1, 5 e Apêndice C.

Greta Hsu et al., 2018⁵⁸ – qualidade moderada

Por meio de análise da evolução dos *websites* das marcas de DEF entre 2013 e 2017, esse estudo qualitativo encontrou mais de 15 mil rótulos de sabores, em um total de 611 marcas diferentes. No período de 2013-2014, foram identificadas 466 marcas. Destas, 178 (38,2%) não estavam mais em operação em julho de 2016 –

indicando um desgaste substancial em sites de 2013-2014 a 2016-2017. Os 288 ainda em operação em 2016-2017 fornecem um subconjunto para comparação longitudinal. Um total de 145 marcas adicionais foram descobertas por meio da pesquisa na Internet 2016-2017, totalizando 433 *websites* nesse período. Os autores apresentaram que 12 marcas pertencem a grandes empresas de tabaco, incluindo Blu (Imperial Tobacco), Logic (Japan Tobacco), MarkTen (Altria Group, Inc.) e VUSE (Reynolds American, Inc.). Entre as marcas restantes, 162 operavam sua própria loja física e 259 eram operações apenas pela Internet. Foi identificado que os produtos vendidos possuíam nicotina e uma infinidade de sabores disponíveis, com a possibilidade de misturar vários aromas em um mesmo DEF, totalizando 15.586 rótulos no período de 2016-2017 (entre 2013-2014, foram encontrados 7.764 rótulos de sabor). Assim, os autores apontaram que a evolução dos produtos para sabores doces e de sobremesas, nos sites, pode indicar um público alvo de crianças, adolescentes e mulheres. Outras informações deste estudo podem ser observadas na pergunta 5 e Apêndice C.

Quadro 27. Evidências da Audiência 2, relacionadas à Pergunta 13: qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?

Ano	Autores	Tipo de DEF	Tipo de estudo	Informação quanto à Pergunta 13	Avaliação da Qualidade
2019	Robert K. Jackler <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Estudo qualitativo	Devido, especialmente, ao seu design e a propaganda o JUUL é dirigido aos jovens.	0,9 Alta
2018	Greta Hsu <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Estudo qualitativo	A evolução para sabores doces e de sobremesas nos sites pode indicar um público alvo de crianças, adolescentes e mulheres.	0,67 Moderada

6.14. Benefícios e malefícios

De acordo com a opinião dos autores, 19^{37,38,54,61,62,65,67-70,39,40,42,45,46,49,52,53} estudos apontam que os cigarros eletrônicos resultam no auxílio dos indivíduos participantes do estudo e/ou que sejam vantajosos, no que se refere à cessação do tabagismo, quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias (Benefício: Sim, ou provavelmente sim). Quanto aos malefícios, 25^{2,37,51,53,55-57,61,62,64,66,70,38,71-75,39,41,43,46-48,50} estudos apontam que os cigarros eletrônicos prejudicam os indivíduos participantes do estudo e/ou que possuam efeito nocivo quando comparados a outros produtos e/ou tecnologias (Malefício: Sim, ou provavelmente sim). Essa análise será apresentada por tipo de estudo, com extrações de elementos dos manuscritos que apontam para possíveis benefícios e malefícios. Também será apresentada uma síntese da percepção das revisoras dos artigos quanto ao possível dano apresentado pela evidência em questão, 27^{2,37,48,50,51,53,55,56,58-61,38,62,64,66,69,71-73,39-41,43-46} estudos, na opinião dos especialistas, trazem evidência de dano relacionado ao uso de cigarros eletrônicos (Dano: sim ou provavelmente sim). Os Quadros 31 até 38 ilustram essa análise.

Destaca-se que revisões narrativas e opiniões de especialistas foram avaliadas, entretanto, dada à natureza da evidência de representar a percepção do autor, a variável “percepção das revisoras” não foi aplicável.

Estudos do tipo revisão sistemática – Quadro 31

Gerdinique Maessen *et al.*, 2019⁴⁸

Malefício - Sim

Onze dos 31 casos apresentados de intoxicação por e-líquido resultaram na morte do paciente. Todas as intoxicações com nicotina, por meio do e-líquido, até os 10 anos de idade foram relatadas como não intencionais. Dos 13 aos 53 anos, quase todos os casos foram resultados de ingestão intencional de líquidos para cigarros eletrônicos, provavelmente tentativas de suicídio. Os sintomas da intoxicação por e-líquido podem ser divididos em grupos: sintomas "cardiovasculares",

"neurológicos", "gastrointestinais" e "outros". Taquicardia (n = 18), vômito (n = 13) e estado mental alterado (n = 11) são os três sintomas mais prevalentes. Outros sintomas, relatados com menos frequência, são: atividade elétrica sem pulso (n = 2), tontura (n = 2), dor de cabeça (n = 2), paresia (n = 2), cor roxa (n = 1), tronco ataxia (n = 1) e grunhido (n = 1).

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

Trata-se de uma revisão sistemática dos casos reportados de intoxicações causadas pelo e-líquido de cigarros eletrônicos. Dentre os 31 casos de intoxicação accidental ou intencional reportados, 11 foram à óbito.

Quadro 28. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Revisão Sistemática

Ano	Autores	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção das revisoras: dano	Qualidade da evidência
2019	Gerdiniq Maessen <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico (e-líquido)	Não	Sim	Sim	Moderado

Estudos do tipo ensaio clínico – Quadro 32

Amanda M. Palmer *et al.*, 2019³⁷

Malefício – Provavelmente sim

A administração de nicotina produziu uma melhora da capacidade psicológica/cognitiva de permanecer atento. Os benefícios quanto à capacidade psicológica/cognitiva de permanecer atento podem contribuir para o uso contínuo de cigarros eletrônicos e aumentar o potencial de dependência. No entanto, esse efeito foi moderado por sexo, de modo que foi encontrado entre mulheres, mas não homens.

Benefício – Provavelmente sim

A nicotina parece produzir uma série de efeitos benéficos a curto prazo no processamento cognitivo, incluindo na capacidade psicológica/cognitiva de permanecer atento.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

O estudo não comparou o cigarro eletrônico com os fumígenos combustíveis, mas seus achados (a capacidade psicológica/cognitiva de permanecer atento é aumentada com a entrega de nicotina em mulheres, e que a sensação de recompensa acontecia em homens, mas não mulheres) demonstraram que os cigarros eletrônicos não apontaram para a redução dos riscos à saúde trazidos pelos fumígenos combustíveis, dentre eles, a dependência à nicotina.

Tanvir Walele et al., 2018³⁸

Benefício – Provavelmente sim

Em relação ao desejo de fumar, a média geral (\pm DP) do escore total do *Brief Questionnaire of Smoking Urges (QSU-Brief)* foi de 19,2 (\pm 11,5) no início, e diminuiu até o mês 12, quando atingiu 13,3 (\pm 5,2). As pontuações permaneceram estáveis e foram de 12,4 (\pm 5,5) no mês 24.

Malefício – Provavelmente sim

Este estudo é uma continuação de estudo anterior com outro dispositivo eletrônico para fumar. Todos os indivíduos nesta pesquisa receberam recomendação de usar o cigarro eletrônico em avaliação. Ao longo do estudo, 159 (76,1%) indivíduos relataram um total de 971 eventos adversos. Dentro do grupo exposto ao dispositivo eletrônico no estudo anterior (n= 90, 81,8%), houve um total de 575 eventos adversos. Entre os "completantes" (usaram o produto em avaliação por pelo menos 24 meses), 94 (92,2%), indivíduos relataram um total de 640 eventos adversos.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

São apresentadas proporções para os desfechos (biomarcadores, como o monóxido de carbono e função pulmonar, por exemplo), sem apresentação de teste estatístico quanto à diferença entre os grupos. Adicionalmente, os grupos com intervenção e comparador não se mostraram diferentes quanto a diversas medidas de danos à saúde, como HDL, LDL e efeitos colaterais como enxaquecas, nasofaringites e tosse. Ademais, destaca-se que, no total, foram relatados 971 eventos adversos, sendo 503 (51,8%) considerados moderados e 145 (14,9%) considerados graves.

Ian M. Fearon *et al.*, 2017³⁹

Benefício – Provavelmente sim

Os cigarros eletrônicos são eficazes no fornecimento de nicotina durante breves períodos de uso.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os autores apresentam os resultados de dois estudos, que juntos reuniram 42 participantes e demonstraram que os níveis de nicotina inalados variaram conforme o usuário, e diversas medidas não se mostraram estatisticamente diferentes entre os grupos de comparação (cigarro eletrônico e cigarro combustível).

Grant O'Connell *et al.*, 2016⁴⁰

Benefício – Sim

Os resultados desse estudo também demonstraram que os fumantes que substituíram completamente os cigarros combustíveis por cigarros eletrônicos, por um curto período de tempo (5 dias), sofreram reduções na exposição a vários compostos prejudiciais ou potencialmente prejudiciais (*harmful and potentially harmful constituents* – HPHCs), medidos pela urina, sangue e respiração exalada.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Embora a exposição aos cigarros eletrônicos também apresente biomarcadores maléficos, ou potencialmente maléficos, o estudo demonstrou que mesmo o uso dual reduz a proporção destes biomarcadores. No entanto, o estudo foi extremamente curto, a amostra foi de conveniência e o ambiente, muito controlado (inclusive limitando o uso do fumígeno convencional), por isso seus resultados devem ser considerados com cautela.

Quadro 29. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Ensaio Clínico

Ano	Autores	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção das revisoras: dano	Qualidade da evidência
2019	Amanda M. Palmer & Thomas H. Brandon	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Moderada
2018	Tanvir Walele <i>et al</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Baixa
2017	Ian M. Fearon <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Não informado	Provavelmente sim	Moderada
2016	Grant O'Connell <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Sim	Provavelmente não	Provavelmente sim	Moderada

Estudo do tipo: coortes – Quadro 33

Blair Coleman *et al.*, 2019⁴⁹

Benefício – Provavelmente sim

Quase dois terços dos usuários adultos de cigarros eletrônicos no momento de pesquisa 1 do estudo diminuíram ou interromperam o uso de cigarro eletrônico no momento de pesquisa 2.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente não

Há um possível benefício, já que entre os usuários duais de cigarros eletrônicos e cigarros convencionais do momento de pesquisa 1, em comparação com os usuários não diários de cigarros eletrônicos, os usuários diários eram mais propensos em relatar abstinência do cigarro convencional no momento de pesquisa 2. Contudo, entre os usuários duplos de cigarros eletrônicos e cigarros convencionais no momento de pesquisa 1, quase metade descontinuou o uso de cigarros eletrônicos no momento de pesquisa 2, mas continuaram sendo fumantes.

Paula Lozano *et al.*, 2019⁷²

Malefício – Provavelmente sim

Os participantes que experimentaram cigarros eletrônicos, na linha de base, tiveram maior probabilidade de relatar o uso de cigarros eletrônicos nos últimos seis meses (20,45 vs. 3,25%, respectivamente; Razão de chances ajustada = 7,22, IC 95% 2,26-22,51) e no mês anterior (9,09 vs. 1,13%, respectivamente; Razão de chances ajustada = 15,94, IC 95% 2,93-86,80) no seguimento, quando comparados com aqueles participantes que não reportavam a experimentação dos cigarros eletrônicos na linha de base.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

Os resultados apontam que, apesar da experimentação de cigarro eletrônico na linha de base do estudo ser baixa (n=45, 6%), há uma chance de 15 vezes (15,94; IC95% 2,93-86,8) de ter usado cigarro eletrônico no mês anterior à entrevista de acompanhamento da pesquisa. Além disso, os autores apontam para o uso dual, e não o cigarro eletrônico, como ferramenta de cessação de tabagismo entre os entrevistados.

Tarik Benmarhnia *et al.*, 2018⁵⁴

Malefício – Provavelmente sim

Foi estimado que o uso do cigarro eletrônico aumentou a probabilidade de abstinência persistente de cigarros combustíveis em 6%, contudo o uso dual pode representar um dano à saúde dos indivíduos.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Embora o cigarro eletrônico seja percebido como uma ferramenta confiável de apoio à cessação, ao comparar os cigarros eletrônicos com outras tecnologias de apoio à cessação, os dispositivos eletrônicos não se mostraram como uma alternativa que apresentava melhores desfechos.

Adam M. Leventhal *et al.*, 2016⁵⁰

Malefício – Sim

O uso de cigarros eletrônicos está associado, prospectivamente, ao aumento do risco de iniciação ao uso de tabaco combustível durante o início da adolescência. As associações foram consistentes entre modelos não ajustados e ajustados, vários resultados de produtos de tabaco e várias análises de sensibilidade.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

O uso de cigarro eletrônico mostrou-se associado à iniciação ao tabagismo entre jovens.

Adam M. Leventhal *et al.*, 2015⁵¹

Malefício – Sim

O uso do cigarro eletrônico precedeu o uso de fumígenos combustíveis e dobrou as chances de fumar cigarros combustíveis com maior frequência (razão de chance 2,17, IC95%, 1,95 - 2,42).

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

O uso de cigarro eletrônico se mostrou associado a uma maior frequência de consumo (consumo mais forte/ maior número de cigarros fumados ao dia) de cigarros combustíveis, assim como o uso de outros fumígenos entre jovens.

Brian A. Primack *et al.*, 2015⁵⁵

Malefício – Provavelmente sim

Os cigarros eletrônicos representam um risco para o desenvolvimento de uma nova população de fumantes. Pode ser particularmente problemático, uma vez que a nicotina é conhecida por ter efeitos adversos no cérebro em desenvolvimento.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

O uso de cigarro eletrônico se mostrou associado à iniciação ao tabagismo entre jovens.

Quadro 30. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Coortes

Ano	Autores	Tipo de estudo	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção das revisoras: dano	Qualidade da evidência
2019	Blair Coleman <i>et al</i>	Coorte	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente não	Provavelmente não	Moderada
2019	Paula Lozano <i>et al</i>	Coorte	Cigarro eletrônico	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim	Moderada
2018	Tarik Benmarhnia <i>et al.</i>	Coorte	Cigarro eletrônico	Provavelmente não	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Moderada
2016	Adam M. Leventhal <i>et al</i>	Coorte	Cigarro eletrônico	Não reportado	Sim	Sim	Moderada
2015	Adam M. Leventhal <i>et al</i>	Coorte	Cigarro eletrônico	Não reportado	Sim	Sim	Moderada
2015	Brian A. Primack <i>et al</i>	Coorte	Cigarro eletrônico	não	Provavelmente sim	Sim	Alta

Estudo do tipo: avaliações econômicas – Quadro 34

Samir S Soneji et al., 2018⁵³

Benefício – Provavelmente sim

Uma fração de usuários de cigarros eletrônicos conseguiu a cessação, no entanto ela é superada pelos que iniciaram o uso, e passaram a fumar cigarros.

Malefício - Sim

Com base nas evidências publicadas mais atualizadas, esse modelo estimou que o uso de cigarros eletrônicos em 2014 representou um dano à população de cerca de 1,6 milhão de anos de vida perdidos ao longo da vida de todos os adolescentes e jovens adultos.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

O modelo apresentado apontou uma possível cessação em parte dos tabagistas, superada pelo número de pessoas que iniciaram o tabagismo a partir da experimentação de DEF. Portanto, seus benefícios provavelmente não superariam os malefícios.

David T Levy et al., 2017⁵²

Benefício – Provavelmente sim

Entre as pessoas com 15 anos ou mais em 2016, em um cenário otimista, a substituição total dos cigarros combustíveis pelos cigarros eletrônicos (tabagismo convencional residual de 5%) evitaria quase 6,6 milhões de mortes prematuras e 86,7 milhões de anos de vida perdidos.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente não

A partir de modelagem, os autores apresentaram um potencial benefício da substituição dos fumígenos combustíveis pelos cigarros eletrônicos, entre tabagistas. É um modelo teórico matemático e, por partir do pressuposto que os cigarros eletrônicos seriam menos danosos, e que a prevalência do tabagismo permaneceria a mesma, a substituição poderia causar um impacto positivo na saúde pública.

Quadro 31. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras:
Avaliações econômicas

Ano	Autores	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção das revisoras: dano	Qualidade da evidência
2018	Samir S Soneji <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Sim	Sim	Alta
2017	David T Levy <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente não	Provavelmente não	Baixa

Estudo do tipo: transversais – Quadro 35

Jessica M Yingst *et al.*, 2019⁵⁹

Benefício / Malefício – não informado

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

Trata-se de inquérito (estudo transversal) conduzido dentro de uma coorte para analisar uso de cigarros eletrônicos de maneira irregular (Stealth vaping/ vaping furtivo) em locais onde seu uso é proibido, entre usuários adultos experientes de cigarros eletrônicos, nos Estados Unidos. Dentre os 462 adultos analisados, 297 (64,3%) realizaram “vaping furtivo”, dos quais 52,5% (n = 156/297) relataram ter realizado este comportamento na semana anterior ao inquérito (Janeiro de 2017). Também, 31% dos que informaram ter usado os cigarros eletrônicos de maneira escondida relataram possuir um dispositivo menor, especificamente para a prática deste comportamento. Tendo em vista que os usuários fizeram uso do dispositivo em locais onde seu uso era desaconselhado ou proibido, é preciso considerar os riscos coletivos aos quais estes usuários podem ter exposto outros indivíduos.

Neilane Bertoni *et al.*, 2019⁷³

Malefício – Provavelmente sim

Coeficientes de prevalência de cigarro eletrônico, narguilé e cigarro foram estimadas em 0,43%, 1,65% e 15,35%, respectivamente. O que significaria cerca de 650.000 pessoas que usaram cigarros eletrônicos e > 2,5 milhões que usaram narguilé no Brasil nos últimos 12 meses prévios à pesquisa. Apesar de algumas semelhanças nos usuários de cigarro convencional, cigarros eletrônicos e narguilés, idade e renda são importantes fatores de diferenciação entre eles, ou seja, os usuários de cigarro eletrônico e /ou narguilé são mais jovens e com *status* socioeconômico mais alto do que usuários regulares de cigarro convencional.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Esse estudo apresentou a prevalência de tabagismo, consumo de cigarro eletrônico e narguilés no Brasil. Os autores mostraram uma preocupação com um possível aumento dos indicadores de consumo de nicotina, decorrentes do uso de cigarro eletrônico, especialmente entre indivíduos jovens do sexo masculino.

Sarah Jackson *et al.*, 2019⁶⁸

Benefício – Sim

Usuários de cigarros eletrônicos e usuários de vareniclina tiveram chances significativamente maiores de relatar abstinência do tabagismo, em relação àqueles que não relataram o uso desses auxílios à cessação. Quanto ao relato de abstinência, o grupo que utilizou cigarro eletrônico apresentou uma razão de chances de 1,95 (IC 95% 1,69-2,24) e os usuários de vareniclina, uma razão de chances de 1,82 (IC 95% 1,51-2,21) comparados ao grupo que não usou nenhuma ferramenta de auxílio à cessação. Assim, o cigarro eletrônico quase dobrou a chance de relatos de abstinência do cigarro combustível.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente não

Trata-se de um estudo transversal realizado dentro de um ensaio clínico, que traz resultados favoráveis ao uso do cigarro eletrônico para a cessação do tabagismo, quando comparado a outros produtos ou nenhum dispositivo.

Konstantinos E Farsalinos *et al.*, 2018⁶⁰

Benefício – Provavelmente não

As seguintes variáveis foram associadas à maior chance de ter usado cigarros eletrônicos, ou fazer uso atualmente de cigarros eletrônicos, respectivamente: idade entre 25 e 39 anos [Razão de Chances de 3,5 (IC95% 2,68 – 4,59); e 2,5

(1,57 – 4,0) $p < 0,001$]; sexo masculino [1.22 (1.02–1.45) $p = 0.03$; 1.46 (1.06–2.01) $p = 0.020$]; percepção de baixo dano para cigarros eletrônicos [2.81 (2.34–3.37); 6.28 (4.35–9.07) $p < 0.001$]; tabagismo (cigarro combustível) atualmente [33.38 (25.20–44.21); 30.82 (10.21–93.01) $p < 0.001$]; e ser ex-tabagistas [9.05 (6.81–12.04); 69.33 (23.12–207.90) $p < 0.001$]. O ensino universitário foi associado negativamente ao uso atual de cigarros eletrônicos: pessoas com educação universitária possuíam menor chance de serem usuárias no passado ou atual de cigarros eletrônicos [0.71 (0.58–0.88); 0.53 (0.37–0.77) $p = 0.001$], embora a pós-graduação não tenha sido apresentada como fator de proteção.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Considerando que há uma menor proporção de pessoas que deixaram de usar cigarros eletrônicos do que as que usam atualmente, e que a educação universitária se mostrou um fator de proteção para o uso de cigarros eletrônicos na Grécia, é plausível que o uso de cigarros eletrônicos não traga benefícios.

Linnea Hedman *et al.*, 2018⁶⁶

Malefício - Sim

A prevalência de sintomas respiratórios foi mais alta entre os fumantes atuais que também usavam cigarros eletrônicos.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

O estudo demonstrou que o cigarro eletrônico não está sendo usado como uma ferramenta útil para a cessação de tabagismo e que os sintomas de afecções pulmonares são piores em indivíduos que fazem uso dual.

Xiaoqiu Liu *et al.*, 2018⁶¹

Malefício – Sim

Estatística descritiva: em 2018, 1,1% dos adultos italianos (IC95%: 1,0% a 1,3%) relataram uso de cigarro eletrônico, regulares e ocasionais (em 2014, eram 0,4%), sendo que em média 62% deles eram usuários duplos (ou seja, fumantes e usuários de cigarro eletrônico): eram 81% em 2014-2015, 53% em 2016-2017 e 66% em 2018.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

A proporção de pessoas que inicia ou tem recaída para os fumígenos combustíveis, a partir do uso de cigarros eletrônicos, é quase o dobro da proporção de pessoas que cessa os cigarros combustíveis e se mantém apenas com cigarros eletrônicos.

Anne Pasquereau *et al.*, 2017⁶²

Benefício – Provavelmente sim

Na população adulta, a participação de usuários de cigarros eletrônicos entre pessoas que nunca fumaram é muito baixa (<0,01%), e o cigarro eletrônico é usado principalmente com o objetivo de reduzir o consumo de tabaco ou como uma ferramenta para deixar de fumar.

Malefício – Provavelmente sim

É possível que o uso de cigarro eletrônico entre os não fumantes seja mais prevalente nas populações mais jovens, devido ao forte apelo do cigarro eletrônico (*design*, sabor, etc.) e à forte influência do *marketing* nessa faixa etária.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os autores apresentaram os resultados de um inquérito sobre as percepções da população sobre cigarros eletrônicos. Embora a maior parte da população (70%) apontou que os cigarros eletrônicos são tão danosos ou mais que o cigarro convencional, a maior parte dos ex-tabagistas (76,3%) apontou que o cigarro eletrônico ajudou na sua cessação.

Lion Shahab et al., 2017⁶⁹

Benefício – Provavelmente sim

Os ex-tabagistas (cigarro combustível) que faziam uso prolongado de cigarro eletrônico ou de terapia de reposição de nicotina apresentavam níveis urinários e séricos mais baixos de carcinogênicos e tóxicos comparados aos níveis dos tabagistas (uso exclusivo do cigarro combustível ou usuários dual de cigarro combustível e cigarro eletrônico).

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os autores não foram capazes de demonstrar diferenças significativas entre os grupos de ex-tabagistas (cigarro combustível) que faziam uso prolongado de cigarro eletrônico ou terapia de reposição de nicotina quanto ao nível de 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL), tampouco os níveis de nicotina e cotinina.

Shu-Hong Zhu et al., 2017⁶³

Benefício – Provavelmente sim

Os autores atribuem parcialmente o aumento da cessação do tabagismo à prevalência do uso de cigarro eletrônico: inicialmente, em 2014-15, os usuários de cigarro eletrônico nos Estados Unidos tentaram e conseguiram parar de fumar em taxas mais altas do que os não usuários. O coeficiente geral de cessação do tabagismo da população em 2014-15 aumentou estatisticamente de forma

significativa, em relação à taxa de 2010-11. O aumento de 1,1 ponto percentual no coeficiente de cessação (de 4,5% para 5,6%) pode parecer pequeno, mas representa aproximadamente 350.000 fumantes americanos adicionais que pararam de fumar em 2014-15.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente não

Os autores apresentaram maior sucesso de cessação (pelo menos três meses em abstinência) em indivíduos que fazem uso de cigarro eletrônico, no entanto, não indicaram se essa cessação ocorreu em pessoas que estavam usando dispositivos com entrega de nicotina.

Thomas E. Sussan *et al.*, 2017⁷⁰

Benefício – Provavelmente sim

Embora um número relativamente menor de ex-fumantes tenha relatado sintomas respiratórios persistentes, como tosse ou sibilância comumente associada ao fumo (20-44%) do que os fumantes atuais (45-62%), uma porcentagem maior de ex-fumantes relatou melhorias nos sintomas respiratórios persistentes (78-90%), e mudança no estado de saúde, após o início do uso do cigarro eletrônico (CE) do que os fumantes atuais (55-69%). (resultados). Foi solicitado às pessoas que identificassem seu sabor preferido de cigarro eletrônico, mas 165 pessoas responderam de maneira única, não sendo possível agrupar. Essa diversidade de sabores pode contribuir para a eficácia dos cigarros eletrônicos como auxiliares de cessação do tabagismo, permitindo muitas opções. (discussão)

Malefício – Provavelmente sim

Suas principais motivações para o uso foram o gozo e a popularidade, o que pode explicar sua menor expectativa de interromper o uso do CE. Esses achados sugerem que o uso diário de CEs entre nunca fumantes é uma preocupação emergente de saúde pública.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Trata-se de amostra de conveniência e, portanto, suas conclusões não podem ser extrapoladas para outros grupos. Ademais, é preciso considerar o impacto do uso recreativo na saúde individual e coletiva.

Laura J. Rennie *et al.*, 2016⁶⁴

Malefício - Sim

Nesta amostra, 20% dos adolescentes que já experimentaram cigarros eletrônicos nunca experimentaram cigarros comuns. Mesmo em meio a fumantes regulares de cigarros comuns, o uso de cigarros eletrônicos não estava associado à intenções de cessação. Os autores ressaltam que os cigarros eletrônicos podem abrir caminho para a dependência à nicotina e concluem que os cigarros eletrônicos não devem ser considerados uma ferramenta de redução de danos em adolescentes e que faz-se necessária uma intervenção urgente para garantir que os altos níveis de experimentação não resultem em dependência de nicotina e outros desfechos prejudiciais.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

Os autores apresentaram uma elevada proporção de experimentação de cigarros eletrônicos entre adolescentes franceses, inclusive dentre aqueles que nunca experimentaram os fumígenos combustíveis. Considerando que o consumo de nicotina por adolescentes pode causar danos ao cérebro em desenvolvimento, assim como a adicção (dependência), os cigarros eletrônicos podem representar um risco para essa população.

Jamie Brown *et al.*, 2014⁶⁵

Benefício – Provavelmente sim

Os usuários de cigarro eletrônico reportaram mais frequentemente a cessação do tabagismo, quando comparados ao uso de terapia de reposição de nicotina sem acompanhamento ou nenhum apoio: 20,0% dos usuários de cigarro eletrônico reportaram parar de fumar, versus 10,1% entre os usuários de terapia de reposição de nicotina comprada sem prescrição e 15,4% dentre os que não usaram nenhuma tecnologia de apoio. Os usuários de cigarro eletrônico apresentaram maior chance de relatar abstinência de nicotina do que aqueles que usaram a terapia de reposição de nicotina sem prescrição médica [razão de chances (RC) = 2,23, intervalo de confiança (IC) de 95% = 1,70–2,93; RC ajustada 1,63; 1,17-2,27] ou que não tiveram nenhuma ajuda (RC = 1,38, IC 95% = 1,08–1,76; RC ajustada: 1,61; 1,19-2,18).

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente não

Os autores apontam que embora haja uma percepção da melhora na saúde, os usuários devem ser seguidos por um maior tempo.

Quadro 32. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Estudos transversais

Ano	Autores	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção das revisoras: dano	Qualidade da evidência
2019	Jessica M Yingst <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	não informado	não informado	Sim	Moderada
2019	Neilane Bertoni <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Não	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Moderada
2019	Sarah Jackson <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Sim	Provavelmente não	Provavelmente não	Moderada
2018	Konstantinos E Farsalinos <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	provavelmente não	não informado	Provavelmente sim	Alta
2018	Linnea Hedman <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Não	Sim	Sim	Moderada
2018	Xiaoqiu Liu <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Não	Sim	Sim	Alta
2017	Anne Pasquereau <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Moderada
2017	Lion Shahab <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Não informado	Provavelmente sim	Alta
2017	Shu-Hong Zhu <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Não informado	Provavelmente não	Alta
2017	Thomas E. Sussan <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Moderada
2016	Laura J. Rennie <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Não	Sim	Sim	Alta
2014	Jamie Brown <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente não	Provavelmente não	Alta

Estudo do tipo: série de casos – Quadro 36

Alex Choi *et al.*, 2019⁵⁶

Malefício – Provavelmente sim

Das 186 exposições ao e-líquido, 108 (58,1%) diziam respeito ao sexo masculino e a idade média foi de 3 anos (variação de 1 a 75 anos). As exposições foram relatadas com mais frequência em crianças de 1 ano (30 [16,1%]), seguidas por crianças de 2 anos (28 [15,1%]) e bebês com menos de 1 ano (11 [5,9%]). Um pequeno segundo pico foi observado em adolescentes de 15 a 16 anos (11 [5,9%]). O aumento de chamadas durante o período do estudo foi motivado pelas exposições em crianças pequenas.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Considerando que a maior parte das intoxicações foram acidentais e a média de idade foi de 3 anos, provavelmente os dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina representam um risco para a população infantil.

Alisha Kamboj *et al.*, 2016⁵⁷

Malefício – Provavelmente sim

O único óbito registrado foi no grupo que sofreu intoxicação por e-líquido do cigarro eletrônico. Efeitos severos também ocorreram com mais frequência (o dobro) em crianças expostas aos produtos do cigarro eletrônico do que ao fumígeno tradicional. A exposição infantil aos produtos de cigarros eletrônicos aumentou ~1500% durante o período de estudo de 40 meses. As crianças expostas ao e-líquido do cigarro eletrônico tiveram chances 5,2 vezes mais altas de admissão em unidades de saúde e chances 2,6 vezes maiores de resultados médicos graves do que as crianças expostas ao cigarro combustível.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Considerando que 4.128 crianças menores de seis anos tiveram intoxicação por e-líquido do cigarro eletrônico e que os desfechos parecem mais severos quando comparados aos desfechos das intoxicações por cigarros combustíveis, provavelmente os cigarros eletrônicos representam um risco para a população infantil.

Quadro 33. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Série de casos

Ano	Autores	Tipo de estudo	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção das revisoras: dano	Qualidade da evidência
2019	Alex Choi et al	Série de casos	Cigarro eletrônico	Não reportado	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Alta
2016	Alisha Kamboj et al	Análise retrospectiva de série de casos	Cigarro eletrônico	Provavelmente não	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Alta

Estudos avaliados como qualitativos – Quadro 37

Jennifer Margham *et al.*, 2016⁴⁶

Benefício – Provavelmente sim

As descobertas foram um exemplo do que pode ser alcançado no *design* de um produto de cigarro eletrônico, se um trabalho extensivo de assistência técnica for realizado para identificar e usar parâmetros e ingredientes do dispositivo que ofereçam o menor potencial possível de geração de tóxicos. Em um nível mais amplo, essas medidas fornecem suporte adicional às visões de que os cigarros eletrônicos podem representar uma alternativa menos prejudicial ao fumo do que o cigarro comum.

Malefício – Provavelmente sim

A presença de substâncias tóxicas nos aerossóis de cigarros eletrônicos signifique que é improvável que seu uso seja isento de riscos.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

A partir de estudo laboratorial, os autores concluíram que os componentes liberados pelo cigarro eletrônico são potencialmente menos danosos do que os emitidos pelo cigarro comum, contudo, ainda assim são capazes de causar danos à saúde.

Lukasz Czekala *et al.*, 2019⁴⁵

Benefício – Provavelmente sim

Ao contrário dos efeitos da exposição à fumaça de cigarro convencional, as exposições aos cigarros eletrônicos, com ou sem aroma de mirtilo, não tiveram

efeito discernível na resposta do tecido em comparação com a exposição ao ar de controle, em qualquer um dos pontos finais avaliados. As descobertas sugerem, ainda, que a exposição ao aerossol de cigarros eletrônicos, contendo nicotina, é menos prejudicial à saúde geral dos tecidos do que a fumaça de cigarro convencional.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Estudo laboratorial em organóide, que demonstrou que, em comparação com os fumígenos combustíveis, os cigarros eletrônicos podem ser menos maléficos. Embora apresentem uma proporção reduzida dos marcadores medidos, ainda são encontradas alterações que têm o potencial de causar algum dano ao organismo. Por se tratar de estudo em laboratório, não é possível extrapolar seus resultados para a população humana.

Poonam Rao *et al.*, 2019⁷¹

Malefício – Sim

A extensão do comprometimento da função endotelial dos camundongos expostos ao aerossol do JUUL, de cigarro eletrônico de geração anterior e de fumígeno convencional variou de 34% a 58%, embora as diferenças entre os grupos tenham sido insignificantes estatisticamente. Os níveis de nicotina sérica foram maiores no grupo do JUUL. Quanto aos resultados para os outros grupos (cigarro convencional e cigarro eletrônico), os níveis de nicotina foram mais baixos e comparáveis entre si.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

O estudo em modelo animal mostrou semelhança entre as lesões endoteliais causadas pelo JUUL, por cigarro eletrônico de geração anterior (não informada a marca) e por fumígeno convencional. Por se trata de experimento em modelo animal, não é possível extrapolar seus resultados para a população humana.

Robert K. Jackler *et al.*, 2019⁴¹

Malefício – Sim

O apelo do JUUL aos adolescentes inclui sua furtividade (que pais e professores podem não reconhecê-lo pelo que é), seus sabores atraentes para a juventude (por exemplo, manga, crème brélée, hortelã e medley de frutas) e seu posicionamento como a mais recente tecnologia.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

Os autores apresentaram a publicidade do JUUL nos últimos três anos, onde nota-se, claramente, que esse dispositivo possui como público principal a juventude, e não pessoas que tentam cessar o tabagismo.

Greta Hsu *et al.*, 2018⁵⁸

Benefício / malefício – Não informado

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os autores apresentaram uma análise das vendas dos cigarros eletrônicos de diversas marcas, mostrando que esses dispositivos se apresentam como uma nova maneira de ofertar nicotina, e não necessariamente, uma maneira mais salubre.

Pablo Olmedo *et al.*, 2018²

Malefício – Sim

A descoberta de chumbo em amostras de aerossóis de cigarros eletrônicos, um metal não listado entre os componentes das serpentinas de aquecimento, mas que pode estar presente nas ligas metálicas, é uma grande preocupação, tanto diretamente para o consumidor, quanto para aqueles que são involuntariamente expostos ao cigarro eletrônico aerossol, especialmente crianças.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Sim

Os autores apresentaram que há exposição a metais pesados de potencial tóxico, inclusive para os que não são os consumidores diretos, mas que são expostos ao vapor gerado pelos cigarros eletrônicos.

Simon Poynton *et al.*, 2017⁴²

Benefício – Provavelmente sim

As análises direcionadas do produto específico indicaram que nenhum tóxico volátil específico do tabaco, como nitrosaminas voláteis, foi transferido para a corrente de aerossol embora este cigarro eletrônico contenha nicotina, diferentemente do processo na fumaça do cigarro.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente não

Os autores compararam um novo modelo de cigarro eletrônico com dois controles, também dispositivos eletrônicos para fumar. A maioria dos analitos no aerossol do produto híbrido de tabaco estava abaixo do limite de detecção. Embora acreditem e discutam sua comparação com os fumígenos combustíveis, trata-se de comparação indireta e teórica, por isso não é possível concluir benefício, quando comparado ao cigarro tradicional.

Ryan David Kennedy *et al.*, 2016⁴³

Malefício – Provavelmente sim

Em quatro países, a nicotina dos dispositivos eletrônicos é classificada como “veneno” controlado ou substâncias perigosas (Austrália, Brunei Darussalam, República Tcheca e Malásia). O Brunei Darussalam classifica o líquido de nicotina como veneno, se a concentração de nicotina estiver acima de 7,5%.

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Trata-se de estudo de regulação. Neste sentido, destaca-se que quatro países (Austrália, Brunei Darussalam, República Tcheca e Malásia) consideram as concentrações de nicotina encontradas em alguns e-líquidos como "veneno".

Shu-Hong Zhu *et al.*, 2014⁴⁴

Benefício / Malefício – Não informado

Percepção das revisoras quanto ao dano – Provavelmente sim

Os resultados mostraram que a maior parte das marcas de cigarros eletrônicos disponíveis no mercado americano em 2018 funcionaram como um novo dispositivo de entrega de nicotina, e não como uma ferramenta para a cessação do tabagismo. É preciso atentar-se aos efeitos de saúde individuais e coletivos do uso recreativo desses dispositivos.

Quadro 34. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores e percepção das revisoras: Estudos avaliados como qualitativos

Ano	Autores	Tipo de estudo	DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Percepção das revisoras: dano	Qualidade da evidência
2016	Jennifer Margham <i>et al.</i>	Estudo laboratorial	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Moderada
2019	Lukasz Czekala <i>et al.</i>	Estudo laboratorial	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente não	Provavelmente sim	Baixa
2019	Poonam Rao <i>et al.</i>	Estudo experimental em animal de laboratório	Cigarro eletrônico	não	sim	Provavelmente sim	Alta
2019	Robert K. Jackler <i>et al.</i>	Análise publicitária	Cigarro eletrônico	não	sim	sim	Alta
2018	Greta Hsu <i>et al.</i>	Análise publicitária	Cigarro eletrônico	não informado	não informado	Provavelmente sim	Moderada
2018	Pablo Olmedo <i>et al.</i>	Estudo laboratorial	Cigarro eletrônico	Provavelmente não	sim	sim	Alta
2017	Simon Poynton <i>et al.</i>	Estudo laboratorial	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente não	Provavelmente não	Alta
2016	Ryan David Kennedy <i>et al.</i>	Análise de regulação	Cigarro eletrônico	não informado	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Alta
2014	Shu-Hong Zhu <i>et al.</i>	Análise publicitária	Cigarro eletrônico	não informado	não informado	Provavelmente sim	Alta

Estudos de revisão narrativa – Quadro 38

Indian Council of Medical Research, 2019⁷⁴

Malefício – Sim

Trata-se de revisão narrativa a partir de opinião de especialistas e são apresentados diversos malefícios do uso de cigarros eletrônicos para a saúde humana, contudo, suscetível às limitações do método. O estudo apontou que cigarros eletrônicos afetam adversamente quase todos os sistemas do corpo humano com impacto ao longo da vida, do útero ao túmulo. Adicionalmente, afetam adversamente o sistema cardiovascular e prejudica a função respiratória das células imunes das vias aéreas. Com base nos dados científicos e de pesquisa atualmente disponíveis, o Conselho Indiano de Pesquisa Médica recomendou a proibição total de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina ou cigarros eletrônicos na Índia, com o maior interesse de proteger a saúde pública, de acordo com o princípio de precaução de proteger a população de uma substância nociva, após considerar a seguintes fatos e circunstâncias: ENDS [dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina] ou cigarros eletrônicos contêm solução de nicotina, que é altamente viciante, e também outros ingredientes, como agentes aromatizantes e *vapourizer*, tornando esses produtos prejudiciais à saúde. O uso de ENDS ou cigarro eletrônico documentou efeitos adversos em seres humanos, incluindo danos ao DNA; carcinogênese; toxicidade celular, molecular e imunológica; distúrbios respiratórios, cardiovasculares e neurológicos e impacto adverso no desenvolvimento fetal e gravidez. Os potenciais riscos de saúde a curto e longo prazo para os usuários ainda precisam ser totalmente determinados, pois os produtos são relativamente novos e comercializados de diversas formas. Considerando que não está firmemente estabelecido o grau em que os ENDS ou os cigarros eletrônicos se beneficiam como auxiliares de cessação do tabaco, as evidências sugerem que existe um risco de dupla utilização, em certa medida, e de iniciar o vício em tabaco em não fumantes. Portanto, no geral, esses produtos teriam um impacto negativo líquido na saúde pública. A comercialização dos ENDS

pode abrir a porta para uma nova forma de dependência do tabaco, que é uma ameaça potencial às leis de controle do tabaco do país e aos programas de controle do tabaco em andamento. A tendência documentada de um rápido aumento no uso de ENDS ou cigarros eletrônicos por jovens, nos países onde foi introduzido, pode significar uma grande ameaça potencial à saúde pública, caso os produtos sejam comercializados na Índia.

Ileri Thirión-Romero *et al.*, 2019⁷⁵

Malefício – Sim

Destaca-se que embora os autores apresentem uma série de malefícios causados pelos cigarros eletrônicos, trata-se de revisão narrativa, e, portanto, suscetível às limitações do método. Seguem observações feitas pelos autores: “Entre o conteúdo do aerossol, agentes cancerígenos potentes como N-Nitrosornicotina (NNN) e 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) foram identificados nos vapores gerados a partir de uma marca diferente de cigarros eletrônicos. O formaldeído, o acetaldeído e a acroleína são irritantes e tóxicos bem conhecidos e foram encontrados excedendo o nível recomendado pelo Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional para exposição a curto prazo. Também existe uma preocupação crescente com a presença de metais pesados em e-líquidos como possíveis agentes cancerígenos. As exposições ao aerossol do cigarro eletrônico induzem respostas oxidativas e inflamatórias mensuráveis nas células e tecidos pulmonares e nas células epiteliais brônquicas, causam toxicidade aguda e reduzem a resposta antiviral. Usuários de cigarro eletrônico mostram aumento da secreção de proteínas no escarro relacionada às funções de defesa inata dos leucócitos, inflamação brônquica e dano estrutural. A exposição ao cigarro eletrônico induz a agregação plaquetária e aumenta a expressão de CD41, CD42b e CD62p, independentemente do conteúdo de nicotina e do tempo de exposição, possivelmente devido às partículas finas. Esses fatos podem estar relacionados às doenças cardiovasculares e outras sistêmicas. Os cigarros eletrônicos têm sido

associados a danos sistêmicos e pulmonares, com evidências consistentes e plausibilidade biológica de que os constituintes do aerossol dos cigarros eletrônicos causam irritação nas vias aéreas, bronquite, tosse, fleuma, broncoconstrição, disfunção plaquetária e alterações carcinogênicas, entre outras.”

James Murphy *et al.*, 2017⁶⁷

Benefício – Provavelmente sim

Trata-se de uma proposta de modelo avaliativo, onde os autores trazem como exemplo o *Vype ePen* (cigarro eletrônico modular fechado), em comparação com o cigarro convencional. Não são demonstradas medidas estatísticas de risco individual, no entanto, os autores concluem que “o ePen tem o potencial de ser um produto de risco reduzido em comparação com os cigarros”.

Lucinda J. England *et al.*, 2015⁴⁷

Malefício - Sim

Alguns cartuchos de cigarro eletrônico contêm nicotina suficiente para serem fatais se ingeridos por uma criança. As ligações para centros de controle de intoxicação por exposições a cigarros eletrônicos estão aumentando drasticamente e agora representam mais de 40% de todas as chamadas relacionadas ao tabaco. As chamadas por exposição a cigarros eletrônicos tem maior probabilidade de reportar um efeito adverso à saúde do que as chamadas de exposição ao cigarro convencional, incluindo vômitos, náusea e irritação nos olhos. O produto pode causar iniciação ao tabagismo em adolescentes e jovens, bem como prejuízos cognitivos e comportamentais duradouros, efeitos na memória e capacidade psicológica/cognitiva de permanecer atento no trabalho e na ativação reduzida do córtex pré-frontal.

Destaca-se que se trata de revisão narrativa e, embora sejam apresentados diversos malefícios do uso de cigarros eletrônicos para a saúde humana, está suscetível às limitações do método.

Quadro 35. Evidências da Audiência 2, dados de benefícios e malefícios segundo autores: Estudos de revisão narrativa e opinião de especialistas

Ano	Autores	Tipo de DEF	Benefício segundo autor	Malefício segundo autor	Qualidade da evidência
2019	Indian Council of Medical Research	Cigarro eletrônico	Não	sim	Alta
2019	Ileri Thiri6n-Romero <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente n6o	sim	Alta
2017	James Murphy <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	Provavelmente sim	Provavelmente n6o	Baixa
2015	Lucinda J. England <i>et al.</i>	Cigarro eletrônico	N6o	sim	Moderada

Conclus6o

Quanto 6a percep66o das revisoras, nenhum dos estudos demonstrou que os cigarros eletr6nicos n6o resultam em danos 6a sa6de humana individual ou coletiva. Apenas seis estudos apresentados trazem evid6ncias que provavelmente os cigarros eletr6nicos ocasionam danos (provavelmente n6o), enquanto 18 estudos evidenciam que os cigarros eletr6nicos provavelmente trazem danos 6a sa6de humana (provavelmente sim). Onze estudos trouxeram evid6ncias contundentes de que o cigarro eletr6nico provoca dano 6a sa6de humana.

7. CONCLUSÃO

7.1. Audiência 1

Considerando a totalidade das evidências recebidas na Audiência 1, e a análise da qualidade metodológica, realizada com o apoio das ferramentas de *checklist* utilizadas, um artigo ensaio clínico randomizado foi avaliado como de baixa qualidade¹⁵ metodológica, considerando o pressuposto de que os cigarros eletrônicos introduzem uma resposta fisiológica após a inalação e um aumento na resistência (dificulta) do fluxo pulmonar¹⁵.

Dos 18 artigos de qualidade moderada três abordaram tabaco aquecido: dois ECR onde o primeiro cita que mudar para o uso de tabaco aquecido por 5 dias resultou em reduções de exposição do sujeito à *harmful and potentially harmful* constituents (HPHCs), por outro lado houve um aumento no consumo diário de cápsulas de NTV que passou de 3,3 cápsulas (intervalo: 1,0–7,0 cápsulas), no dia 1, para 6,1 cápsulas (intervalo: 1,5–10,0 cápsulas) no dia 5. A média de volume de tragadas aumentou de 52.0 ± 17.1 ml na linha de base (baseline) para 89.2 ± 43.9 ml no 5º dia¹⁴; o segundo ensaio clínico encontrou 19 efeitos adversos em ambos os grupos de tabaco aquecido e cigarro combustível. Para o *Nicotine equivalents* (Neq), não houve diferença entre os grupos (9.2 mg/g creat THS, 10.1 mg/g creat cigarro combustível e 10.3 uso dual ou duplo)¹³.. Outro estudo qualitativo mostrou que o tabaco aquecido reduz a liberação de citocinas em comparação com cigarros combustíveis e que as emissões do tabaco aquecido danificaram as células epiteliais brônquicas, sendo seu efeito citotóxico maior em comparação aos cigarros eletrônicos, mas menor em comparação aos cigarros combustíveis⁷.

Para o cigarro eletrônico, 14 artigos possuíam qualidade moderada sendo: três ensaios clínicos, sete coortes, dois estudos qualitativos e duas revisões (1 sistemática e outra narrativa). O primeiro ensaio clínico cita que o cigarro eletrônico auxilia na cessação do tabagismo quando comparado com a terapia de reposição de nicotina [abstinência na 52ª semana no grupo do cigarro eletrônico foi de 18% (79/438) e no grupo reposição de nicotina (nicotine replacement) 9,9% (44/446)

com risco relativo ajustado (RRa = 1,75 95% IC 1,24 – 2,46)] e cita efeitos adversos graves em ambos os grupos, dentre eles, o óbito¹⁰. O segundo estudo avaliou riscos à saúde do uso de cigarros eletrônicos para terceiros expostos (quantidade exalada por tragada o propylene glycol, nicotine, TSNA, cobre foram 127µg, 2,14 µg, 77pg e 2,93ng respectivamente) e conclui que em diferentes contextos ocorrem efeitos adversos no ambiente e também sistêmicos¹⁷. O terceiro estudo mostrou que os aromas dos *e-liquids* têm efeitos prejudiciais sobre a viabilidade e função das células endoteliais, aumento da atividade e geração de *Reactive Oxygen Species (ROS)*, aumento das concentrações plasmáticas de nicotina e cotinina (no grupo cigarro eletrônico os níveis de nicotina e cotinina no plasma na linha de base eram de 1,0ng/ml±0,6 e de 127,5ng/ml±16,7 respectivamente e imediatamente após fumar o cigarro eletrônico mudou para 12.3ng/ml ±3.3 (p<0,001) de nicotina e 116.8ng/ml ±16.0 de cotinina) dados comparáveis aos níveis alcançados pelos cigarros convencionais²⁷. Foram apresentadas sete coortes com qualidade moderada para os cigarros eletrônicos, duas tratam do assunto nicotina: um estudo cita que mesmo diminuindo a concentração de nicotina, o nível de cotinina na saliva permanece constante primeira amostragem (2013) média 281ng/ml cotinina na saliva e na e segunda amostragem (2014) média 310ng/ml used]⁶; outro estudo cita que o cigarro eletrônico auxilia a cessação do tabagismo (27% de redução no consumo de cigarro combustível foi observada em 27,5% dos participantes, com uma redução de 24 para 4 cig / dia, no total, a redução combinada e a abstinência do tabagismo foram demonstradas em 40% dos participantes) e diminui os níveis de nicotina¹⁸. Outros três estudos ratificam que o uso do cigarro eletrônico por jovens e adolescentes conduz à posterior migração para o cigarro combustível (entre os jovens de baixo risco (OR, 8,57;IC95%, 3,87-18,97) e/ou maconha (1 em cada 4 adolescentes que já usavam cigarros consumiram maconha)^{21,24,31}. Finalmente, dois estudos sugerem dos cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis (uso dual) como provável fator de risco para infarto agudo do miocárdio (OR 6,64, em comparação com um fumante de cigarros combustíveis que nunca usou cigarro eletrônico), riscos de curto prazo (tosse, falta de ar e tontura) e de longo prazo [doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e vício em nicotina] ^{12,20}. Evidências

de dois estudos qualitativos apresentaram qualidade moderada, um deles descreve que a prevalência do uso de cigarros eletrônicos é de 20,3% em adultos em 27 países membros da União Europeia (UE)³⁰ e o outro estudo ratifica a presença de metais pesados nos cigarros eletrônicos². O último estudo de qualidade moderada foi uma revisão narrativa que discorre sobre toxicidade, cessação do tabagismo, publicidade agressiva, entre outros e conclui que os cigarros eletrônicos não são meramente "vapor de água inofensivo", como costuma ser reivindicado²³.

Para os estudos de alta qualidade, no total 12 foram avaliados: três sobre tabaco aquecido, oito sobre cigarro eletrônico e um sobre cigarro convencional (não fala de DEF). Em relação ao tabaco aquecido os dois estudos qualitativos de alta qualidade foram analisados; um estudo conclui que alegações de exposição reduzida provavelmente serão percebidas como reivindicações de risco reduzido e, portanto, enganarão o público⁸. Outro estudo, na mesma linha, conclui que nos testes dos modelos Accord e IQOS da Philip Morris não houve uma redução na exposição à substâncias tóxicas, sendo questionável a alegação de exposição reduzida³. O último estudo de alta qualidade conclui que a produção de TSNA foi maior no tabaco aquecido do que nos cigarros eletrônicos, mas menor que nos cigarros combustíveis⁹. Foram consideradas de alta qualidade duas revisões sistemáticas, a primeira cita que o cigarro eletrônico é um forte fator de risco para iniciação do tabagismo entre adolescentes e adultos jovens (probabilidade de iniciação ao tabagismo para quem usa cigarro eletrônico é de 23,2%, e para quem não o utiliza é de 7,2%, com uma razão de chances *Odds Ratio*- OR 3,50 (IC 95%, 2,38-5,16) e considerando o uso nos últimos 30 dias, a probabilidade de iniciação do tabagismo para os usuários de cigarro eletrônico foi de 21,5% e para os não usuários desses produtos de 4,6%, com uma razão de chances ajustada combinada para o consumo de cigarros nos últimos 30 dias no seguimento de 4,28 (IC 95%, 2,52-7,27)¹⁹. A outra revisão conclui que os cigarros eletrônicos parecem ajudar os fumantes a parar de fumar ou reduzir o consumo de cigarros convencionais quando comparados com placebo (RR 2.29, 95% IC 1.05 - 4.96) e adesivos de nicotina¹⁶. Para ensaios clínicos, constam dois estudos de alta

qualidade: o primeiro conclui que há um aumento agudo da rigidez arterial, após a exposição ao cigarro eletrônico com nicotina e obstrução das vias aéreas²⁹. O segundo ensaio clínico conclui que os níveis séricos de cotinina dos usuários de cigarros eletrônicos eram semelhantes aos gerados pelos cigarros combustíveis de tabaco para fumantes passivos e ativos¹¹. Em relação aos estudos transversais de alta qualidade, o primeiro cita a alta prevalência de usuários de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias nos EUA (28,1%) em 2018, 10,3% no Canadá e 3,3% na Inglaterra³⁵, sendo considerada alta em relação ao ano anterior; o segundo estudo transversal conclui que entre 2013 e 2014, 62,1% de jovens experimentaram cigarros eletrônicos na Polônia³³; o terceiro estudo, conduzido no Havaí, destaca que 29% dos adolescentes já usaram cigarros eletrônicos. O último estudo de alta qualidade é uma investigação qualitativa que trata do tamanho das partículas no cigarro eletrônico e conclui que quanto maior a proporção de glicerol, maior o tamanho das partículas⁴.

Destaca-se que um estudo de revisão narrativa foi apresentado e trata de cigarros convencionais (não fala de DEF), que não está no escopo deste estudo³⁶.

7.2. Audiência 2

Considerando a totalidade das evidências recebidas na Audiência 2, e a análise da qualidade metodológica, realizada com o apoio das ferramentas de *checklist* utilizadas, quatro artigos científicos foram avaliados como de baixa qualidade metodológica: um ensaio clínico³⁸, que apontou que os cigarros eletrônicos podem apoiar a cessação do tabagismo; uma avaliação econômica⁵² que, a partir do pressuposto que os cigarros eletrônicos seriam menos danosos que os fumígenos combustíveis, concluem que eles podem possuir um impacto positivo na saúde pública, aumentando a expectativa de vida em 0,5 ano; um estudo laboratorial⁴⁵, que aponta em um organóide que os cigarros eletrônicos causam um menor dano tecidual do que os fumígenos combustíveis; e uma revisão narrativa, que propõe

um modelo avaliativo para verificar o perfil de risco de novos produtos de tabaco, em especial dos cigarros eletrônicos.

Quanto às evidências consideradas de qualidade metodológica moderada, foram apresentados 18 estudos: uma revisão sistemática⁴⁸, que apresenta 26 relatos de casos que descrevem um total de 31 pacientes que sofreram intoxicação por e-líquido (seis exposições acidentais, em menores de seis anos), destes, 11 foram à óbito; um ensaio clínico³⁷, que analisa o efeito dos cigarros eletrônicos com e sem nicotina, e demonstra, entre outros efeitos, que os cigarros eletrônicos com nicotina provocam um aumento na capacidade psicológica/cognitiva de permanecer atento, medida pela sensibilidade da "tarefa de processamento rápido de informações visuais" (média de 1,62 e desvio padrão de 0,20, em comparação com média de 1,55 e desvio padrão de 0,20 para o grupo placebo), com interação causada por sexo (maior efeito entre pessoas do sexo feminino); um ensaio clínico³⁹, que apresenta dois estudos com diferentes grupos, totalizando 42 participantes, e demonstra heterogeneidade das entregas de nicotina do cigarro eletrônico entre diferentes coortes de usuários; um ensaio clínico de curta duração (cinco dias) e muito controlado (inclusive limitando o uso do fumígeno convencional), concluiu que o uso de cigarros eletrônicos, mesmo que de forma dual, reduz a proporção de biomarcadores maléficos, ou potencialmente maléficos, como o 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) (19% de redução) e N-Nitrosornicotina (NNN) (22% de redução); uma coorte⁴⁹, que coletou dados com um ano de intervalo, apresentou que um em cada quatro usuários exclusivos de cigarro eletrônico no momento de pesquisa 1 relatou o consumo atual de cigarro convencional no momento de pesquisa 2 (28% dos quais eram ex-usuários de cigarro e 24% nunca foram usuários estabelecidos de cigarro convencional); uma coorte⁷², que acompanhou os casos por dois anos, reportou que os participantes que experimentaram cigarros eletrônicos na linha de base tiveram maior probabilidade de relatar o uso de cigarros eletrônicos nos seis meses anteriores (20,45 vs. 3,25%, respectivamente; Razão de chances ajustada de 7,22, IC 95% 2,26-22,51) e no mês anterior (9,09 vs. 1,13%, respectivamente; Razão de chances

ajustada de 15,94, IC 95% 2,93-86,80) ao seguimento; uma coorte⁵⁴, que acompanhou os participantes por dois anos, reportou que o uso de cigarros eletrônicos entre os tabagistas que desejavam parar de fumar aumentou a probabilidade de abstinência persistente de cigarro (Diferença de Risco de 6%); duas coortes que estudaram o uso de cigarro eletrônico entre adolescentes franceses, com seis meses⁵¹ e doze meses⁵⁰ de acompanhamento, reportaram um aumento da chance de iniciação ao tabagismo (Razão de Chances de 2,17, IC95%, 1,95 - 2,42)⁵⁰ e maior chance de uso de outros fumígenos combustíveis, como charutos (Razão de chances de 4,85 [IC95%, 3,38-6,96]) e “cachimbo de água” (Razão de chances de 3,25 [IC95%, 2,29-4,62]⁵¹, comparando os adolescentes que usavam cigarros eletrônicos na linha de base, com os que não usavam; um estudo transversal⁵⁹, que investigou o hábito de usar cigarros eletrônicos de maneira furtiva em lugares onde seu uso é proibido, identificou que dois terços (64,3%, n = 297/462) dos usuários de cigarros eletrônicos reportaram essa prática; um estudo transversal⁷³, que estimou os coeficientes de prevalência de cigarros eletrônicos e narguilés em 0,43% (IC95%: 0,26–0,59) e 1,65% (IC95%: 1,29–2,01) na população brasileira; um estudo transversal⁶⁸, que apontou que os usuários de cigarros eletrônicos tiveram chances significativamente maiores (Razão de chances de 1,95, IC 95%: 1,69-2,24) de relatar abstinência (de cigarros combustíveis), assim como os usuários de vareniclina (Razão de chances de 1,82, IC 95%: 1,51-2,21), do que aqueles que não relataram o uso desses auxílios à cessação; um estudo transversal⁶⁶, que analisou a associação entre o relato de quaisquer sintomas respiratórios com relação aos hábitos de fumar (fumígenos convencionais) e ao uso de cigarro eletrônico, sendo as pessoas que não são fumantes e não usam cigarro eletrônico o referencial. O estudo mostrou que dentre os não fumantes, que utilizam cigarro eletrônico, houve uma maior chance de relato dos sintomas [razão de Chances de 1,62 (IC95% 1,06 - 2,47)], mas que perdeu a significância ao ser ajustada por sexo, faixa etária e nível educacional [Razão de Chances ajustada de 1,46 (0,93 - 2,29)]; ex-tabagistas que não usaram cigarro eletrônico [Razão de Chances ajustada de 1,27 (1,19 - 1,36)]; e tabagistas (atualmente fazem uso de cigarros convencionais) tiveram maior chance, tanto quando não usavam cigarros

eletrônicos [Razão de Chances ajustada de 2,55 (2,36 - 2,77)], quanto no grupo que faz uso de cigarros eletrônicos [Razão de Chances ajustada de RCa 4,03 (3,23 - 5,02)]; um estudo transversal⁶² que apontou que a proibição de uso de cigarros eletrônicos em locais onde é proibido fumar e a proibição à venda de cigarros eletrônicos a menores de 18 anos são apreciadas favoravelmente por 66,9% e 77,5% da população, respectivamente; um estudo transversal⁷⁰ onde os autores apontam que pessoas que nunca fumaram (6% da população) podem ser menos dependentes do uso de cigarro eletrônico, pois apenas 16% destes usaram seu primeiro cigarro eletrônico dentro de 30 minutos após o despertar, em comparação com mais de 60% dos fumantes anteriores e atuais; um estudo laboratorial (avaliado como estudo qualitativo)⁴⁶ que demonstrou, entre outros achados, que as emissões de carbonila e de diacetil medidas no cigarro eletrônico foram 98,6 e 99,9% mais baixas, respectivamente, em comparação às do cigarro combustível; uma análise publicitária (avaliada como estudo qualitativo)⁵⁸ que apresenta a evolução dos sites de venda de cigarros eletrônicos entre 2013 e 2017, e encontra 433 *websites*; e uma revisão narrativa⁴⁷ que busca sintetizar a literatura relevante sobre as propriedades biológicas da nicotina e seus efeitos durante o desenvolvimento de fetos e neonatos e apresentar possíveis medidas a serem consideradas para proteger a saúde dessas populações.

Quanto às evidências consideradas de qualidade metodológica alta, foram apresentados 18 estudos: uma coorte⁵⁵ em que os adolescentes e jovens que fumavam cigarros eletrônicos na linha de base tinham estimativas pontuais maiores de progressão para o tabagismo (razão de chances ajustada de 11,9; IC95%, 2,1-68,7 na análise bivariada, e de 8,3; IC 95%, 1,2-58,6 na análise multivariada); uma avaliação econômica⁵³, a partir de simulação estocástica de Monte Carlo assumindo uma redução relativa de 95% dos danos no uso de cigarros eletrônicos, em comparação com o uso de cigarros, entre os fumantes atuais que usavam cigarros eletrônicos como ferramenta de cessação, estimou que o uso de cigarros eletrônicos em 2014 representa um dano à população de cerca de 1,6 milhão de anos de vida perdidos ao longo da vida, de todos os adolescentes e jovens adultos

fumantes de cigarro e fumantes de cigarro atuais adultos na população de 2014 nos EUA; um estudo transversal⁸⁸ que apresenta que, associadas, há uma maior chance de ter usado ou fazer uso atualmente de cigarros eletrônicos, pessoas com idade entre 25 e 39 anos [Razão de Chances de 3,5 (IC95% 2,68 – 4,59); e 2,5 (1,57 – 4,0) $p < 0,001$], do sexo masculino [1.22 (1.02–1.45) $p = 0.03$; 1.46 (1.06–2.01) $p = 0.020$] que tenham a percepção de baixo dano para cigarros eletrônicos [2.81 (2.34–3.37); 6.28 (4.35–9.07) $p < 0.001$] e que sejam tabagistas (fumígeno convencional) atualmente [33.38 (25.20–44.21); 30.82 (10.21–93.01) $p < 0.001$]; e ex-tabagistas [9.05 (6.81–12.04); 69.33 (23.12–207.90) $p < 0.001$]; um estudo transversal⁶¹ que apontou que 1,1% dos adultos italianos (IC95%: 1,0% a 1,3%) relataram uso de cigarro eletrônico, sendo que 62% destes faziam o uso dual (cigarro combustível e cigarro eletrônico); um estudo transversal⁶⁹ que comparou a exposição à nicotina, agentes cancerígenos e tóxicos relacionados ao tabaco, entre fumantes apenas de cigarro e, fumantes e ex-fumantes com uso prolongado de cigarro eletrônico ou com terapia de reposição de nicotina, não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos níveis dos alcalóides nicotina e cotinina. Entretanto, nos níveis de nitrosamina específica do tabaco (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol), os ex-tabagistas apresentaram proporções (%) mais baixas da concentração, em comparação com as pessoas que fazem uso exclusivo do cigarro combustível, sendo que o grupo que faz uso exclusivo de cigarro eletrônico teve a proporção mais baixa (2,5% (IC95% 1,5 - 4,2%), seguido pelo grupo que faz terapia de reposição de nicotina = 11,6 (6,3 - 21,3), as pessoas que fazem uso dual não diferiram estatisticamente; um estudo transversal⁶¹ que apresenta que os usuários de cigarro eletrônico tiveram maior frequência de tentar cessar o tabagismo (61,5%) do que os não usuários (40,1%) (IC 95% de 23,2% a 26,9%) e maior frequência de êxito na cessação do tabagismo, 8,2% versus 4,8% (IC 95% 3,5%, 2,5% a 4,5%); um estudo transversal⁶⁴ que reporta que 20% dos adolescentes que já experimentaram cigarros eletrônicos nunca experimentaram cigarros comuns; um estudo transversal⁶⁵ que reporta que 20,0% dos usuários de cigarro eletrônico reportaram parar de fumar, versus 10,1% entre os usuários de terapia de reposição de nicotina comprada sem prescrição e

15,4% dentre os que não usaram nenhuma tecnologia de apoio; uma série de casos⁵⁶ relata que o Centro de Informações sobre Drogas e Envenenamento da Colúmbia Britânica, registrou em 6 anos, 186 casos de média e alta gravidade, de intoxicações por produtos de cigarros eletrônicos, tendo os indivíduos expostos a idade média de 3 anos (variação de 1 a 75 anos); uma série de casos⁵⁷ que apresenta uma análise retrospectiva das exposições associadas a produtos de nicotina e tabaco em crianças menores de 6 anos, no sistema de informações americano sobre envenenamento, reporta um aumento de 1.492,9% no número mensal de exposições associadas aos cigarros eletrônicos no período de estudo, que crianças expostas a dispositivos de cigarro eletrônico, e-líquido de nicotina, têm uma chance de 5,2 vezes maior de admissão em unidades de saúde e chances 2,6 vezes maiores de resultados médicos graves, do que as crianças expostas ao cigarro combustível, e registra que o único óbito foi reportado em criança exposta ao e-líquido; um estudo experimental em laboratório (avaliado como estudo qualitativo)⁷¹ mostrou semelhança entre as lesões endoteliais causadas pelo cigarro eletrônico e pelo fumígeno combustível; uma análise publicitária (avaliada como estudo qualitativo)⁴¹ de um cigarro eletrônico apresenta que este dispositivo possui como público principal a juventude; um estudo laboratorial (avaliado como estudo qualitativo)² que apresenta a descoberta de chumbo nos aerossóis de cigarros eletrônicos, embora não seja listado entre os componentes das serpentinas de aquecimento; um estudo laboratorial (avaliado como qualitativo)⁴² que aponta que 26 dos analitos de interesse foram identificados e quantificáveis no aerossol do cigarro eletrônico, em comparação com 27 no produto de vapor controle (e-pen) e 87 no cigarro combustível; uma análise de regulação (avaliada como estudo qualitativo)⁴³ demonstra que a nicotina dos cigarros eletrônicos é classificada como “veneno” controlado ou substâncias perigosas em quatro países (Austrália, Brunei Darussalam, República Tcheca e Malásia); uma análise publicitária (avaliada como estudo qualitativo)⁴⁴ que identificou 466 marcas de cigarros eletrônicos e uma média de 242 novos sabores, adicionados por mês, durante o período de pesquisa na internet (em um total encontrado pelos autores de mais de 7.700 sabores, que podem ser combinados entre si); uma revisão

narrativa⁷⁴ que recomenda a proibição total de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina ou cigarros eletrônicos na Índia, com base nas evidências existentes; e uma revisão narrativa⁷⁵ aponta que as exposições ao aerossol dos cigarros eletrônicos induzem respostas oxidativas e inflamatórias mensuráveis nas células e tecidos pulmonares e nas células epiteliais brônquicas, causam toxicidade aguda e reduzem a resposta antiviral.

Quanto às Perguntas, a Pergunta 9 não foi respondida por nenhum manuscrito apresentado na Audiência 2. As Perguntas que receberam um maior número de evidências foram a 1 (uma revisão sistemática⁴⁸, quatro ensaios-clínicos³⁷⁻⁴⁰, quatro estudos qualitativos⁴¹⁻⁴⁴, três estudos laboratoriais^{2,45,46} e uma revisão narrativa⁴⁷); 2 (uma revisão sistemática⁴⁸, duas avaliações econômicas^{52,53} e quatro ensaios-clínicos³⁷⁻⁴⁰); e 3 (uma revisão sistemática⁴⁸, três ensaios-clínicos^{37,38,40}, quatro coortes^{50,51,54,55} e duas séries de caso^{56,57}).

Quanto ao tipo de estudo, a maior parte (n=15) dos artigos científicos apresentados eram do tipo transversal^{49,54,68-70,73,105,59-66} e qualitativos (n=10)^{2,4,41-46,58,71} – ambos os tipos, limitados, pelo método, de apresentar associação causal e, portanto, responder à maior parte das Perguntas norteadoras elaboradas pela Anvisa.

8. Considerações finais e limitações do relatório

É importante compreender que, embora a pirâmide de evidências seja uma importante ferramenta para demonstrar a força dos estudos e apoiar a melhor tomada de decisão do gestor, as informações de estudos realizados em outras sociedades (fora do Brasil) pode não ser aplicável à realidade brasileira. Desta forma, as evidências aqui apresentadas devem ser analisadas de maneira integrada, sopesando as características inerentes ao contexto brasileiro, com base na realidade vivenciada internacionalmente.

Ressalta-se que a qualidade da evidência foi analisada por profissionais de saúde, a partir de ferramenta confiável e validada internacionalmente. Contudo, como qualquer tipo de *checklist* utilizado para este fim, as avaliações estão sujeitas a um certo grau de subjetividade do avaliador. Quanto às limitações da ferramenta, salienta-se que ela não provê peso aos itens avaliados.

Ressalta-se que neste relatório somente foram avaliados os artigos científicos apresentados nas Primeira e Segunda Audiências Públicas sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar, não correspondendo ao conjunto de evidências disponíveis caso fossem conduzidas buscas sistematizadas na literatura.

Finalmente, salienta-se que este segundo relatório buscou atender todas as solicitações apresentadas pela Anvisa, após a análise do primeiro relatório enviado em janeiro de 2020 conforme memória de reunião disponível no Apêndice A.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheng, T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob. Control* **23**, (2014).
2. Olmedo, P. *et al.* Metal concentrations in e-cigarette liquid and aerosol samples: The contribution of metallic coils. *Environ. Health Perspect.* **126**, (2018).
3. Elias, J., Dutra, L. M., St Helen, G. & Ling, P. M. Revolution or redux? Assessing IQOS through a precursor product. *Tob. Control* **27**, s102–s110 (2018).
4. Lechasseur, A. *et al.* Variations in coil temperature/power and e-liquid constituents change size and lung deposition of particles emitted by an electronic cigarette. *Physiol. Rep.* **7**, 1–9 (2019).
5. Laino, T. *et al.* Mechanisms of propylene glycol and triacetin pyrolysis. *J. Phys. Chem. A* **116**, 4602–4609 (2012).
6. Etter, J. F. A longitudinal study of cotinine in long-term daily users of e-cigarettes. *Drug Alcohol Depend.* **160**, 218–221 (2016).
7. Leigh, N. J., Tran, P. L., O'Connor, R. J. & Goniewicz, M. L. Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tob. Control* **27**, s26–s29 (2018).
8. Popova, L., Lempert, L. K. & Glantz, S. A. Light and mild redux: Heated tobacco products' reduced exposure claims are likely to be misunderstood as reduced risk claims. *Tob. Control* **27**, s87–s95 (2018).
9. Leigh, N. J., Palumbo, M. N., Marino, A. M., O'Connor, R. J. & Goniewicz, M. L. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tob. Control* **27**, s37–s38 (2018).
10. Hajek, P. *et al.* A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N. Engl. J. Med.* **380**, 629–637 (2019).
11. Flouris, A. D. *et al.* Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal. Toxicol.* **25**, 91–101 (2013).
12. Bhatta, D. N. & Glantz, S. A. Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction Among Adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health. *J. Am. Heart Assoc.* **8**, (2019).
13. Ludicke, F. *et al.* Effects of switching to a heat-not-burn tobacco product on biologically relevant biomarkers to assess a candidate modified risk tobacco product: A randomized trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **28**, 1934–1943 (2019).
14. Yuki, D., Takeshige, Y., Nakaya, K. & Futamura, Y. Assessment of the exposure to harmful and potentially harmful constituents in healthy Japanese smokers using a novel tobacco vapor product compared with conventional cigarettes and smoking abstinence - Pesquisa Google. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **96**, 127–134 (2018).
15. Vardavas, C. I. *et al.* Short-term pulmonary effects of using an electronic

- cigarette: Impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* **141**, 1400–1406 (2012).
16. McRobbie, H., Bullen, C. & Hajek, P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction (Protocol). *Cochrane Libr.* **12**, CD010216 (2014).
 17. Visser, W. F. *et al.* The health risks of electronic cigarette use to bystanders. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **16**, (2019).
 18. Polosa, R. *et al.* Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: A 24-month prospective observational study. *Intern. Emerg. Med.* **9**, 537–546 (2014).
 19. Soneji, S. *et al.* Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr.* 1–10 (2017) doi:10.1001/jamapediatrics.2017.1488.
 20. McKelvey, K., Baiocchi, M. & Halpern-Felsher, B. Adolescents' and Young Adults' Use and Perceptions of Pod-Based Electronic Cigarettes. *JAMA Netw. open* **1**, e183535 (2018).
 21. Berry, K. M. *et al.* Association of Electronic Cigarette Use With Subsequent Initiation of Tobacco Cigarettes in US Youths. *JAMA Netw. open* **2**, e187794 (2019).
 22. Barrington-Trimis, J. L. *et al.* E-cigarettes, cigarettes, and the prevalence of adolescent tobacco use. *Pediatrics* **138**, (2016).
 23. Grana, R., Benowitz, N. & Glantz, S. A. E-cigarettes: A scientific review. *Circulation* **129**, 1972–1986 (2014).
 24. Dai, H., Catley, D., Richter, K. P., Goggin, K. & Ellerbeck, E. F. Electronic cigarettes and future marijuana use: A longitudinal study. *Pediatrics* **141**, 2014–2015 (2018).
 25. Goniewicz, M. L., Gawron, M., Nadolska, J., Balwicki, L. & Sobczak, A. Rise in electronic cigarette use among adolescents in Poland. *J. Adolesc. Heal.* **55**, 713–715 (2014).
 26. Wills, T. A., Knight, R., Williams, R. J., Pagano, I. & Sargent, J. D. Risk factors for exclusive e-cigarette use and dual e-cigarette use and tobacco use in adolescents. *Pediatrics* **135**, e43–e51 (2015).
 27. Lee, W. H. *et al.* Modeling Cardiovascular Risks of E-Cigarettes With Human-Induced Pluripotent Stem Cell–Derived Endothelial Cells. *J. Am. Coll. Cardiol.* **73**, 2722–2737 (2019).
 28. Soneji, S. *et al.* Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* **171**, 788–797 (2017).
 29. Antoniewicz, L., Brynedal, A., Hedman, L., Lundbäck, M. & Bosson, J. A. Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovasc. Toxicol.* **19**, 441–450 (2019).
 30. Vardavas, C. I., Filippidis, F. T. & Agaku, I. T. Determinants and prevalence of e-cigarette use throughout the European union: A secondary analysis of 26 566 youth and adults from 27 countries. *Tob. Control* **24**, 442–448 (2015).
 31. Barrington-Trimis, J. L. *et al.* E-cigarette Use and Subsequent Smoking Frequency Among Adolescents. *Pediatrics* **142**, (2018).

32. Hammond, D., Reid, J. L., Cole, A. G. & Leatherdale, S. T. Electronic cigarette use and smoking initiation among youth: a longitudinal cohort study. *Can. Med. Assoc. J.* **189**, E1328–E1336 (2017).
33. Goniewicz, M. L., Gawron, M., Nadolska, J., Balwicki, L. & Sobczak, A. Rise in electronic cigarette use among adolescents in Poland. *J. Adolesc. Health* **55**, 713–715 (2014).
34. Soneji, S. *et al.* Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr.* 1–10 (2017) doi:10.1001/jamapediatrics.2017.1488.
35. Hammond, D. *et al.* Prevalence of vaping and smoking among adolescents in Canada, England, and the United States: Repeat national cross sectional surveys. *BMJ* **365**, (2019).
36. Song, M. A. *et al.* Cigarette Filter Ventilation and its Relationship to Increasing Rates of Lung Adenocarcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **109**, 1–18 (2017).
37. Palmer, A. M. & Brandon, T. H. Nicotine or expectancies? Using the balanced-placebo design to test immediate outcomes of vaping. *Addict. Behav.* **97**, 90–96 (2019).
38. Walele, T. *et al.* Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **92**, 226–238 (2018).
39. Fearon, I. M. *et al.* E-cigarette nicotine delivery: Data and learnings from pharmacokinetic studies. *Am. J. Health Behav.* **41**, 16–32 (2017).
40. O’Connell, G., Graff, D. W. & D’Ruiz, C. D. Reductions in biomarkers of exposure (BoE) to harmful or potentially harmful constituents (HPHCs) following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Toxicol. Mech. Methods* **26**, 443–454 (2016).
41. Jackler, R. K. *et al.* JUUL Advertising Over its First Three Years on the Market. 1–48 (2019).
42. Poynton, S. *et al.* A novel hybrid tobacco product that delivers a tobacco flavour note with vapour aerosol (Part 1): Product operation and preliminary aerosol chemistry assessment. *Food Chem. Toxicol.* **106**, 522–532 (2017).
43. Kennedy, R. D., Awopegba, A., De León, E. & Cohen, J. E. Global approaches to regulating electronic cigarettes. *Tob. Control* **26**, 440–445 (2017).
44. Zhu, S. H. *et al.* Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: Implications for product regulation. *Tob. Control* **23**, iii3–iii9 (2014).
45. Czekala, L. *et al.* Toxicological comparison of cigarette smoke and e-cigarette aerosol using a 3D in vitro human respiratory model. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **103**, 314–324 (2019).
46. Margham, J. *et al.* Chemical Composition of Aerosol from an E-Cigarette: A Quantitative Comparison with Cigarette Smoke. *Chem. Res. Toxicol.* **29**, 1662–1678 (2016).
47. England, L. J., Bunnell, R. E., Pechacek, T. F., Tong, V. T. & McAfee, T. A. Nicotine and the Developing Human: A Neglected Element in the Electronic Cigarette Debate. *Am. J. Prev. Med.* **49**, 286–293 (2015).

48. Maessen, G. C. *et al.* Nicotine intoxication by e-cigarette liquids: a study of case reports and pathophysiology. *Clin. Toxicol.* **58**, 1–8 (2020).
49. Coleman, B. *et al.* Transitions in electronic cigarette use among adults in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, Waves 1 and 2 (2013-2015). *Tob. Control* **28**, 50–59 (2019).
50. Leventhal, A. M. *et al.* Association of e-cigarette vaping and progression to heavier patterns of cigarette smoking. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **316**, 1918–1920 (2016).
51. Leventhal, A. M. *et al.* Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **314**, 700–707 (2015).
52. Levy, D. T. *et al.* Potential deaths averted in USA by replacing cigarettes with e-cigarettes. *Tob. Control* **27**, 18–25 (2018).
53. Soneji, S. S., Sung, H. Y., Primack, B. A., Pierce, J. P. & Sargent, J. D. Quantifying population-level health benefits and harms of e-cigarette use in the United States. *PLoS One* **13**, 1–19 (2018).
54. Benmarhnia, T. *et al.* Can E-Cigarettes and Pharmaceutical AIDS Increase Smoking Cessation and Reduce Cigarette Consumption? Findings from a Nationally Representative Cohort of American Smokers. *Am. J. Epidemiol.* **187**, 2397–2404 (2018).
55. Primack, B. A., Soneji, S., Stoolmiller, M., Fine, M. J. & Sargent, J. D. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr.* **169**, 1018–1023 (2015).
56. Choi, A., Le, M., Rahim, T., Rose, C. & Kosatsky, T. Electronic cigarette exposures reported to the British Columbia Drug and Poison Information Centre: an observational case series. *C. open* **7**, E462–E471 (2019).
57. Kamboj, A., Spiller, H. A., Casavant, M. J., Chounthirath, T. & Smith, G. A. Pediatric Exposure to E-Cigarettes, Nicotine, and Tobacco Products in the United States. *Pediatrics* **137**, e20160041 (2016).
58. Hsu, G., Sun, J. Y. & Zhu, S. H. Evolution of electronic cigarette brands from 2013-2014 to 2016-2017: Analysis of brand websites. *J. Med. Internet Res.* **20**, 1–10 (2018).
59. Yingst, J. M. *et al.* E-cigarette users commonly stealth vape in places where e-cigarette use is prohibited. *Tob. Control* **28**, 493 LP – 497 (2019).
60. Farsalinos, K. E. *et al.* Electronic cigarette use in Greece: an analysis of a representative population sample in Attica prefecture. *Harm Reduct. J.* **15**, 20 (2018).
61. Liu, X. *et al.* Electronic cigarettes in Italy: a tool for harm reduction or a gateway to smoking tobacco? *Tob. Control* **29**, 148 LP – 152 (2018).
62. Pasquereau, A. *et al.* PUBLIC HEALTH BAROMETER 2017 FRANCE ELECTRONIC CIGARETTE SMOKING , SMOKING AND OPINIONS OF 18-75 YEARS. (2018).
63. Zhu, S. H., Zhuang, Y. L., Wong, S., Cummins, S. E. & Tedeschi, G. J. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: Evidence from US current population surveys. *BMJ* **358**, 1–8 (2017).

64. Rennie, L. J., Bazillier-Bruneau, C. & Rouesse, J. Harm Reduction or Harm Introduction? Prevalence and Correlates of E-Cigarette Use Among French Adolescents. *J. Adolesc. Health* **58**, 440–445 (2016).
65. Brown, J., Beard, E., Kotz, D., Michie, S. & West, R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: A cross-sectional population study. *Addiction* **109**, 1531–1540 (2014).
66. Hedman, L. *et al.* Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms. *JAMA Netw. open* **1**, e180789 (2018).
67. Murphy, J. *et al.* Assessing modified risk tobacco and nicotine products: Description of the scientific framework and assessment of a closed modular electronic cigarette. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **90**, 342–357 (2017).
68. Jackson, S. E., Kotz, D., West, R. & Brown, J. Moderators of real-world effectiveness of smoking cessation aids: a population study. *Addiction* **114**, 1627–1638 (2019).
69. Shahab, L. *et al.* Nicotine, carcinogen, and toxin exposure in long-Term e-cigarette and nicotine replacement therapy users. *Ann. Intern. Med.* **166**, 390–400 (2017).
70. Sussan, T. E. *et al.* Electronic cigarette use behaviors and motivations among smokers and non-smokers. *BMC Public Health* **17**, 1–8 (2017).
71. Rao, P., Liu, J. & Springer, M. L. JUUL and combusted cigarettes comparably impair endothelial function. TM **6**, 30–37 (2020).
72. Lozano, P. *et al.* E-cigarette use and its association with smoking reduction and cessation intentions among Mexican smokers TT - Uso de cigarros electrónicos y su asociación con la reducción en el consumo de cigarros convencionales y la intención de dejar de fumar entre f. *Salud Publica Mex.* **61**, 276–285 (2019).
73. Bertoni, N. *et al.* Electronic cigarettes and narghile users in Brazil: Do they differ from cigarettes smokers? *Addict. Behav.* **98**, (2019).
74. Research, I. C. of M. White Paper on Electronic Nicotine Delivery System. *Indian J. Med. Res.* **149**, 574–583 (2019).
75. Thirion-Romero, I., Pérez-Padilla, R., Zabert, G. & Barrientos-Gutierrez, I. Respiratory impact of electronic cigarettes and low-risk tobacco. *Rev. Investig. Clin.* **71**, 17–27 (2019).
76. WHO. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking. 359 (2015).
77. Brasil. *Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico. Vigitel* (Ministério da Saúde, 2019).
78. IBGE. *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde escolar. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.* (2016). doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
79. (IBGE)., I. B. D. G. E. E. *Pesquisa nacional de amostragem domiciliar: segurança alimentar.* (2014).
80. Martins, S. R. *et al.* Experimentação de e conhecimento sobre narguilé entre estudantes de medicina de uma importante universidade do Brasil. *J Bras*

- Pneumol.* **40**, 102–110 (2014).
81. Gravely, S. *et al.* Awareness, trial, and current use of electronic cigarettes in 10 countries: Findings from the ITC project. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 11691–11704 (2014).
 82. Liu, X. *et al.* Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tobacco control* vol. 28 113–114 (2019).
 83. Martins, S. R. *et al.* *Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina.* (2016).
 84. World Health Organization. Heated tobacco products (HTPS) market monitoring information sheet. 2–3 (2018).
 85. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, *et al.* Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* **15**, 158–166 (2013).
 86. Pellegrino RM, Tinghino B, Mangiaracina G, *et al.* Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). *Ann Ig* **24**, 279–288 (2012).
 87. Etter J, Zather E, S. S. Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. *Addict.* **2 108**, 1671–1679 (2013).
 88. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, *et al.* Evaluation of electronic cigarette use (vaping) topography and estimation of liquid consumption: implications for research protocol standards definition and for public health authorities' regulation. *Int J Env. Res Public Heal.* **10**, 2500–2514 (2013).
 89. Trtchounian A, Williams M, T. P. Conventional and electronic cigarettes (e-cigarettes) have different smoking characteristics. *Nicotine Tob Res* **12**, 905–912 (2010).
 90. Grana, R., Benowitz, N. & Glantz, S. A. E-cigarettes: A scientific review. *Circulation* **129**, 1972–1986 (2014).
 91. Services US Department of Health and Human. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General.* (2006).
 92. Fichtenberg CM, G. S. Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ* **188** (2002).
 93. Tan CE, G. S. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis. *Circulation* **2177–2183** (2012).
 94. Westenberger BJ. *Evaluation of e-cigarettes.* *Food and Drug Administration* (2009).
 95. Soneji, S. *et al.* Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* **171**, 788–797 (2017).
 96. Wills, T. A., Knight, R., Williams, R. J., Pagano, I. & Sargent, J. D. Risk factors for exclusive e-cigarette use and dual e-cigarette use and tobacco use in adolescents. *Pediatrics* **135**, e43-51 (2015).
 97. Barrington-Trimis, J. L. *et al.* E-Cigarettes and Future Cigarette Use. *Pediatrics* **138**, e20160379–e20160379 (2016).
 98. E, R. A study of cigarette smokers' habits and attitudes in 600000 volume 2.

1960. *O. Philip Morris Rec.* (1960).
99. Harding BC, H. M. The effect of ventilation variability and style on consumers' perception of quality. *Br. Am. Tob. Rec.* (1983).
 100. GKM, R. Smokers' reactions to an ultra light brand extension for marlboro a qualitative study (three focused group interviews). *Philip Morris Rec.* (1979).
 101. Sciencelab.com, I. Material Data Safety Sheet: Propylene Glycol. *Sci. Inc Houston, T*, (2013).
 102. US Environmental Protection Agency. Acrolein. <http://www.epa.gov/%0Attnatw01/hlthef/acrolein.html>.
 103. Chen, I. L. FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob. Res.* **15**, 615–616 (2013).
 104. News, C. Electronic cigarette explodes in man's mouth, causes serious injurie. *February 16* (2012).
 105. Fearon, I. M. *et al.* A pharmacokinetic study to examine nicotine delivery from e cigarettes and a conventional cigarette in healthy subjects during a brief period of ad libitum use. *Int. J. Clin. Trials* **4**, 131 (2017).

10. APÊNDICE A

10.1. Métodos realizados para a elaboração do primeiro relatório “Relatório técnico preliminar”

Dada a complexidade e volume de atividades, aqui estão destacadas algumas ações realizadas em cada uma das etapas de trabalho:

1ª Etapa

1. Recebimento das evidências pela ANVISA;
2. Os arquivos contendo as evidências da 1ª e 2ª audiências públicas recebidos pelo Pepts/Fiocruz foram unidos em uma só planilha.

2ª Etapa

1. Elaboração de definições sobre a nomenclatura a ser usada para classificar as evidências recebidas;
2. Elaboração de planilha contendo as características das ferramentas de avaliação da qualidade de evidências;
3. Validação das categorias de evidências e da ferramenta para a análise da qualidade, com a área técnica da ANVISA.

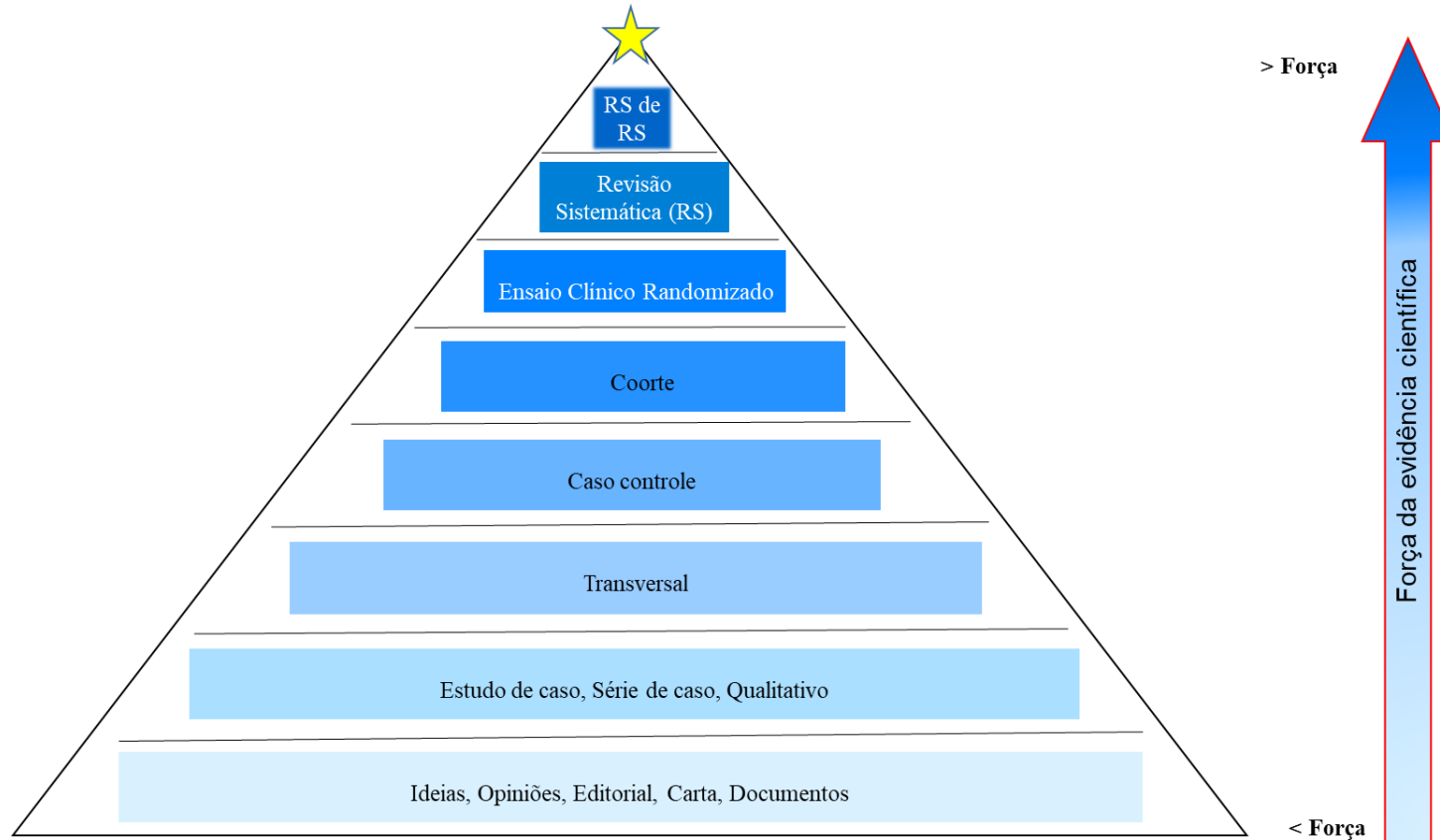
3ª Etapa

1. Classificação do tipo de evidência (Artigo Científico, Documento, Carta, Mídia, Relatório, Diretriz, Bibliografia, Apresentação, Livro, Boletim, Informe – vide glossário);
2. Classificação do método realizado em cada estudo, para permitir a análise de acordo com a força da evidência. A Figura 2 ilustra a Pirâmide de Evidências. O topo da pirâmide mostra as evidências com maior força e a base da pirâmide (idéias, opinião, editorial, informal) menor força.

4ª Etapa

1. Busca por respostas a cada uma das perguntas em todas as evidências: visualizada uma pergunta por evidência, por vez, até que as treze perguntas sejam avaliadas, inicialmente por leitura de título e resumo. Caso necessário o documento completo será consultado para identificar se existe resposta para as perguntas;
2. A extração de dados para síntese dos resultados foi realizada por meio de ficha de extração previamente elaborada, contendo as seguintes variáveis: Tipo de evidência, meio de publicação, autores, título, ano de publicação, desenho do estudo, intervenções, principais resultados, limitações, apoio financeiro e as treze perguntas norteadoras elaboradas pela ANVISA.

Figura 1. Pirâmide de evidências, por tipo de estudo.



Fonte: Adaptado - St. John and McNeal, 2017. [The Strength of Evidence Pyramid: One Approach for Characterizing the Strength of Evidence of Geoscience Education Research \(GER\) Community Claims](#). *Journal of Geoscience Education*, Vol. 65, No. 4, pp. 363-372. <https://doi.org/10.5408/17-264.1>

5ª Etapa

1. Análise crítica da qualidade metodológica de todas as evidências que responderam pelo menos uma das 13 perguntas de interesse da ANVISA, utilizando instrumento validado.
2. A análise de qualidade dos estudos a partir das ferramentas validadas pelo Joanna Briggs Institute foi conduzida por profissional de saúde devidamente treinado e habituado a realizar avaliações de tecnologia em saúde. Tal ferramenta de avaliação foi definida previamente por estar disponível para todos os tipos de desenhos metodológicos. Todas as publicações, independente da avaliação da qualidade, de acordo com os critérios metodológicos das ferramentas, foram incluídas na etapa de extração de dados.
3. A fim de permitir comparações, de acordo com os resultados nas ferramentas de avaliação, os estudos foram avaliados como de qualidade insatisfatória, qualidade regular e qualidade satisfatória. Para tanto, foram considerados os seguintes resultados:
 - Estudo com até 50% dos itens adequados = Qualidade baixa;
 - Estudos com 51 a 79% dos itens adequados = Qualidade moderada;
 - Estudo com 80% ou mais dos itens adequados = Qualidade alta.

6ª Etapa

1. Produção de relatório técnico contendo a sistematização das evidências, à luz das 13 perguntas elaboradas pela ANVISA, e a análise da qualidade metodológica das evidências.

Programas utilizados

Para apoiar a etapa de seleção dos artigos por meio de leitura de título e resumo, a análise de qualidade metodológica e a extração de dados, foram utilizados os softwares Microsoft Excel versão 2016 e Microsoft Word versão 2016.

10.2. Memória comentada da reunião de 13 de fevereiro de 2020.

Reunião entre: ANVISA e Fiocruz-DF

Pauta principal: Resultado da análise das Evidências das Audiências Públicas sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar.

Presentes: Daniella (parcialmente), Flávia Elias (participou na qualidade de convidada, por *skype*), Erica Tatiane, Erika Camargo, Luciana Gallo, Margarete Oliveira, Renata, Stefânia, Washington Siqueira (GADIP) e Amaury Amaral (assessor da presidência).

Início às 9h14m do dia 13 de fevereiro de 2020, na sala 203 da Fiocruz Brasília.

1. Apresentações individuais;
2. Érika inicia apresentação:
 - a. Foi realizada análise das evidências apresentadas e entregues à Fiocruz – e não a partir de busca da literatura;
 - b. O processo de trabalho só foi iniciado após pactuação a partir do TR;
 - c. Objetivo do trabalho foi buscar por respostas a cada uma das 13 Perguntas da ANVISA em cada uma das evidências apresentadas;
 - d. Extraímos dados a partir de quadro de extração de dados previamente elaborado;
 - e. Antes de definir o método de avaliação de qualidade, foi realizada busca sistemática por instrumentos de análise crítica e definido o uso das ferramentas do Instituto Joanna Briggs;
 - f. Repasse das 13 Perguntas de interesse da ANVISA, que conduziram a Audiência e embasaram as apresentações e o envio de evidências.
3. Érika apresenta resultados da audiência 1
 - a. Quantidade de evidências por tipo;

- b. Solicitação da ANVISA:
 - i. Separar o que é tabaco aquecido e o que é o cigarro eletrônico, pois são dispositivos eletrônicos com características diferentes e as indústrias alegam diferentes efeitos/ danos;
 - ii. Explicar no texto se a análise de risco/ redução de dano foi feita em separado, à parte das treze Perguntas;
4. Érika apresenta resultados da audiência 2
- a. Quantidade de evidências por tipo: lembrando das duplicatas entre Audiência 1 e 2 (a ANVISA extraiu duplicatas antes de enviar, mas novas análises mostraram duplicatas remanescentes);
 - b. Solicitação da ANVISA:
 - i. Inserir medidas de cada artigo (RR/ OR/ IC/ p-valor)
 - ii. Separar o que é tabaco aquecido e o que é o cigarro eletrônico, pois são dispositivos eletrônicos com características diferentes e as indústrias alegam diferentes efeitos/ danos;
 - iii. Explicar no texto se a análise de risco/ redução de dano foi feita em separado, à parte das treze Perguntas;
 - iv. Colocar na conclusão as questões do financiamento e deixar a linguagem menos técnica e mais palatável (tradução na conclusão) → sugestão da Érika: colocar as conclusões apresentadas hierarquicamente por qualidade da evidência (alta, moderada e baixa) e não pelo tipo de estudo → Anvisa concorda;
 - v. Colocar que N (%) dos estudos de alta qualidade que foram financiados nas conclusões → Erica aponta que como não foi realizada busca sistemática, então apresentar o financiamento pode não ser adequado → Anvisa concorda;
 - vi. Apresentar as respostas por evidências fortes de cada uma das treze Perguntas → sugestão da Flávia: apenas àquelas que respondem desfechos e que é importante definir as Perguntas hoje

→ Anvisa solicita apresentar na conclusão as respostas às Perguntas: todas!

- vii. Amaury pede para apresentar a conclusão dos estudos transversais e qualitativos → Apresentar, então por tipo de evidência?

- 5. Sugestão da Dani: expressar o que foi considerado dano em análise crítica das especialistas → Anvisa acha que já está posto quando colocamos os riscos, não é necessário incluir.
- 6. Sugestão da Flávia: juntar os relatórios das duas Audiências → Anvisa acha interessante, mas manter com os subtópicos: Audiência 1 e Audiência 2.
- 7. Dúvidas quanto aos questionamentos/ sugestões da ANVISA:
 - a. DEF = cigarros eletrônicos, tabaco aquecido e outros. Quais são os outros de interesse?
 - i. Vaping = e-cig = cigarro eletrônico
 - ii. Outros = ervas secas no cigarro eletrônico ou no tabaco aquecido, então manteria dentro dos dois grupos principais;
 - iii. Sugestão da Érica e da Flávia: precisa ter a classificação mínima do que será considerado cigarro eletrônico, tabaco aquecido ou outros: ANVISA enviar um glossário do que considera cada um dos DEFs → Anvisa compreende que é importante decidir a denominação e aceita enviar um glossário do tipo de DEF. Amaury aponta que tão importante quanto o tipo de DEF é o seu conteúdo e como funciona (temperatura que aquece, se o conteúdo é comercial ou adicionado pelo usuário), assim isso também deveria entrar nas definições;
 - iv. ANVISA informa que não é necessário apresentar a marca do produto;
 - v. Segunda sugestão da Érica: deixar um “campo aberto” e colocar a definição apontada pelos autores, caso as responsáveis pela

análise não saibam o significado do termo em inglês, manter a escrita original. Extrair a informação apenas daquilo que está na seção de métodos → Anvisa concorda;

- vi. Sugestão da Érica: fazer a nova classificação apenas dos artigos de nível de evidência que permite compreender temporalidade e causalidade: Caso-controle, Coortes, Ensaio Clínico e Revisões Sistemáticas → Anvisa concorda.

8. Demandas atuais da ANVISA:

- a. Relatório final da ANVISA até 20 de março:
- b. Revisão de literatura acerca do “Estado da Arte” da regularização dos DEFs no cenário global.

* Flávia Elias, Érica Tatiane, Washington e Amaury saíram da reunião às 11:50h. As deliberações finais foram realizadas com: Stefânia, Renata, Érika, Margarete e Luciana.

9. Deliberações entre FIOCRUZ e ANVISA:

- a. Inserir medidas de associação encontradas em cada artigo (RR/ OR/ IC/ p-valor);

COMENTÁRIO: Foi realizado para as Perguntas, com base nos estudos que forneceram este tipo de informação.

- b. ANVISA enviará glossário: o que deve ser compreendido como cigarro eletrônico, como tabaco aquecido e outros. Para ser incluído nos métodos;

COMENTÁRIO: O glossário foi recebido em 18 de fevereiro de 2020 e apresentado na seção 4.5 da seção “Métodos”.

- c. Apresentar nos relatórios os tipos de DEF e tudo que o estudo falar sobre: conteúdo, aquecimento, marca... replicar o trecho dos métodos apresentado pelos autores;

COMENTÁRIO: Foi realizada a extração destas informações, quando fornecidas pelos autores. Constam na tabela de extração de dados, enviada em anexo.

- d. Incluir figura de análise de especialista quanto ao risco à saúde a partir das evidências apresentadas na Audiência 2;

COMENTÁRIO: Foi realizada a análise de especialista e apresentada em forma de quadros resumos, por tipo de estudo, constando nas seções “Benefícios e malefícios” para cada audiência.

- e. Esclarecer nos métodos que, para além da busca por respostas às 13 Perguntas, a análise de risco/dano foi realizada a partir da opinião das especialistas, e apresentar que esta análise foi realizada a partir dos dados estatísticos dos estudos, e não das conclusões dos autores. Também, incluir os critérios utilizados para definir o que é o “DEF não faz bem” e “DEF não faz mal”;

COMENTÁRIO: Foi realizado, consta na seção 4.4 do “Método”.

- f. Apresentar subtópico da redução de danos, com exemplos de danos à saúde identificados;

COMENTÁRIO: Foi realizado, consta na seção “Benefícios e malefícios”.

- g. Apresentar as conclusões por nível de qualidade (JBI);

COMENTÁRIO: Foi realizado por audiência, constam na seção “Resumo executivo” e “Conclusão”.

- h. Tipos de estudos que responderem - e forem adequados para responder - pelo menos uma Pergunta serão reanalisados para apresentar o tipo de DEF;

COMENTÁRIO: Foi realizado, considerando os tipos de DEF: cigarro eletrônico e tabaco aquecido, conforme descrição enviada pela ANVISA (seção 4.5 de “Métodos”). Apresentados nas seções de Resultados, por audiência.

- i. O prazo para entrega do segundo relatório de ambas as audiências será avaliado e informado à ANVISA até o dia 19 de fevereiro, no entanto, a ANVISA compreende que a reanálise de todos os estudos apresentados não é passível até 20 de março.

COMENTÁRIO: Foi realizada uma pactuação de entrega: prazo de 06 de abril de 2020.

A Fiocruz informa à ANVISA que a meta 2 do Projeto, na qual as análises das evidências apresentadas nas Audiências estão contidas, são prioridade de execução, especialmente nesta fase final do projeto.

Reunião finalizada às 11h50m do dia 13 de fevereiro de 2020, na sala 203 da Fiocruz Brasília.

11. APÊNDICE B

Glossário

1. Apresentação - prefácio, a. de diapositivos *screen show*, *slide show* inf programa de apresentação que pode exibir uma série de gráficos e diagramas, um após o outro, como se fossem diapositivos (slides) num projetor apropriado; apresentação de slides (inf), diapositivos (apresentação);
2. Artigo - Escrito que forma um todo distinto, mas é parte integrante de uma publicação;
3. Artigo científico - Texto escrito que foi aprovado para publicação ou publicado num periódico científico;
4. Bibliografia - Ramo da bibliologia - ou ciência do livro - que consiste na pesquisa de textos impressos ou multigrafados para indicá-los, descrevê-los e classificá-los com a finalidade de estabelecer instrumentos (de busca) e organizar serviços apropriados a facilitar o trabalho intelectual;
5. Boletim - 1. Publicação, em geral periódica, para divulgação de informações gerais ou especializadas, editada por uma associação, uma entidade administrativa ou um organismo;
6. Boletim informativo - publicação periódica, editada por uma instituição para transmitir rapidamente a seus membros informações recentes sobre assuntos relativos às áreas de trabalho dessa mesma instituição. Pode ser uma circular, um comunicado, uma nota; noticiário. <=> boletim eletrônico.
7. Carta - Tipo de comunicação escrita, entre pessoas;
8. Carta circular - Documento administrativo, em forma de carta, cujo conteúdo é de interesse comum, que é reproduzida e enviada a muitas pessoas;
9. Carta ao editor - Geralmente impressa, sob a discrição do editor-chefe, numa coluna apropriada de um periódico, na qual um leitor expressa seus pontos de vista sobre um assunto previamente publicado. Muitas vezes essas cartas são editadas para ocuparem espaço menor na publicação; além disso, podem ter ou não uma breve resposta do editor-chefe;
10. Diretriz - Conjunto de instruções a serem seguidas para que sejam alcançados os objetivos de uma organização;
11. Documento - Produzido ou recebido por uma instituição pública ou privada, no exercício de suas atividades, constitua elemento de prova ou de informação" (ABNT. NBR 9578);
12. Folha volante (<=>) com informações diversas. 3. Comunicado sobre as condições de saúde de um paciente (boletim médico); sobre as condições do tempo (boletim meteorológico);
13. Livro 1. Documento, formado pela reunião de folhas ou cadernos, geralmente impressos e constituindo uma unidade bibliográfica. <=> rolo, tomo, volume. 2. "Reunião de folhas ou cadernos, soltos, cosidos ou por qualquer outra forma

presos por um dos lados, e enfeitados ou montados em capa flexível ou rígida" (aur). 2.1 Difere das publicações periódicas e outras formas de material documentário como, p.ex., filmes estampas e mapas. Na Conferência Internacional sobre Princípios de Catalogação (1961) o termo foi usado num sentido quase tão amplo como o termo 'documento'. 2.2 "Um suporte de uma certa matéria e dimensão, ou dobrada ou enrolada, sobre a qual são colocados sinais representativos de determinados dados intelectuais" (otl). 2.3 Publicação avulsa, contendo no mínimo 50 páginas impressas, grampeadas, coladas ou costuradas e revestida de capa. 3. "Obra literária, científica ou artística que compõe, em regra, um volume" (aur);

14. Mídia - Designação dos meios de comunicação social, como jornais, revistas, cinema, vídeo e rádio; meios de comunicação de massa. <=> comunicação de massa, m. tipo internet categoria genérica que engloba os conteúdos hospedados na internet;
15. Relatório - Documento que registra as atividades de uma instituição durante certo período de tempo. Documento no qual se expõe, minuciosamente, pontos tais como, entre outros, o desenvolvimento de um ato ou de uma incumbência, o desempenho de uma comissão, o andamento de uma investigação e a evolução de um empreendimento comercial, industrial e financeiro (ABNT49);

Fonte do glossário: CUNHA, Murilo Bastos da; CAVALCANTI, Cordélia Robalinho de Oliveira. Dicionário de biblioteconomia e arquivologia. Brasília: Briquet de Lemos, 2008. xvi, 451 p.

12. APÊNDICE C

O quadro de extração de dados está em material suplementar (arquivo em Excel) com as seguintes variáveis:

- a) Autor
- b) Ano;
- c) Tipo de estudo;
- d) Objetivo do estudo;
- e) Tempo de seguimento;
- f) Tipo de dispositivo (cigarro eletrônico ou tabaco aquecido) – exposição;
- g) Tipo de comparador utilizado;
- h) Marca/ nome comercial da exposição;
- i) Marca/ nome comercial do comparador;
- j) Forma de administração da exposição;
- k) Forma de administração do comparador;
- l) Número de pessoas no grupo de exposição;
- m) Número de pessoas no grupo de comparação;
- n) Extração do primeiro parágrafo da discussão (principais resultados na opinião dos autores);
- o) Extração do último parágrafo da discussão (conclusões dos autores).