

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido

OS 008/2020 GGTAB

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 03
OBJETIVO	04 a 06
MÉTODO	06 a 09
RESULTADOS	09 a 10
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	10
QUESTÃO 1	10 a 17
QUESTÃO 2	17 a 23
QUESTÃO 3	23 a 24
QUESTÃO 4	24 a 48
QUESTÃO 5	48 a 68
QUESTÃO 6	68 a 70
QUESTÃO 7	70 a 71
QUESTÃO 8	71 a 72
QUESTÃO 9	72 a 73
QUESTÃO 10	73 a 84
QUESTÃO 11	84 a 87
QUESTÃO 12	87 a 90
QUESTÃO 13	90 a 94
QUESTÃO 14	94 a 98
QUESTÃO 15	98 a 101
QUESTÃO 16	101 a 104
QUESTÃO 17	104 a 107
QUESTÃO 18	107 a 115
QUESTÃO 19	116
QUESTÃO 20	116 a 117
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	117 a 126
REFERÊNCIAS	126 a 141

INTRODUÇÃO

Dispositivos eletrônicos de fumar (DEFs) do tipo tabaco aquecido (HnB ou HNB ou HNBP) consistem em um carregador, um suporte e bastões de tabaco e plugues ou cápsulas. Um pedaço de tabaco é inserido no suporte e o tabaco é aquecido com uma lâmina de aquecimento controlada eletronicamente que é inserida no bastão de tabaco. Eles são anunciados como produtos com potencial de redução de danos porque, como afirma o produtor, sua tecnologia limita a combustão e a geração de tóxicos compostos. O principal argumento para desenvolver e comercializar HnB é a declaração de que eles são consideravelmente menos perigosos do que os cigarros tradicionais. Os dispositivos são movidos a bateria e aquecem as folhas de tabaco a aproximadamente no máximo de 350°C, produzindo um aerossol inalável¹⁻³.

Estão sendo introduzidos em mercados ao redor do mundo, e o Japão, onde os fabricantes comercializam várias marcas desde 2014, tem sido o mercado de teste nacional focal, com a intenção de desenvolver estratégias de marketing globais. Usando-se os dados de consulta de pesquisa do Google para estimar a escala e o potencial de crescimento de produtos de tabaco aquecido foi identificado que a média de pesquisas mensais por esses produtos na internet aumentou 1.426% em dois anos, existindo entre 5,9 e 7,5 milhões de pesquisas relacionadas ao tabaco aquecido no Japão a cada mês, com base nas estimativas de 2017. A mudança na média mensal de consultas no Japão em dois anos foi cerca de 400 vezes maior do que a variação na média de consultas mensais de cigarros eletrônicos nos Estados Unidos no mesmo período, aumentando em 2.956% em comparação com apenas 7%¹⁻³.

Embora sejam novos no mercado, são produtos em ascensão, e estão ganhando cada vez mais popularidade na sociedade, competindo com a popularidade do cigarro eletrônico. O seu grupo-alvo é o jovem adulto com suas perspectivas econômicas, havendo apelo ao prestígio, ao melhor desempenho ambiental do produto e de serem menos prejudiciais à saúde em comparação aos cigarros tradicionais¹⁻³.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Os estudos atuais sugerem que os produtos do tabaco HnB têm o potencial de ser um produto de risco reduzido para a saúde pública em comparação com os cigarros tradicionais, especialmente quando se considera indiretamente o potencial de efeitos nas doenças crônicas que estão tradicionalmente ligadas ao uso tradicional de cigarros. No entanto, mais estudos são necessários para determinar se esse potencial é provável de ser realizado. Além disso, uma vez que os HnBs são produtos relativamente novos (eles já estão no mercado por cinco anos), os efeitos de longo prazo ainda são desconhecidos¹⁻³.

Mas, o impacto dos produtos de HnB na saúde pública não depende apenas de serem menos prejudiciais do que os cigarros tradicionais, mas se eles encorajam um aumento ou diminuição na prevalência de fumar. Os resultados de estudos selecionados sugerem que os produtos do tabaco HnB podem criar uma nova população viciada em nicotina¹⁻³.

Os estudos clínicos com a exposição ao HNB devem ser conduzidos para esclarecer ainda mais seu impacto potencial nas vias aéreas, na remodelação, no estresse oxidativo, nas infecções e na inflamação em usuários desses dispositivos. Esses dispositivos estão disponíveis para compra em mais de 50 países, predominantemente na Europa, mas também nos EUA. Organizações que promovem a legalização e promoção de E-cigarros, e agora produtos HNB, não têm uma compreensão clara dos riscos potenciais destes dispositivos, especialmente para os jovens, mulheres grávidas e recém-nascidos. A comunidade científica, ainda não investigou exaustivamente os riscos à saúde desses produtos e muito cuidado deve ser tomado ao promovê-los como ferramentas seguras para parar de fumar. Foram décadas antes da associação causa e efeito entre câncer de pulmão e cigarros de tabaco ter sido estabelecida, os usuários de cigarro eletrônico estão se aproximando de uma década de uso, e o uso de DEFs do tipo de tabaco aquecido é ainda mais jovem, e, portanto, a patogênese do câncer e de muitas outras doenças associadas ao tabagismo pode ainda não ter ocorrido e muito menos terem sido identificadas¹⁻³.

OBJETIVO

Este produto (OS 008/2020 – GG TAB) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (20 questões problema):

1. Quantos e quais são os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) do tipo cigarro de tabaco aquecido que existem no mercado internacional? Como se caracterizam tais equipamentos e qual a constituição química dos seus refis?
2. Há requisitos de segurança, internacionalmente padronizados, para estes tipos de DEF? Quais são? Como as empresas poderiam comprová-los tecnicamente?
3. Existem relatos/registros de acidentes atribuídos aos DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido? Em caso positivo, quais tipos de relatos são encontrados? Há informações de quais os aspectos dos produtos que causaram os acidentes?
4. É possível afirmar que o uso destes produtos seja seguro do ponto de vista toxicológico? Estes produtos poderiam substituir os produtos de tabaco convencionais, sem oferecer riscos adicionais do ponto de vista toxicológico?
5. Quais são os riscos e impactos à saúde dos DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido conhecidos até o momento?
6. Há registro de comprometimento pulmonar semelhante ao verificado com a EVALI, por meio do uso dos cigarros de tabaco aquecido?
7. Há registros de riscos e impactos à saúde causados pela utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes por meio dos cigarros de tabaco aquecido?
8. O uso destes produtos pode ser fator de risco para o uso de outras drogas (efeito porta de entrada)? Na hipótese do uso deste tipo de DEF poder ter efeito porta de entrada para o uso de outras drogas, qual a droga mais utilizada?

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

9. Existem refis contendo plantas e drogas psicotrópicas e entorpecentes para uso por meio destes tipos de DEF?

10. Quais os dados de prevalência e de incidência do uso de cigarros convencionais de tabaco em países nos quais os DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido são permitidos? Como estes dados se comportaram antes e pós comercialização dos referidos dispositivos?

11. Existe associação entre a redução de prevalência de uso de cigarros convencionais e o aumento da prevalência de uso de DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido? Há dados que demonstrem uma total ou parcial substituição do produto convencional pelos cigarros de tabaco aquecido?

12. Os cigarros de tabaco aquecido têm relação com a iniciação ao tabagismo (seja pelo uso de regular dos próprios dispositivos ou dos produtos tradicionais derivados do tabaco)?

13. Existem evidências de quais são os motivos para a experimentação e iniciação do uso dos DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido, por jovens e adultos?

14. O uso duplo (uso de DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido e de produtos de tabaco tradicionais) é observado? Caso seja, qual é a frequência?

15. Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar do tipo cigarros de tabaco aquecido são efetivos para auxiliar na cessação do tabagismo? Se forem efetivos, há estudos de custo-efetividade e de efetividade comparativa com outros tratamentos consagrados para cessação?

16. As evidências demonstram alguma redução ou aumento no consumo de nicotina com a utilização destes produtos ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?

17. Estes produtos podem ser considerados menos danosos (harm reduction) do que os cigarros convencionais? Caso sim, como é mensurada na prática tal

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

redução de danos? Há menos doenças quando comparamos o uso dos cigarros de tabaco aquecido e os produtos convencionais de tabaco?

18. Qual seria o público-alvo deste tipo de 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?

19. Há risco de que ex-fumantes recaiam ao uso de nicotina, por meio do uso deste tipo de DEF?

20. Com relação às evidências científicas encontradas, estas podem ser consideradas isentas de conflitos de interesse por parte de seus pesquisadores, com relação a qualquer tipo de influência das indústrias fabricantes destes produtos?

MÉTODO

A metodologia utilizada é baseada na revisão sistemática (aberta e com critérios previamente definidos) da literatura publicada e não publicada nacional e mundial sobre o uso de dispositivos eletrônicos de fumar do tipo cigarro de tabaco aquecido (“heat-not-burn”) nas diferentes populações.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 008/2020 GG TAB) foram:

- Pacientes (adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos) em uso de dispositivos de fumar do tipo cigarro de tabaco aquecido;
- Desenhos de estudo: revisões sistemáticas e/ou narrativas; estudos observacionais (coorte e/ou transversais); estudos experimentais [ensaios clínicos (randomizados ou não)]; séries de casos; relato de casos; estudos experimentais em animais, *in vivo* ou *in vitro*; legislações, normas ou regulamentações;
- Idioma: português, espanhol, inglês, italiano;
- Sem limite de período consultado;
- Texto completo e/ou resumo com dados de interesse.

Bases de informação consultadas

Foram acessadas as seguintes bases de informação científica publicada virtual: Medline via Pubmed, Embase, Lilacs e Central Cochrane. Executou-se ainda busca manual nas referências das referências selecionadas, e busca da informação científica não publicada (cinzenta) no Google Scholar e em algumas das agências reguladoras de saúde internacionais [U.S. Food & Drug Administration (FDA)⁴, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵, World Health Organization (WHO)⁶, European Medicine Agency (EMA)⁷, Public Health Agency of Canada (Canada.ca)⁸, Australian Government Department of Health⁹, Public Health England¹⁰, National Health System (NHS)¹¹].

Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)

Medline

(Tobacco Heating System OR heat-not-burn OR HNB OR Heated tobacco OR Heating tobacco)

Embase

'heat not burn' AND [embase]/lim NOT (([embase]/lim AND [medline]/lim)

Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta

'heat not burn'

Agências Reguladoras

'heat not burn' OR heated tobacco products

Método de seleção da informação recuperada nas buscas

A informação científica recuperada por cada base consultada foi acessada em um primeiro processo de seleção pelo seu título para eliminar a evidência não relacionada com o tema alvo.

Sequencialmente os estudos selecionados nesse primeiro processo tiveram seus resumos e/ou textos completos acessados para, em atenção aos critérios de elegibilidade, serem inseridos em planilha informatizada apropriada (csv/excel), sendo diferenciados em incluídos (classificados pelo desenho do

estudo e/ou tipo do aspecto abordado) ou em excluídos (apontando-se os motivos).

Os estudos ou informação científica incluídos tiveram seus textos completos obtidos, e a seleção final da evidência para sustentar a resposta às questões abordadas neste produto obedeceu aos seguintes princípios:

- Customizar os critérios de elegibilidade, sobretudo os componentes do P.I.C.O.T. e o desenho de estudo, na dependência da categoria da pergunta a ser respondida;
- Utilizar a hierarquia da evidência segundo o desenho do estudo para sustentar primariamente a resposta, a saber, iniciando pela revisão sistemática (revisão das revisões), e se necessário utilizando os estudos primários em humanos (observacionais, experimentais, séries ou relatos de casos), ou mesmo os estudos experimentais animais, *in vivo* ou *in vitro*, e revisões narrativas;
- Utilizar a revisão ou revisões mais recentes, complementando-as (se necessário) com os estudos primários novos posteriores relevantes e não incluídos nessas revisões;
- Disponibilizar (referendar nas tabelas e referências) o acesso a todos os estudos incluídos e não necessariamente utilizados na confecção das respostas às questões problemas (por já fazerem parte das revisões utilizadas ou por trazerem informação redundante ou repetitiva);

Risco de vieses da evidência incluída

O risco de vieses na dependência do desenho incluído foi estimado utilizando os seguintes princípios:

1. Foram classificados em muito alto, alto, moderado ou baixo;
2. Quando a informação utilizada for advinda de relatos de casos, estudos experimentais animais, *in vivo* ou *in vitro* e revisões narrativas, esta será naturalmente considerada com risco de vieses muito alto;
3. Evidência decorrente de revisões sistemáticas seguirão o risco atribuível aos estudos incluídos por essas revisões, que será avaliada pelo AMSTAR¹²;

4. O risco de ensaios clínicos, de estudos coortes e de séries de casos será avaliado quando utilizados serão avaliados respectivamente pelo Robins-I e II¹³ e Joanna Briggs¹⁴, respectivamente.

Extração e expressão dos resultados dos estudos incluídos

Os resultados serão extraídos preferencialmente dos textos completos e excepcionalmente de resumos desde que os dados de interesse estejam disponíveis.

A expressão dos resultados dependerá da categoria da questão problema, podendo ser descritiva ou analítica (qualitativa ou quantitativa). Uma vez utilizando-se dados numéricos como forma de expressar os resultados, estes deverão conter o tamanho do efeito e sua variação por meio de variáveis categóricas (números absolutos, porcentagens, riscos, diferenças de risco com intervalos de confiança) ou de variáveis contínuas (médias ou diferenças de médias com desvio padrão). O nível de confiança adotado é de 95%. Não será realizada meta-análise nesta revisão sistemática.

Qualidade da evidência

Apesar de idealmente dever-se utilizar o instrumento GRADE¹⁵ para avaliação da qualidade da evidência, sabe-se que também idealmente este deve ser utilizado em revisões sistemáticas cuja expressão dos resultados é feita por meio da meta-análise. Entretanto, o instrumento GRADE será utilizado para classificar a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa, extrapolando-se a qualidade da evidência a partir da estimativa do risco de vieses.

Síntese da evidência

Após a expressão do texto referente a cada questão problema será expressa a síntese da evidência acompanhada de sua respectiva qualidade.

RESULTADOS

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **2.102**, sendo na base Medline 1.859 publicações, na Embase 202, na Lilacs 7 e na Central Cochrane 34. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **333**

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

trabalhos (263, 30, 3 e 0 trabalhos, respectivamente), que tiveram seu texto completo ou resumo acessados. Nas buscas manual, cinzenta e agências reguladoras foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 008/2020 GG TAB) 37 informações científicas e/ou regulatórias. O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão (com motivos) está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/OS 008/2020 GG TAB).

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 85 estudos¹⁶⁻¹⁰⁰ avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido.

Questão 1

Quantos e quais são os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) do tipo cigarro de tabaco aquecido que existem no mercado internacional? Como se caracterizam tais equipamentos e qual a constituição química dos seus refis?

Os dispositivos eletrônicos de fumar do tipo de cigarro de tabaco aquecido (DEF-CTA) chegaram ao mercado americano em 1988, quando R. J. Reynolds apresentou o PremierTM. Este produto foi posteriormente retirado. Um produto relacionado, o Eclipse, foi testado no mercado em 1996 e reintroduzido com um filtro modificado em 1997. Desde então, várias outras marcas foram introduzidas com sucesso no mercado. A ficha de informações de monitoramento do mercado de produtos de tabaco aquecido da OMS observa que as primeiras versões desses dispositivos foram desenvolvidas no início dos anos 1980, e que os três principais fabricantes neste setor são Philip Morris International, Japan Tobacco International e British American Tobacco¹⁶.

As versões anteriores de dispositivos de tabaco aquecido foram incrementadas posteriormente resultando em muitas variações no design (Tabela 3). O “iQOS”, desenvolvido pela Philip Morris International, foi lançado em 2014 no Japão e

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

em 2018 estava disponível em 35 países. Outros exemplos destes os tipos de produtos incluem o “**Glo**” da British American Tobacco, lançado no Japão em 2016, e o “**ModelOne**”, lançado pela Ploom em 2010. O Ploom mais tarde se tornou o Pax Labs. Os vaporizadores “**Ploom**”, da Japan Tobacco International, foram originalmente introduzidos em 2013 e são considerados vaporizadores de tabaco de folhas soltas, enquanto “**Ploom Tech**”, também da Japan Tobacco International foram lançados em 2016. A Korea Tobacco and Ginseng Corporation colocaram “**Lil**” no mercado em 2017, e a Imperial Brands lançou um dispositivo “**Pulze**” no Japão em 2019¹⁶.

Outras marcas podem ser citadas como os também precursores: Accord, Heatbar, Revo, Steam Hot One; e os ulteriores: eTron 3T, Firefly, Firefly 2, iSmoke OneHitter, IUOC 2, Mok, Neocore, PAX, Pax 2, Pax 3, Cigoo.

Produto	Fabricante	Ano de lançamento
ModelOne	Ploom (later Pax Labs)	2010
Ploom vaporizers	Japan Tobacco International	2013
IQOS	Philip Morris International	2014
glo iFuse	British American Tobacco	2015
Ploom Tech	Japan Tobacco International	2016
glo	British American Tobacco	2016
lil	Korea Tobacco & Ginseng Corporation	2017
TEEPS	Philip Morris International	2017
Pulze	Imperial Brands	2019

Tabela 3 – Lista de produtos “heat-not-burn” principais, fabricantes e ano de lançamento. Adaptado de McCarthy A, et al ^{14 16}

Observa-se que tem havido muito menos estudos de DEF-CTAs do que de cigarros eletrônicos. A principal característica dos DEF-CTAs do tipo cigarro de tabaco aquecido é que o tabaco no dispositivo é aquecido, em vez de sofrer combustão, com três tipos básicos de mecanismos¹⁶:

- Aquecimento direto do tabaco processado para produzir vapor,
- Aquecimento de tabaco processado em um vaporizador, e
- Passagem de vapor (de fontes não-tabaco) sobre o tabaco processado para dar um sabor ao vapor.

Enquanto em cigarros típicos, a combustão ocorre a 700-950 ° C, em dispositivos “heat-not-burn” o aquecimento de até 350 °C resulta em vapor ou aerossol. A temperatura do bastão é controlada a 150-350 °C sem combustão, fogo, cinza

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido OS 008/2020 GG TAB

ou fumaça. O aquecimento direto do tabaco pode ser realizado aquecendo bastões de tabaco descartáveis por meio de uma lâmina metálica fina¹⁶.

O produto de tabaco aquecido compreende três componentes, cada um com uma função diferente. Estes são o bastão de tabaco, um aquecedor (ou suporte) tipo caneta e o carregador. O bastão de tabaco, que contém tabaco processado, é inserido no suporte e é aquecido por um elemento elétrico controlado e energizado por uma carga. As emissões são inaladas por meio de um bocal¹⁶.

Análise do conteúdo da fumaça de produtos de tabaco aquecidos relata uma gama de compostos orgânicos voláteis (como acetaldeído, acetona, acroleína, benzaldeído, crotonaldeído, formaldeído, isovaleraldeído), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (como naftaleno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno) e compostos inorgânicos (como óxido nítrico) no fluxo principal fumado¹⁶.

Alguns produtos de tabaco aquecidos usam elementos de aquecimento eletrônicos. Alguns tubos, plugues ou cápsulas especialmente projetados para aquecimento contendo tabaco. Alguns funcionam aquecendo líquidos que criam uma emissão que então passa através de um tampão de tabaco para absorver o sabor e a nicotina do tabaco. Alguns têm uma parte selada do dispositivo que aquece o tabaco solto, sozinho ou junto com folhas de maconha (cannabis). Alguns produtos de tabaco aquecidos têm tamanho e formato semelhantes aos cigarros normais e têm uma ponta de carbono embrulhada em fibras de vidro que o usuário aquece com um isqueiro ou fósforo¹⁷.

IQOS é o nome comercial do Tobacco Heating System (THS), que inclui um dispositivo de aquecimento de tabaco com suporte, carregador e bastões de calor (heatsticks). O Sistema de Aquecimento de Tabaco IQOS consiste em três Componentes¹⁸:

- O bastão de calor (heatstick), que contém um plugue de tabaco que consiste em folha de tabaco reconstituído fundido ondulado feita de pó de tabaco moído. Existem três bastões diferentes (regular, menta suave e menta fresca). Aproximadamente a metade do comprimento de um cigarro convencional, os bastões de calor são projetados para serem

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

aquecidos eletricamente para liberar aerossol contendo nicotina e não deve ser queimado. Os bastões de calor usam tabaco reconstituído misturado com glicerina para permitir a geração de aerossol. Os bastões não são projetados para serem reutilizados, e a glicerina, que gera o aerossol é esgotada após um uso. Os bastões de calor são cigarros sem combustão filtrados;

- O suporte é uma unidade elétrica e recarregável projetada para manter e aquecer os bastões de calor durante o uso do consumidor para gerar o aerossol contendo nicotina. Essa lâmina de aquecimento é inserida em um bastão de calor para aquecer o tabaco. O usuário ativa o suporte pressionando o botão de ativação até que a luz comece a piscar, sinalizando que o produto pode ser usado. É projetado para ser usado para um único heatstick (um período de uso de 6-7 minutos ou 12-14 baforadas) após o qual o suporte requer recarga e o heatstick usado é descartado. O suporte é controlado eletronicamente para manter uma faixa de temperatura específica que permite a geração de aerossol e evita atingir temperaturas onde a combustão pode ocorrer;
- O carregador é usado para recarregar o suporte após cada uso. O carregador armazena energia suficiente para o uso de aproximadamente 20 bastões de calor antes de precisar recarregar. O carregador é projetado para iniciar e controlar o ciclo de limpeza automática da lâmina de aquecimento do suporte em intervalos regulares. O carregador monitora e gerencia eletronicamente a bateria do suporte, bem como a bateria do carregador.

Os bastões de calor consistem em um plugue de tabaco e um componente que não seja de tabaco. Os bastões de calor não contêm tabaco cortado ou picado; em vez disso, o tabaco é moído e reconstituído em folhas (denominadas folha fundida) após a adição de água, glicerina, goma de guar e fibras de celulose. O heatstick contém menores quantidades de tabaco do que um cigarro convencional. O peso do plugue de tabaco no heatstick é aproximadamente de 320 mg em comparação com 550-700 mg encontrado no cigarro convencional¹⁸.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

O tabaco reconstituído em folha fundida é moldado em um pequeno plugue por meio de "crimpagem" que permite que o aerossol flua através do plugue de tabaco durante o aquecimento. A porção do tabaco é composta de folha de tabaco fundido ondulada feita de pó de tabaco, umectantes e aromatizantes. O componente não-tabaco inclui um tubo de acetato oco (HAT), filtro de ácido polilático (PLA), filtro bucal (MPF), papel externo e papel de ponteira. Ao contrário de um cigarro convencional, o "heatstick" contém dois filtros independentes: (1) um filtro de filme de polímero para resfriar o aerossol e (2) um filtro de acetato de celulose de baixa densidade que funciona como um filtro de bucal. Além disso, um tubo oco de acetato separa o plugue de tabaco e o filtro de filme de polímero para evitar o contato com a lâmina de aquecimento durante o uso. Vários papéis são usados para manter o "heatstick" junto. Os plugues são embalados individualmente com um papel de embrulho para plugues. O plugue de tabaco, o HAT e o filtro PLA são mantidos juntos com um papel de cigarro e presos ao MPF usando um papel de filtro. Embora papéis e envoltórios de cigarro típicos sejam usados na construção do "heatstick", eles servem apenas como componentes estruturais e não têm nenhuma funcionalidade como teriam em um cigarro convencional¹⁸.

Os ingredientes não-tabaco incluídos nos "heatsticks" são o glicerol e o propilenoglicol. A degradação de glicerol produz principalmente glicidol e acroleína, enquanto a degradação do propilenoglicol produz acetol e propenol. Tanto o glicerol quanto o propilenoglicol produzem formaldeído, o que pode aumentar a geração de acroleína. Alguns produtos incluem uma faixa de mentol. A triacetina está incluída no tubo oco de acetato e no filtro da boca. Os "heatsticks" incluem barra de goma de guar na mistura do tabaco, celulose no tabaco, papéis de embrulho, papel externo, filtro do bucal, papel de filtro e acetato de celulose no tubo de acetato oco. A degradação térmica de carboidratos, tais como celulose, pectinas, amido e açúcares produzem hidrocarbonetos poliaromáticos (PAHs), fenóis, aldeídos e cetonas. Os "heatsticks" incluem resina polilática no filtro de ácido polilático, que é biodegradável e o principal produto de degradação é o ácido láctico¹⁸.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Os “heatsticks” incluem o copolímero de etileno-acetato de vinila no adesivo de papel externo e no adesivo do papel de filtro. O copolímero de etileno-acetato de vinila se decompõe a temperaturas acima de 230°C a produzir produtos de hidrocarbonetos de cadeia linear. Também incluem dióxido de titânio no papel de filtro e carbonato de cálcio no papel de embrulho do plugue de tabaco, no papel externo, no papel de embrulho para plugue de tubo de acetato oco, filtro de ácido polilático e papel de filtro. O carbonato de cálcio, em combinação com citratos alcalinos, acetatos ou amônio fosfatos, regula a porosidade do papel do cigarro.

Produtos de tabaco aquecidos (HTPs) são dispositivos que funcionam a bateria, e que oferecem nicotina ao usuário aquecendo um bastão de tabaco em vez de queimar tabaco como cigarros convencionais, ou líquidos aquecidos como em cigarros eletrônicos. Em 2014 a Philip Morris International (PMI) lançou seu HTP “IQOS” no Japão, e desde então houve grande expansão desses produtos no mercado. Em 2017, KT&G, a maior empresa de tabaco coreana, apresentou a inovação do produto de bastões (sticks) de tabaco com cápsulas de sabor para HTPs (heat-sticks). Os filtros para as cápsulas incluem uma pequena caixa que contém agentes aromatizantes, e os consumidores devem esmagar a cápsula a qualquer momento durante uma sessão de fumar para dar sabor ao aerossol. Cápsulas de sabor para cigarros convencionais funcionam da mesma forma e foram introduzidas pela primeira vez no Japão em 2007. As cápsulas de sabores de cigarro originalmente incluíam apenas mentol, mas os sabores se expandiram para incluir frutas (por exemplo, manga, cereja, uva, limão, morango e laranja) e bebidas (mojito). Algumas cápsulas de cigarros até mesmo incluem dois sabores diferentes no filtro, e algumas variedades de marcas incluem vários sabores de cápsulas para diferentes bastões de cigarro dentro de uma embalagem única. Na Coreia, há pelo menos 35 variedades de marcas de sabores em cápsula de cigarros disponíveis¹⁹.

As cápsulas de bastão são uma inovação chave para a tentativa da KT&G de atingir participação de mercado para seus HTPs na Coreia, onde o PMI lançou com sucesso o IQOS em 2017. De fato, enquanto o IQOS heat-stick (HEETS) inclui uma variedade de sabores (tabaco, mentol, goma de mascar e limão),

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

nenhum desses bastões aquecidos inclui cápsulas. Além disso, quando a britânica American Tobacco (BAT) introduziu seu HTP “**Glo**” no mercado coreano também em 2017, seus bastões aquecidos (Dunhill Neosticks) não incluíam cápsulas¹⁹.

Como no IQOS, os bastões tinham as mesmas opções de sabor incluídas (tabaco, mentol e gengibre limão), com três sabores adicionais introduzidos: rubi fresco (cereja), roxo fresco (uva) e suave fresco (mentol leve). Por outro lado, quando a KT&G introduziu seus HTPs em 2017 sob o nome “**Lilil**” (a Little Is a Lot), todos os bastões aquecidos tinham cápsulas incluídas (mentol e sabores de chiclete), e em 2018, estendeu ainda mais suas ofertas, introduzindo uma cápsula bastão aquecida denominada “**Fiit SPARKY**” (mentol e sabor de damasco). No mesmo ano, a BAT introduziu “Dunhill Neosticks” com cápsulas para “**glo boost**” (forte mentol) e “**glo switch**” (tabaco e mentol light)¹⁹.

Dado que os cigarros em cápsulas atraem os jovens e são considerados mais elegantes e menos prejudiciais do que o cigarro normal, cápsulas “heat-sticks” também podem agradar aos jovens, e como cigarros em cápsula, bastões aquecidos em cápsula contendo mentol e outros sabores podem mascarar a aspereza do tabaco aumentando sua atratividade¹⁹.

Diferentes tipos de produtos avaliados nestes estudos foram categorizados como²⁰:

- I. Vaporizador de tabaco de folhas soltas: um estudo focou no Pax by Ploom;
- II. Produto de tabaco aquecido a carbono: este predecessor do TEEPS foi o foco de um estudo. Um isqueiro elétrico projetado especificamente acende a fonte de aquecimento de carbono que em seguida, aquece um tampão de tabaco. Doze baforadas do produto de tabaco aquecido com carbono (CHTP) são relatados como produzindo 3 mg de alcatrão, 2 mg de glicerol, 0,4 mg de nicotina e 1 mg de CO;
- III. Sistema de aquecimento de tabaco 2.1 (THS 2.1): um predecessor do IQOS, foi avaliado em dois estudos;
- IV. Sistema de aquecimento de tabaco 2.2 (THS 2.2), disponível comercialmente como IQOS: THS2.2 / IQOS foi avaliado em 16 estudos. De acordo com o

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

fabricante, em comparação com THS 2.1, THS 2.2 tem uma temperatura de aquecimento operacional ligeiramente mais baixa de <350 ° C (326) em comparação com <400 ° C, maior rendimento ISO de nicotina por barra de tabaco (0,5 mg em comparação com 0,3 mg) e aumento da consistência do sopro e melhora na satisfação sensorial;

V. Outros produtos de tabaco aquecidos disponíveis comercialmente: glo e Ploom / Ploom TECH foram incluídos juntamente com o IQOS em dois estudos japoneses.

Questão 2

Há requisitos de segurança, internacionalmente padronizados, para estes tipos de DEF? Quais são? Como as empresas poderiam comprová-los tecnicamente?

Os produtos de tabaco aquecido (HTPs) devem ser regulamentados como produtos do tabaco de acordo com a orientação da OMS e com a decisão relevante da oitava sessão da Conferência das Partes (COP8) da Convenção-quadro da OMS para o Controle do Tabaco (OMS FCTC) sobre produtos de tabaco novos e emergentes. Os reguladores são instados a agir com base nas evidências disponíveis²¹⁻²³.

A orientação da OMS afirma que todas as formas de uso do tabaco são prejudiciais, incluindo HTPs. O tabaco é inerentemente tóxico e contém carcinógenos, mesmo em sua forma natural. Portanto, os HTPs devem estar sujeitos a políticas e medidas regulatórias aplicadas a todos os outros produtos do tabaco, de acordo com a OMS FCTC e legislação nacional. Os países também podem desejar priorizar medidas de redução da demanda de tabaco, como as da MPOWER²¹⁻²⁵.

É necessária evidência científica independente para verificar as alegações dos cientistas da indústria quanto à redução da exposição e do risco. Nem todos os biomarcadores de exposição foram avaliados na literatura disponível, como por exemplo metais como cádmio. Os metais são uma preocupação tanto como

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

cancerígenos e potenciadores (cádmio, níquel, cobalto, arsênico) e como tóxicos por si só (chumbo, cobre). Enquanto a maioria dos estudos indica exposição reduzida a constituintes emitidos que produzem ou potencialmente produzem dano em comparação com o tabagismo, os estudos não abordaram a possibilidade de novas exposições do dispositivo, seja do próprio sistema de aquecimento ou dos aditivos usados no tabaco. Foi reconhecido que 50 constituintes do aerossol do dispositivo iQOS estavam presentes em níveis mais altos do que na fumaça de cigarro convencional, três dos quais são exclusivos do iQOS; cerca de 750 constituintes ocorrem em níveis iguais ou mais baixos no iQOS do que na fumaça do cigarro convencional, e mais de 4.000 constituintes são exclusivos da fumaça do cigarro. Dos 50 constituintes, quatro foram identificados como de preocupação toxicológica (glicidol, 2-furanometanol, 3-monocloro-1,2-propanodiol e furfural)²⁴.

Poucos dados publicados estão disponíveis sobre os HTPs da British American Tobacco, embora um protocolo de estudo para um ensaio randomizado tenha sido publicado, sugerindo um trabalho contínuo nesta área pela empresa. Nenhum estudo publicado sobre o produto Ploom da Japan Tobacco International foi identificado, e dados sobre a exposição a HPHCs de tabaco de vaporizadores pessoais são igualmente ausentes. Os dados sobre o uso e as vendas de vaporizadores pessoais para uso de tabaco são extremamente difíceis de localizar e não é possível fazer comparações com esse segmento de mercado. O uso de tais dispositivos para administrar cannabis parece estar aumentando. Algumas sugestões para prioridades de pesquisa de curto e longo prazo são²⁴:

- monitoramento da disponibilidade do produto, vendas e marketing com validação de ferramentas;
- monitoramento do uso do produto, incluindo comutação completa, uso duplo (ou poli), uso em comparação com dispositivos eletrônicos de fumar e iniciação por usuários não-tabaco, com foco particular em jovens de baixo risco que não fumaram de outra forma;
- verificação de conteúdos de produtos relatados e emissões de 39 prioridades tóxicas e / ou a lista FDA de constituintes de risco de dano;

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

- avaliação de potenciais novos tóxicos produzidos por produtos de tabaco aquecido que não são cobertos por listas comumente aceitas;
- avaliação da distribuição do tamanho das partículas do aerossol;
- avaliação da função e segurança do dispositivo (por exemplo, baterias);
- comparações entre mercados de produtos, por ex. se iQOS é o mesmo em todos os mercados e diferenças nas características, conteúdos e emissões de produtos e como elas mudaram ao longo do tempo;
- análises clínicas independentes e de biomarcadores de usuários de acordo com padrões típicos de uso, incluindo o uso duplo ou simultâneo produtos aquecidos e cigarros;
- percepções do público sobre os produtos (consciência, intenção de uso, risco) entre usuários e não usuários de tabaco;
- informações sobre quem está adquirindo um produto, motivos para a compra e padrões de uso; pesquisa sobre as taxas de conversão de fumantes em HTPs e vaping (DEFs) produtos, para determinar se esses produtos desencorajam fumar de uma forma que seja aceitável para fumantes;
- modelagem de potenciais efeitos a nível da população da introdução e uso de produtos (por exemplo, SimSmoke; micro-simulação);
- investigação da influência das estratégias de marketing no comportamento do usuário, incluindo se esses produtos são comercializados como complementares ou produtos alternativos;
- efeito do tratamento térmico nos componentes de outros produtos além do tabaco (por exemplo, sabores); e
- estudos de exposição a emissões secundárias (incluindo efeitos sobre crianças e mulheres grávidas) e sua contribuição para os antecedentes qualidade do ar.

O tratamento a ser dado aos HTPs, pelo menos a partir de agora, deve ser como produtos de tabaco tradicionais. Embora a ciência por trás dos HTPs ainda está em um estágio inicial de desenvolvimento, já está claro que esses produtos, sendo à base de tabaco, representam certos riscos à saúde, enquanto suas emissões contêm nicotina (que é altamente viciante), bem como outras

substâncias químicas perigosas. Eles podem ser de fato mais seguros do que seus equivalentes combustíveis, mas é muito cedo para determinar com precisão suficiente a extensão dos riscos relacionados ao seu uso, ou o mais amplo nas implicações sociais desta tecnologia. Os HTPs continuam sujeitos a todos os tipos de controle e restrições ao tabaco existentes (por exemplo, proibições de publicidade, limites de idade, advertências sanitárias e proteção das políticas públicas de saúde e de interesses comerciais e outros direitos adquiridos da indústria do tabaco). Isso, por sua vez, minimiza os vários (reais ou potenciais) riscos, desde que as mesmas restrições são aplicadas aos dispositivos HTP e bastões de tabaco²⁶.

O tratamento regulatório oferecido aos HTPs pode ser modificado no futuro, uma vez que surjam evidências científicas suficientes. Pode-se ver pelo menos três cenários possíveis. Um, se os HTPs forem determinados por não reduzir significativamente os riscos à saúde para seus usuários individuais (ex-fumantes), recomendamos consideração de uma proibição total de vendas ao invés da aplicação de um regime convencional de controle do tabaco. Se esses produtos não forem menos prejudiciais, há poucos motivos para mantê-los no mercado (note que os HTPs foram introduzidos pela indústria como uma alternativa potencialmente mais segura)²⁶.

No segundo cenário, os HTPs reduzem riscos de saúde individuais, mas ao mesmo tempo alguns ou todos os potenciais riscos sistêmicos acabam sendo reais e difíceis de regular (por exemplo, por meio de regulamentação direcionada). Claro, tal situação exigirá uma análise detalhada e abrangente de custo-benefício. No entanto, como uma proposição inicial, sugere-se manter a classificação atual de HTPs como produtos de tabaco e, conseqüentemente, aplicando o regime tradicional de controle do tabaco (ambos para o tabaco aquecido e dispositivos eletrônicos de fumar). Tal abordagem ainda permitiria que os fumantes atuais mudassem para produtos de menor risco, mas ao mesmo tempo não prejudicaria os regulamentos existentes que visam a erradicação do consumo de tabaco. Isso deve minimizar o potencial impacto dos HTPs na re-normalização do tabagismo, prevenir as empresas de tabaco de exercer

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

influência sobre o público, em processos regulatórios de saúde e eliminando (ou pelo menos limitando) o efeito de “gateway”²⁶.

No último cenário, os HTPs reduzem riscos para a saúde e não representam qualquer risco sistêmico significativo devidamente regulamentados. Apesar disso, esses produtos são viciantes e prejudiciais, e deixá-los completamente desregulados não é opção aconselhável. Em vez disso as agências precisarão desenvolver um modelo regulatório sui generis que tentará maximizar os benefícios resultantes da mudança de produtos de tabaco tradicionais para HTPs, mas ao mesmo tempo abordar preocupações sistêmicas e minimizar outros riscos. Esta poderia, por exemplo, significar manter a idade e anunciar restrições, mas permitindo certos tipos de comerciais direcionados comunicações relacionadas com os riscos relativos apresentados por esses produtos²⁶.

São passos possíveis para avaliação da segurança dos dispositivos eletrônicos de fumar do tipo tabaco aquecido (adaptado da avaliação de sistemas de tabaco aquecido)²⁷:

- Design do produto e princípios de controle: esta etapa garante que o produto seja fabricado de acordo com os padrões de qualidade adequados e seja suficientemente caracterizado para atender aos parâmetros de desempenho do produto. Isso inclui a implementação eficaz de princípios de design de produto, controles de qualidade de fabricação e processo de gerenciamento de mudanças;
- Componentes químicos e físicos do aerossol: esta etapa se concentra na química do aerossol e na análise física para demonstrar a formação consistente e substancialmente reduzida de componentes de risco ou dano (HPHCs). Além disso, o impacto na química interna é analisado;
- Avaliação toxicológica padrão: esta etapa consiste na avaliação toxicológica padrão do aerossol em vários estudos in vitro e in vivo para demonstrar que o aerossol é significativamente menos tóxico do que a fumaça de um cigarro de referência (3R4F);
- Avaliação toxicológica sistêmica: esta etapa consiste em vários estudos de toxicologia de sistemas in vitro e in vivo para demonstrar que o

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

aerossol THS reduz o risco de danos e doenças em sistemas de laboratório;

- Estudos clínicos: estudos de farmacocinética e farmacodinâmica com fumantes adultos para avaliar o quão próximo o perfil farmacocinético da nicotina fornecida pelo THS é daquele fornecido pelos cigarros, já que este é um fator importante para facilitar a troca por fumantes adultos;
- Estudos clínicos de curto e longo prazo para demonstrar que a exposição a HPHCs é reduzida em fumantes adultos que usam dispositivos de tabaco aquecido em comparação com cigarros.

Além disso, a percepção e o comportamento dos usuários também devem ser analisados e registrados, com estudos pós marketing e de monitoramento²⁷.

As evidências disponíveis sugerem que os produtos de tabaco aquecidos podem ser consideravelmente menos prejudiciais do que os cigarros de tabaco e mais prejudiciais do que os e-cigarros. Com um mercado diversificado e maduro de cigarros eletrônicos no Reino Unido, atualmente não está claro se os produtos de tabaco aquecidos oferecem alguma vantagem como um potencial produto adicional de redução de danos. Dependendo das evidências emergentes sobre seu risco relativo em comparação com o tabaco combustível e cigarros eletrônicos, questões regulatórias, como impostos e restrições de acessibilidade, devem ser aplicadas para favorecer as opções menos prejudiciais, juntamente com os esforços contínuos para encorajar e apoiar a cessação completa do uso do tabaco²⁰.

O momento atual apresenta o surgimento de um novo risco para a saúde pública que, embora associado com o uso de produtos do tabaco, vai além da pneumologia e se expande por diversas especialidades médicas, anteriormente improváveis de serem implicadas. Além disso, revela a lacuna regulatória existente em relação aos DEFs e destaca a necessidade de formas mais eficientes, universais, protetoras e de medidas preventivas. A maioria dos regulamentos de DEFs até o momento são limitados a recomendações simples. Regulamentos multinível, universais devem ser colocados em relação ao design, desenvolvimento e segurança do dispositivo e seus componentes, os ingredientes / sabores / aditivos, incluindo a segurança e quantidade de limite da

embalagem, especialmente para compostos tóxicos como a nicotina e/ou tabaco²⁸.

Questão 3

Existem relatos/registros de acidentes atribuídos aos DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido? Em caso positivo, quais tipos de relatos são encontrados? Há informações de quais os aspectos dos produtos que causaram os acidentes?

Superaquecimento e explosões de baterias de íon de lítio em DEFs (E-cigarros) são mais frequentemente a causa de queimaduras em usuários. A qualidade dos componentes e design do dispositivo, incluindo modificações do usuário podem influenciar a probabilidade de mau funcionamento e explosões em E-cigarros. Um sistema de gerenciamento de bateria (BMS) é, portanto, necessário para controlar condições que podem causar problemas de segurança. Enquanto as funcionalidades de um BMS variam dependendo da aplicação, a maioria dos BMSs incluem proteção contra sobretensão, sobrecorrente e superaquecimento, e uma indicação do estado de carga. Para garantir a operação segura das baterias de íon-lítio em dispositivos de cigarro eletrônico, os fabricantes devem incluir um circuito BMS em seu projeto para monitorar os parâmetros elétricos e térmicos da bateria, para regular a retirada da corrente da bateria e para proteger a bateria de extremas condições operacionais, fechando o funcionamento do E-cigarro^{29,30}.

Apesar dos dispositivos eletrônicos para fumar do tipo tabaco aquecido (HTPs) também se utilizarem de baterias de lítio para seu funcionamento, não há relatos de acidentes por explosão ou incêndio desses dispositivos, provavelmente devido ao componente de gerenciamento de bateria presente nesses dispositivos, além dos mesmos funcionarem em um nível baixo de temperatura¹⁸.

No entanto há relatos de acidentes toxicológicos e de envenenamento. O Centro de Informações Toxicológicas Tcheco recebeu 148 ligações de provedores de saúde e leigos em relação à exposição aguda a e-cigarros e dispositivos de

tabaco aquecido. O motivo da exposição aguda foi acidental em 110 (74%) casos (principalmente em crianças), aplicação incorreta do dispositivo ou cartucho em 10 (7%) casos, abuso em seis (4%) casos, tentativa de suicídio em seis (4%) casos e outros ou razões desconhecidas em 16 (11%) casos. O cartucho com e-liquid foi a fonte de exposição na maioria dos casos (107; 72%), seguido pelo tanque recarregável em 29 (20%) casos e o reabastecimento dos dispositivos de tabaco aquecido em nove (6%) casos. Os refis dos dispositivos de tabaco aquecido continham 5mg de nicotina³¹.

Foi relatado um caso incomum de envenenamento por vapor de mercúrio devido ao uso de um produto de tabaco aquecido. O suspeito tinha adicionado grãos de mercúrio em 20 cigarros em um maço. Quando um japonês de 36 anos inseriu um desses cigarros no suporte alimentado pela bateria, este foi aquecido a uma temperatura de 350 ° C, e ele inalou mercúrio vaporizado. Depois de usar 14 dos cigarros ao longo de 16 horas, ele notou que ele tinha sintomas semelhantes aos da gripe, por isso foi ao hospital. Embora nenhuma anormalidade física tenha sido revelada, 99 µg / L de mercúrio foi detectado em sua amostra de soro. Seu estado geral melhorou gradualmente e seu nível de mercúrio no sangue total diminuiu para 38 µg / L 5 dias depois. Quando os seis cigarros restantes no maço foram examinados, muitos grãos metálicos pesando um total de 1,57 g foram observados. A espectrometria de fluorescência de raios-X por energia dispersiva confirmou os grãos como mercúrio elementar. Assim, a vítima foi diagnosticada com envenenamento por mercúrio³².

Questão 4

É possível afirmar que o uso destes produtos seja seguro do ponto de vista toxicológico? Estes produtos poderiam substituir os produtos de tabaco convencionais, sem oferecer riscos adicionais do ponto de vista toxicológico?

O tabagismo e o tabaco sem fumaça para uso oral ou nasal são cancerígenos para humanos e foram classificados como cancerígenos do Grupo 1. O aerossol gerado pelos produtos de tabaco que não queimam o calor contém uma série de

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

compostos preocupantes, alguns dos quais são cancerígenos, e haverá risco para a saúde de qualquer pessoa que use esses produtos. Para os não fumantes que passarem a usar esses produtos, haverá um aumento do risco, se os produtos não fossem usados. Os Comitês mostraram-se especialmente preocupados com os jovens, que não fumam, que passaram a usar esses produtos, devido ao potencial de exposição mais prolongada para o restante da vida em relação aos adultos e às possíveis diferenças de sensibilidade. Como a exposição a compostos preocupantes no aerossol é reduzida em comparação com a fumaça do cigarro convencional, é provável que haja uma redução do risco, embora não zero, para a saúde dos fumantes que mudam completamente para produtos de tabaco aquecido. Os riscos associados ao uso de produtos de tabaco aquecidos não podem ser quantificados devido a lacunas nas informações disponíveis e incertezas na relação dose-resposta dos produtos químicos e potenciais resultados adversos à saúde. Além disso, os níveis dos diferentes compostos no aerossol variam em comparação com os níveis da fumaça dos cigarros convencionais e, portanto, não é possível extrapolar os dados epidemiológicos sobre os riscos do fumo, principalmente dada a complexidade das interações que ocorrem entre esses compostos em produzir efeitos adversos à saúde. Como esses produtos contêm nicotina e são projetados para fornecer níveis semelhantes de nicotina aos cigarros convencionais, seu uso não reduzirá a exposição à nicotina ou seu risco para a saúde e a possibilidade de dependência da nicotina. A maioria dos dados sobre produtos de tabaco aquecido foi fornecida pelos fabricantes dos produtos. Até o momento, houve uma confirmação independente limitada das conclusões dos fabricantes e, para garantia de saúde pública, os Comitês consideram importante obter uma verificação independente dos resultados dos fabricantes. Além da comparação solicitada de novos produtos de tabaco aquecido com cigarros convencionais, é interessante comparar os riscos desses produtos aos dos cigarros eletrônicos. Em geral, os Comitês concluem que, embora haja uma redução provável no risco de os fumantes mudarem para produtos de tabaco aquecidos, haverá um risco residual e seria mais benéfico para os fumantes parar totalmente de fumar. Isso deve fazer parte de qualquer estratégia de longo prazo para minimizar o risco do uso do tabaco³³.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Vários estudos independentes descobriram que o vapor de produtos de tabaco aquecidos contém compostos tóxicos, incluindo cancerígenos, embora alguns deles estejam em um nível marcadamente reduzido em relação à fumaça emitida pela fumaça convencional de cigarros. Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) apoiou descobertas anteriores da presença de substâncias nocivas e compostos potencialmente nocivos (HPHC) no vapor de produtos de tabaco aquecidos, embora em níveis significativamente mais baixos do que aquele encontrado na fumaça dos cigarros convencionais. O FDA descobriu que o vapor iQOS contém vários produtos químicos cancerígenos prováveis ou possíveis que são exclusivos do iQOS ou estão presentes em níveis mais elevados do que na fumaça de cigarros convencionais. Os aerossóis também contêm 15 outros produtos químicos que são possivelmente genotóxicos e mais 20 compostos que têm efeitos potenciais para a saúde. No entanto, em sua recente autorização da venda de iQOS nos Estados Unidos, o FDA concluiu que porque os produtos produzem menos ou menores níveis de algumas toxinas do que os cigarros combustíveis, a sua introdução no mercado é apropriada do ponto de vista da saúde pública. Esta decisão foi criticada por grupos de saúde pública, que observam que a presença desses compostos tóxicos provavelmente representa riscos significativos à saúde. Há evidências de que o vapor aquecido do produto do tabaco contém níveis de nicotina próximos aos encontrados na fumaça do cigarro. A exposição à nicotina pode ser particularmente prejudicial para certas populações, incluindo adolescentes e mulheres grávidas. As limitações do dispositivo também podem afetar os níveis de exposição dos usuários: um estudo de usuários iQOS descobriu que eles aceleram e aumentam sua "taxa de inalação" para inalar mais nicotina porque o bastão aquecido dura apenas seis minutos, potencialmente aumentando sua ingestão de nicotina e outros produtos químicos prejudiciais. Alguns estudos independentes demonstram que o uso de iQOS afeta a saúde pulmonar. Um estudo revisou os dados sobre toxicidades pulmonares e imunológicas associadas ao IQOS, e não encontraram evidência de melhora na inflamação pulmonar ou função em fumantes de cigarros que mudaram para IQOS. Esses pesquisadores concluíram que o uso de IQOS estava associado a toxicidades pulmonares e imunomodulatórias significativas, sem diferenças detectáveis entre os fumantes de cigarros convencionais e aqueles que mudaram para o IQOS³⁴.

Outro estudo avaliou e comparou os efeitos biológicos da exposição ao material particulado total (TPM) do aerossol de um produto de tabaco de risco modificado candidato (cMRTP) nos pulmões, em comparação com a exposição a TPM de cigarros convencionais. Os desfechos associados à carcinogênese pulmonar foram avaliados após um período de 12 semanas. Os resultados do estudo demonstraram que a exposição ao TPM do cMRTP teve um impacto biológico nas células pulmonares, mas que esse impacto foi inferior ao da exposição ao TPM do cigarro convencional³⁴.

Dois estudos independentes examinaram os efeitos da inalação de emissões de produtos de tabaco aquecidos em comparação com cigarros eletrônicos e convencionais. No primeiro estudo, 23 pesquisadores analisaram e compararam as emissões de carbonila do IQOS (variantes regulares e mentoladas), o cigarro eletrônico Nautilus Mini e um cigarro Marlboro Red. O IQOS emitiu níveis substancialmente mais baixos de carbonilas do que um cigarro normal (Marlboro Red), mas níveis mais elevados do que um E-cigarro Nautilus Mini. No segundo estudo, 24 pesquisadores usaram medidas citotóxicas limitadas e descobriram que o produto do tabaco mostrou citotoxicidade reduzida em relação ao cigarro convencional, mas maior toxicidade do que um cigarro eletrônico³⁴.

A evidência disponível sugere que os níveis de nicotina no aerossol de produtos de tabaco aquecidos convencionais são mais baixos do que na fumaça do cigarro. Dois estudos independentes e dois estudos financiados pelo fabricante relataram os níveis de nicotina em aerossol aquecido de produtos de tabaco. Os estudos usaram diferentes cigarros de referência e diferentes regimes de fumar em máquinas, seja o regime ISO (ISO; volume de baforadas de 35 mL, intervalos de 30 s entre baforadas, 14 baforadas em média durante 5–6 minutos) ou o regime Health Canada Intense (HCI; 55 volumes de sopro em ml, duração de baforada de 2 segundos, intervalos de 30 segundos entre baforadas, 14 baforadas em média durante 5–6 minutos). Geralmente, para cigarros, o regime de HCI produz níveis mais altos de compostos nocivos e potencialmente nocivos (HPHC) do que o regime de ISO, mas nenhum deles é representativo do comportamento de fumo humano e da exposição. Esses regimes também eram

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

usados para os produtos de tabaco aquecidos e cigarro eletrônico, às vezes com adaptações²⁰.

Um estudo independente seguiu o regime de baforadas ISO e usou Lucky Strike Blue Lights (7 mg de alcatrão, 0,6 mg de nicotina) como cigarro de referência, outro estudo independente usou o regime HCl e o cigarro de referência Marlboro Regular (10 mg de alcatrão, 0,8 mg de nicotina). Os dois estudos financiados pelo fabricante usaram o regime de HCl e o cigarro de referência 3R4F da Universidade de Kentucky (9,4 mg de alcatrão, 0,7 mg de nicotina). O estudo independente que usou o regime ISO relatou um rendimento médio de 0,3 mg de nicotina no aerossol de um único bastão de tabaco. Os outros três estudos usaram o regime de inalação de HCl e relataram níveis de nicotina no aerossol que foram semelhantes entre os estudos. Para bastões de tabaco regulares, eles encontraram uma média e DP de $1,40 \pm 0,16$ mg (332), $1,38 \pm 0,2$ mg e $1,32 \pm 0,16$ mg de nicotina e para bastões de mentol relataram $1,38 \pm 0,11$ mg e $1,21 \pm 0,09$ mg de nicotina. Entre os quatro estudos, o nível relativo de nicotina no aerossol do produto de tabaco aquecido em comparação com a nicotina na fumaça do cigarro foi relatado em 84%, 73%, 72% e 70%²⁰.

Um estudo comparou os níveis de nicotina em aerossol de produto de tabaco aquecido com nicotina em aerossol de cigarro eletrônico usando o regime de baforadas com HCl com duração de baforadas de 4 segundos aumentada. O produto de tabaco aquecido entregou mais nicotina do que um cigarro eletrônico semelhante ao cigarro ($0,86 \pm 0,08$ mg, $p < 0,001$), mas menos do que um 'eGo-style' (tanque tipo caneta) ($1,73 \pm 0,09$ mg, $p < 0,001$) ou um cigarro eletrônico de tipo de tanque de potência variável ($1,84 \pm 0,11$ mg, $p < 0,001$). Um estudo independente e dois estudos financiados pelo fabricante relataram níveis de componentes de risco a dano (HPHC) no aerossol de produto de tabaco aquecido convencional em comparação com a fumaça do cigarro. Diferentes regimes de fumaça de máquina e cigarros de referência foram usados nos estudos, portanto os resultados não podem ser comparados diretamente. Os três estudos relataram proporções de HPHC no aerossol de barras de tabaco regulares para o produto de tabaco aquecido em comparação com os níveis de HPHC na fumaça de cigarros de referência; para alguns, eles encontraram

proporções semelhantes, outros diferem amplamente. Foram também avaliados outros constituintes e relatado uma concentração muito maior do hidrocarboneto aromático policíclico acenafteno para o produto de tabaco aquecido em relação aos cigarros (295% relatado na publicação; 580% se usando valores de referência ISO). O acenafteno não foi incluído nos estudos do fabricante; o fabricante comentou que o composto não está incluído em nenhuma lista regulatória e que o método pode ter sido defeituoso, e que eles "não puderam detectá-lo [acenafteno] no aerossol IQOS"²⁰.

Quatro estudos, dois independentes, um financiado pelo fabricante (333) e um financiado por uma empresa de tabaco concorrente, compararam as emissões de produtos do tabaco aquecidos pelo ambiente com a fumaça do tabaco ambiental de fábrica, ou cigarros de tabaco enrolados à mão, ou aerossol de um inalador de nicotina e diferentes cigarros eletrônicos. Os estudos foram heterogêneos nos métodos usados e no relato dos resultados, portanto, apenas os principais achados estão resumidos aqui. Dois estudos relataram poucas medições de compostos individuais e forneceram apenas algumas conclusões gerais sobre as emissões ambientais de produtos de tabaco aquecidos. O estudo independente relatou que o cigarro eletrônico (CE) testado e o produto de tabaco aquecido geraram níveis quatro vezes mais baixos de partículas submicrônicas, um indicador de tabagismo passivo, em comparação com a fumaça ambiental do tabaco de cigarros normais ou enrolados à mão. Apesar dos baixos níveis de emissões, os autores do estudo concluíram que o CE testado e os produtos de tabaco aquecidos ainda representam riscos à saúde de usuários e transeuntes. O estudo financiado pela empresa de tabaco concorrente relatou que o IQOS produziu um nível significativamente maior de emissões secundárias do que um inalador de nicotina ou um CE: as emissões de produtos de tabaco aquecidos foram detectáveis quando o dispositivo foi ativado, mas não usado, o que contradiz o do fabricante afirma que o IQOS 'não emite um verdadeiro aerossol de fluxo lateral'. O segundo estudo independente relatou níveis de partículas de tamanhos diferentes ($> 1,0 \mu\text{m}$, $> 0,3 \mu\text{m}$ e 10-1000 nm) e HPHC em emissões de produtos de tabaco aquecidos pelo ambiente. Em condições simuladas de ambientes fechados com 1,54 trocas de ar por hora, os níveis de nanopartículas (10-1000 nm) em emissões de produtos de tabaco com aquecimento ambiental

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

alcançaram até 23,8% dos níveis detectados na fumaça de cigarro ambiental; os níveis de partículas de outro tamanho nas emissões de produtos de tabaco com aquecimento ambiental variaram de 0,7% a 7,3%. Em relação ao HPHC nas emissões de produtos do tabaco com aquecimento ambiental, a concentração de acroleína atingiu 1,8% a 2,3% dos níveis detectados na fumaça do cigarro ambiental, o acetaldeído atingiu 5,0% a 5,9% e o formaldeído 6,9% a 7,1%. Para CE, estes não foram detectáveis, com exceção de nanopartículas (5,7% a 7,0% dos cigarros), acetaldeído (0,2% a 0,3%) e formaldeído (3,1% a 3,7%). O estudo concluiu que as emissões ambientais dos produtos de tabaco aquecidos foram substancialmente mais altas do que da CE, mas significativamente mais baixas do que as detectadas na fumaça ambiental do tabaco de um cigarro. Os autores do estudo também observaram a presença de carbonilas nas emissões ambientais de produtos de tabaco aquecidos como uma preocupação de que o uso de produtos de tabaco aquecidos pudesse afetar os transeuntes. Em contraste com outros três estudos, o estudo financiado pelo fabricante concluiu que o produto de tabaco aquecido testado não produziu partículas e também relatou níveis mais baixos de emissões de produtos de tabaco aquecidos pelo ambiente em comparação com a fumaça de tabaco de um cigarro. Em condição interna simulada com 1,2 trocas de ar por hora, nenhuma mudança nos marcadores de material particulado foi detectada e os níveis de HPHC no ar após o uso de tabaco aquecido variou de 5,8% para o benzeno a 40,5% para o formaldeído em comparação com a fumaça do cigarro²⁰.

Semelhante aos cigarros convencionais, produtos de tabaco aquecido usam tabaco de verdade. Bastões (“heatsticks”) de tabaco estão disponíveis em vários sabores. Entre os múltiplos bastões de tabaco disponíveis no mercado, apenas os “heatsticks” de tabaco IQOS foram testados em detalhes. A composição química do produto HEETS inclui tabaco processado, água, glicerina, goma de guar, fibras, um filtro de filme de polímero e um acetato de celulose no filtro do bocal. De acordo com dados do fabricante, o bastão de tabaco IQOS contém quantidades menores do tabaco em comparação com os cigarros convencionais. Estudos independentes mostraram que os bastões IQOS continham 70-80% da concentração de nicotina encontrada nos cigarros convencionais. O desempenho do sistema IQOS foi avaliado sob várias condições, e o uso de 1

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

bastão IQOS deixou uma quantidade significativa de detritos, fluido, e fragmentos de folha fundida no suporte do dispositivo. Seguindo as recomendações do fabricante, a limpeza do dispositivo a cada 20 bastões de tabaco parece ser crucial para fornecer regulação térmica adequada. Além disso, demonstrou-se que o calor produzido pelo dispositivo foi o suficiente para causar carbonização do plugue de tabaco via pirólise e fusão do filtro de filme de polímero. Esta observação independente está em contraste com a do fabricante que afirma que a pirólise é minimizada durante o uso do IQOS³⁵.

A indústria do tabaco afirma que durante o uso do produto de tabaco aquecido (HTP), as emissões de produtos químicos tóxicos são reduzidas devido ao funcionamento em menor temperatura dos dispositivos. Os resultados de estudos independentes sugerem que compostos tóxicos não são completamente removidos do aerossol HTP e estes produtos ainda não estão isentos de riscos. Comparou-se a composição química do aerossol de todos os 3 produtos de tabaco aquecidos disponíveis: "IQOS" com 4 bastões de calor diferentes, "glo" com 3 bastões de calor diferentes e "Ploom TECH" com 3 cápsulas de tabaco diferentes, com a fumaça gerada a partir de 2 cigarros de referência diferentes: a água foi responsável por 75-85% do total de gases e material particulado gerado durante uso total do IQOS, em comparação com 17-27% na fumaça do tradicional cigarro. Produtos de tabaco aquecidos geraram menos compostos químicos em comparação com os cigarros tradicionais, exceto para água, propilenoglicol, glicerol e acetol, onde a concentração na fumaça principal era maior no tabaco aquecido do que nos cigarros tradicionais. Numerosos estudos, tanto independentes quanto patrocinados pela indústria, mostraram que os níveis de nicotina contidos no aerossol liberado por HTPs (regular e mentol) eram 70-80% daqueles da combustão de cigarros convencionais. Entretanto, há relatos de que os HTPs entregam nicotina ao aerossol em níveis mais elevados do que os e-cigarros³⁵.

A indústria do tabaco afirma que o aerossol formado durante o processo de aquecimento tem cerca de 90-95% níveis mais baixos de tóxicos do que a fumaça do cigarro convencional. Isso foi parcialmente confirmado por estudos independentes. Há relatos que, em comparação com o cigarro convencional, o

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

IQOS emitiu uma concentração 90% menor de constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais (HPHCs), exceto para carbonilas, amônia e N-nitrosoanabasina, onde os níveis eram cerca de 50-80% mais baixos. O uso de IQOS emite substancialmente menores níveis de carbonilas do que um cigarro comercial, mas maiores níveis do que um e-cigarro. Observou-se substancialmente níveis mais baixos de aldeídos (aprox. 80-95%) e compostos orgânicos voláteis (aprox. 97-99%) no aerossol do IQOS em comparação com a fumaça do cigarro. Foi também demonstrado menores concentrações de partículas voláteis e não voláteis nos aerossóis IQOS convencionais em comparação com a fumaça de cigarro tradicional. Comparou-se a emissão de partículas submicrônicas (SMPs) de IQOS e e-cigarros, e ambos os dispositivos emitiram SMPs, mas as emissões de partículas de IQOS foram maiores do que aquelas de e-cigarros. O aerossol IQOS está livre de emissões de metal, em contraste com aerossóis do cigarro e do e-cigarro, no entanto, os compostos tóxicos não foram completamente removidos do aerossol de tabaco aquecido. O IQOS emitido tem níveis comparáveis de alcatrão ao cigarro de referência. Observou-se que a concentração de nitrosaminas tabaco específicas eram um quinto das em cigarros convencionais. Também se observou que o IQOS emitiu menores quantidades de nitrosaminas específicas do tabaco do que cigarros combustíveis, mas significativamente maior quantidade do que os cigarros eletrônicos. Há reporte de que o uso de IQOS emitiu níveis significativos de espécies oxigênio reativo e compostos de carbonila, mas estes ainda eram 85% e 77% inferiores aos níveis emitidos por cigarros combustíveis³⁵.

Resultados controversos foram apresentados mostrando que no aerossol IQOS, compostos orgânicos voláteis, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e carbono monóxido foram detectados. Além disso, a fumaça liberada durante o uso de IQOS continha elementos de pirólise e degradação termogênica, semelhante aos constituintes nocivos da fumaça do cigarro convencional. Esses achados diferiram significativamente daqueles apresentados pela indústria do tabaco e gerou discussões entre os especialistas. Peritos independentes e representantes da indústria concluíram que os resultados apresentados podem ser mal interpretados devido à ausência de um protocolo padronizado para geração de emissões e medições analíticas especificamente validadas. Alguns

autores sugerem que, mesmo sem essa combustão como no caso dos cigarros tradicionais, os HTPs ainda liberam compostos nocivos que podem expor espectadores. Foi demonstrado que os IQOS emitidos tem níveis detectáveis e substanciais (até 2-6 mg /h durante um regime regular de fumo) de vários compostos orgânicos, incluindo n-alcanos, ácidos orgânicos e espécies aldeído como formaldeído, acetaldeído e acroleína. Estimou a dose de partículas submicrônicas depositadas no sistema respiratório dos indivíduos expostos à fumaça passiva de um cigarro combustível, um e-cigarro e IQOS, e a mais alta dose foi relatada como originada de cigarros combustíveis em comparação com dispositivos de não combustão. Contudo, as estimativas de dosimetria foram 50-110% maiores para IQOS do que para cigarros eletrônicos. Embora o aerossol IQOS tem emissões substancialmente mais baixas de compostos tóxicos em comparação aos cigarros tradicionais, ainda é uma fonte passiva de exposição. Com base em evidências de estudos não patrocinados pela indústria do tabaco, em geral, os resultados mostraram que o uso de HTP libera níveis mais baixos da maioria dos produtos químicos tóxicos e substâncias nocivas em comparação com os cigarros convencionais. No entanto, os compostos tóxicos não são completamente removidos do aerossol do HTP. Além disso, alguns estudos independentes sugeriram que os processos de pirólise ainda podem estar presente durante o uso do HTP. Por um lado, os níveis de alguns tóxicos podem ser reduzidos durante o uso de HTP, mas, por outro lado, os usuários de HTP podem ser expostos a níveis mais elevados de outros produtos químicos tóxicos e substâncias nocivas em comparação com fumo do tabaco³⁵.

A indústria do tabaco teve desempenho em múltiplos estudos in vitro em células epiteliais brônquicas humanas, células endoteliais arteriais coronárias, um modelo de cultura nasal 3-D, culturas organotípicas epiteliais gengivais, células monocíticas, e modelos de camundongos in vivo. Os resultados desses estudos indicaram que o aerossol de HTPs tem menor toxicidade e sem novos perigos em comparação com fumaça do cigarro. O extrato de aerossol aquoso de IQOS tem efeitos reduzidos na adesão de células monocíticas à células endoteliais coronárias humana em comparação com a referência aquosa de extrato de fumaça de cigarro. Os extratos de aerossol do IQOS também induzem menos inflamação e migração, e são menos citotóxicos do que aqueles de queima de

cigarros convencionais. O aerossol IQOS exerceu um impacto biológico mais fraco no organismo humano nas células epiteliais brônquicas do que fumaça de cigarro em concentrações semelhantes de nicotina. Comparado à fumaça do cigarro, houve um impacto substancialmente menor do aerossol IQOS em termos de alterações na morfologia do tecido, secreção de mediadores pró-inflamatórios, prejuízo à função ciliar, aumento das transcriptomas alteradas e perfis de expressão de miRNA. A exposição a aerossóis IQOS teve um impacto menor na fisiopatologia de culturas organotípicas gengivais humanas do que fumaça do cigarro convencional³⁵.

O material particulado total do IQOS teve um efeito menor na fosforilação oxidativa, expressão gênica e proteínas envolvidas no estresse oxidativo, em comparação com o total de partículas do cigarro de referência. A exposição de longo prazo ao material particulado total do IQOS teve um impacto biológico menor na linha celular epitelial brônquica humano em comparação com o material particulado total da fumaça do cigarro. O aerossol de glo também demonstrou uma redução significativa da atividade toxicológica in vitro em comparação com o cigarro convencional. Não houve efeito pró-inflamatório observado após o uso de glo. O aerossol glo não foi mutagênico no ensaio de mutagenicidade ou no linfoma de camundongo. Da mesma forma, nenhuma genotoxicidade mensurável ou características de citotoxicidade foram observadas após o uso do Ploom TECH, e os efeitos biológicos dos aerossóis Ploom TECH também foram menores do que a fumaça dos cigarros convencionais. A maioria dos estudos in vivo foram realizados com apolipoproteína. Modelos de camundongos com deficiência da proteína (ApoE - / -) expostos ao fumar cigarro ou o aerossol IQOS por 8 meses demonstraram que, em contraste à fumaça de cigarro tradicional, os aerossóis IQOS não afetam a regulação negativa de genes envolvidos na organização do citoesqueleto, na função contrátil do coração, ou nos genes relacionados às respostas inflamatórias. O aerossol IQOS reduziu os efeitos biológicos no fígado dos camundongos ApoE - / -. No entanto, foi observado um aumento significativo na alanina aminotransferase (ALT), no peso do fígado e vacuolização hepatocelular em ratos expostos a IQOS. Esses efeitos foram menores ou ausentes no caso de ratos expostos ao cigarro. A exposição ao aerossol IQOS não induziu

inflamação pulmonar ou enfisema, nem alterou consistentemente o perfil lipídico ou aumentou a formação da placa aórtica. Não havia efeito relevante da exposição ao aerossol IQOS no metabolismo de lipídios do pulmão. No entanto, todos os estudos apresentados acima foram realizados ou patrocinados pela indústria do tabaco. Além disso, a maioria deles foram publicados em um jornal que tinha uma história de ocultação pró-indústria. Uma revisão independente de produtos pré-clínicos patrocinados pela indústria e dados clínicos sobre IQOS, aponta para os potenciais efeitos hepatotóxicos do IQOS. Uma combinação de dados de animais e humanos revelam um padrão preocupante de possível hepatotoxicidade, principalmente considerando o curto período de exposição. Sugeriu-se que IQOS pode ter toxicidade de órgãos, não observada durante o tabagismo. Estudos experimentais independentes em animais e celulares sobre HTPs são muito limitados. Foi demonstrado que o aerossol IQOS convencional de um único bastão de tabaco pode prejudicar rapidamente e substancialmente a função endotelial em ratos, comparável à fumaça de um cigarro. O uso de IQOS não evita necessariamente o efeito adverso cardiovascular do tabagismo. Relatou-se que o aerossol emitido pelo IQOS danificou células epiteliais brônquicas humanas; no entanto, a citotoxicidade IQOS foi menor em comparação com o de um cigarro combustível, mas exibiu maior toxicidade do que um e-cigarro, que foi consistente com os dados da indústria do tabaco³⁵.

Uma análise química de aerossóis revelou que produtos de tabaco liberam níveis mais baixos de produtos químicos tóxicos em comparação com os cigarros convencionais. No entanto, compostos tóxicos não são completamente removidos do aerossol HTP e esses produtos ainda não são isentos de riscos. Os níveis de nicotina entregues ao aerossol por produtos de tabaco aquecidos são quase iguais aos da combustão convencional. Consequências para a saúde dos HTPs, bem como seu papel no hábito de fumar são desconhecidos. Entre os dados atualmente disponíveis sobre HTPs, a maioria dos artigos (52%) foram patrocinados pela indústria do tabaco³⁵.

Os estudos incluídos compararam as emissões de “heat-not burn” (HnB) com a fumaça de cigarros fabricados ou enrolados à mão, emissões de cigarros eletrônicos ou inalador de nicotina. Seis estudos independentes (não afiliados

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

aos fabricantes) foram realizados na Suíça, na Grécia, na Itália e no Japão. Dez estudos financiados por fabricantes de produtos de tabaco foram conduzidos na Suíça e no Reino Unido. Dois estudos independentes relataram a quantidade de nicotina por grama de tabaco em um bastão de tabaco IQOS regular ($15,2 \pm 1,1$ e $15,7 \pm 0,2$ mg / g) e em um bastão de tabaco mentol ($15,6 \pm 1,7$ e $17,1 \pm 0,6$ mg / g), respectivamente. Três independentes e cinco financiados pelo fabricante estudos relataram os níveis de nicotina no aerossol principal do HnB. Um estudo independente usou a máquina ISSO de tabagismo e sete utilizavam o regime HCl. Sob o regime ISO, o tubo de tabaco IQOS regular em média rendeu 0,30 mg de nicotina, enquanto sob o regime HCl níveis de nicotina no aerossol convencional foram 1,10-1,41 mg para IQOS, 0,46 mg para glo, 2,9 e 2,56 mg por 100 inalações ou 0,36 mg por uso único / 14 inalações para iFuse³⁶.

Em comparação com a nicotina na fumaça dos cigarros de referência, nicotina no aerossol IQOS convencional variou de 57% a 83% entre os estudos. Um estudo independente relatou que o IQOS entregou mais nicotina do que um cigarro eletrônico, mas menos do que um cigarro eletrônico tipo caneta ou tanque. Um estudo de fabricantes de glo relataram que glo distribuiu 40% da nicotina em comparação com IQOS e 23% em comparação com o cigarro de referência, e um estudo do fabricante do iFuse relatou que o iFuse por 14 inalações liberou menos nicotina do que um cigarro eletrônico tipo caneta (72%) e um cigarro de referência (19%)³⁶.

Os níveis de nicotina no aerossol IQOS convencional não diferiram entre estudos independentes e financiados pelo fabricante que usou o regime de sopragem de máquina HCl (1,30 vs. 1,28 mg de nicotina por bastão de tabaco, $t(17) = 0,34$, $p = 0,74$). Um estudo independente comparou as taxas de transferência de nicotina (definido como a proporção de nicotina nas emissões convencionais à nicotina em um pedaço de tabaco ou cigarro): as taxas de transferência de nicotina foram mais altas para bastões de tabaco IQOS regular (23,4%) e mentol (23,5%) do que para o cigarro de referência 3R4F (11,3%)³⁶.

Dois estudos independentes e seis financiados pelo fabricante relataram níveis de HPHC no HnB convencional aerossol em comparação com a fumaça do

cigarro. Um estudo independente usou dados de 50 marcas de cigarros dos EUA para comparar os níveis de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, mas os autores haviam usado inadvertidamente valores de referência obtidos sob HCl em vez de regime ISO. O estudo avaliando o iFuse calculou o rendimento HPHC por 100 em três baforadas no iFuse, mas seguiu um regime de HCl para o cigarro referência, criando discrepâncias em comparação com outros estudos. Em comparação com cigarros convencionais, sob regime de HCl derivado de emissões de máquina, HnB continham níveis mais baixos de nicotina (18% -73% daqueles na fumaça do cigarro), CO (redução $\geq 98\%$), HPHC (redução $\geq 62\%$) e alcatrão (redução $\geq 21\%$). Um estudo independente e três estudos financiados pelo fabricante usaram o regime de sopro da máquina HCl e relataram os resultados no mesmo HPHC nas principais emissões de IQOS: níveis de CO ($t(11) = 1,28, p = 0,23$), água ($t(8) = 0,43, p = 0,68$) e material particulado total ($t(8) = 1,77, p = 0,11$) não diferiram entre independente e estudos financiados. Comparado com estudos financiados pelo fabricante, o estudo independente relatou menos alcatrão (9,8 vs 15,0 mg, $t(8) = 4,8, p = 0,001$) e mais nitrosaminas específicas do tabaco (19,2 vs 14,2 ng de N-nitrosornicotina (NNN), $t(11) = 7,7, p < 0,001$; 12,3 vs 6,8 ng de nitrosamina derivada da nicotina cetona (NNK), $t(11) = 11,8, p < 0,001$; 4,5 vs 3,0 ng de N-nitrosoanabasina (NAB), $t(4) = 5,1, p = 0,007$; 34,0 vs 19,2 ng de N-nitrosoanatabina (NAT), $t(8) = 13,2, p < 0,001$) na corrente principal do aerossol IQOS de uma única barra de tabaco³⁶.

Sete estudos, três independentes e quatro financiados pelos fabricantes de tabaco, comparando emissões secundárias ou em fluxo lateral de HnB com fumaça de fábrica ou de cigarros manuseadas, cachimbos e charutos, aerossol de inalador de nicotina ou cigarros eletrônicos. Um único estudo financiado pela empresa Imperial Tobacco que não fabrica produtos HnB e explicitamente focados em emissões secundárias do produto HnB de um concorrente (IQOS), concluiu que, ao contrário de um cigarro eletrônico semelhante a um cigarro e um inalador de nicotina, IQOS produziu emissões de fluxo lateral. Da mesma forma, um estudo independente concluiu que emissões de partículas são mais elevadas de IQOS do que de um cigarro eletrônico do tipo caneta, o que pode ser explicado por emissões laterais. Seis estudos, três independentes e três financiado por fabricantes estudaram sobre partículas em emissões secundárias

de HnB. Um estudo relatou que um e-cigarro estilo de caneta e IQOS emitiram 25% do total de matéria particulada detectada na fumaça de um cigarro. Uso do e-cigarro produziu maior concentração de pico de partículas no ar do que o uso de IQOS, mas a quantidade total e o tempo para as partículas se dispersarem após o uso foram mais longas para IQOS e a composição das partículas não foi considerada. A maioria das partículas emitidas por IQOS foram <1000 nm, e as partículas emitidas por glo estavam no mesmo intervalo de tamanho (150-250 nm de diâmetro) que partículas na fumaça do cigarro. Comparado com a referência de cigarros, massa de partícula em emissões de um e-cigarro e IQOS eram <2% e da glo era <1%. Dois estudos pelo fabricante do IQOS não detectaram partículas importante nas emissões convencionais e de segunda mão do IQOS que estava em desacordo com os resultados de estudos independentes. Três estudos, um independente e dois financiados pelos fabricantes também relataram sobre HPHC em emissões secundárias. Todos os estudos detectaram HPHC no ar após o uso de HnB; os níveis de HPHC em emissões secundárias de HnB foram menores do que na fumaça do cigarro, mas o conteúdo relatado das emissões variou. Os métodos dos estudos independentes e financiados pelo fabricante eram heterogêneos para fazer comparações diretas. No entanto, o estudo independente detectou partículas e acroleína em emissões secundárias do IQOS, enquanto o fabricante que financiou o estudo não as detectou³⁶.

Evidências revisadas por pares sobre produtos de tabaco aquecidos indicam que HnB são dispositivos eficazes de entrega de nicotina que expõem os usuários e espectadores a substancialmente menos compostos prejudiciais e potencialmente prejudiciais do que fumar cigarros. A evidência é principalmente extraída de dados da indústria do tabaco e carece de pesquisas de longo prazo sobre os efeitos do uso de HnB na saúde. O perfil de danos do HnB precisa ser confirmado por pesquisa independente e comparado com outros produtos alternativos de nicotina que reduziram o perfil de exposição a riscos à saúde³⁶.

Produtos de tabaco aquecidos emergentes (HTPs) foram projetados para reduzir a exposição a tóxicos da fumaça do cigarro (CS), evitando a queima de tabaco e, em vez disso, aquecendo o tabaco. Estudou-se os efeitos da inalação de curto

prazo de aerossóis emitidos pelo HTP chamado IQOS no dano pulmonar e no recrutamento de células imunes para os pulmões em ratos. Numerosos marcadores de inflamação e dano pulmonar, incluindo albumina e pulmão infiltrado por células imunes, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas foram quantificados nos pulmões e no fluido broncoalveolar (BAL) de camundongos IQOS, CS ou expostos ao ar (controle negativo). É importante ressaltar que como um marcador substituto de dano às células epiteliais do pulmão, detectamos significativamente níveis aumentados de albumina no fluido BAL de camundongos expostos a HTP e CS comparados com controles negativos. O número total de leucócitos infiltrando os pulmões era equivalente em ambos os aerossóis IQOS e inalação CS e aumentaram significativamente em comparação com os expostos ao ar controles. Também se observou números significativamente aumentados de células T CD4 + IL-17A +, um marcador de resposta imune de células T, em ambos os grupos em comparação com controles de ar; no entanto, os números eram mais elevados após a exposição CS. Finalmente, o número de células T CD4 + ROR, um fator inflamatório subtipo de célula T que expressa o fator de transcrição que é essencial para promover a diferenciação em células Th17 pró-inflamatórias, foram significativamente aumentados em ambos os grupos em comparação com controles expostos ao ar. Os níveis de várias citocinas no BAL foram significativamente elevados, refletindo um meio pró-inflamatório. O estudo demonstra que a inalação de aerossóis de curto prazo de IQOS gera danos e alterações pró-inflamatórias no pulmão que são substancialmente semelhantes às provocadas por exposição à fumaça do cigarro. A exposição de camundongos a IQOS, um dos candidatos a produtos de tabaco de risco modificado, induz o acúmulo de células imunes inflamatórias nos pulmões e aumenta os níveis de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias no líquido BAL. Um pulmão com tão exacerbado microambiente pró-inflamatório está associado com dano de células epiteliais pulmonares de camundongos expostos ao IQOS, sugerindo uma associação potencial com o comprometimento da função pulmonar³⁷.

É bem conhecido que vários compostos de carbonila são gerados pelo aquecimento de bastões de tabaco (“heatsticks”) para HTPs. Quando os bastões de HTP são aquecidos usando um dispositivo de HTP, não é apenas o tabaco

no tabaco na peça consumível aquecida, mas os filtros na parte do bocal também podem ser aquecidos por transferência de calor do tabaco aquecido. Neste estudo, a possibilidade de produzir carbonilas a partir dos filtros do bastão de HTP aquecido foi examinada usando vários bastões HTP e seus dispositivos HTP correspondentes. Muitos materiais diferentes de aquecimento foram examinados, e a geração de compostos de carbonila a partir dos filtros aquecidos de bastões HTP puderam ser confirmados. Quando o aerossol HTP foi gerado pelo aquecimento do bastão HTP usando seu dispositivo na forma convencional, o formaldeído (FA) foi detectado nas amostras de aerossol HTP a uma concentração de 0,641 +/- 0,092 g / bastão. No entanto, as amostras de aerossol HTP geradas pelo aquecimento de algumas partes do bocal HTP sem o tabaco continha concentrações mais altas de FA (0,945 +/- 0,214 g / bastão). Embora o método para a geração de aerossóis de bocal não ser o convencional, podendo ter levado a uma absorção de energia diferente durante o aquecimento, esses resultados mostram que mais FA pode ser gerado por aquecer o filtro do que aquecer o tabaco. Semelhante ao FA, acroleína (ACR) também foi gerada pelo parcial aquecimento de filtros de bastão HTP. Além disso, acetaldeído (AA) e propionaldeído (PA) foram detectados no aerossol HTP gerado pelo aquecimento parcial de filtros de bastão HTP. HTPs têm sido considerados como alternativas aos cigarros convencionais para reduzir os riscos à saúde de substâncias nocivas na fumaça do cigarro (ou aerossol HTP). Como avaliações anteriores normalmente apenas analisaram e compararam os compostos nocivos em aerossóis HTP e fumaça de cigarro convencional, o aerossol HTP é considerado preferencial em termos de riscos à saúde. No entanto, para alcançar a regulação eficaz de HTPs, a geração de compostos prejudiciais por filtros aquecidos de tabaco nos HTPs deve ser considerada durante as avaliações de segurança dos HTPs³⁸.

Tem havido um aumento no uso de produtos de tabaco aquecido (HNB). Contudo, seus efeitos nas células epiteliais alveolares (AECs) permanecem desconhecidos. AECs são o alvo celular de doenças respiratórias convencionais relacionadas ao tabagismo, como doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática e câncer de pulmão, cuja patogênese envolve estresse oxidativo. Neste estudo, AECs primários de ratos foram isolados, cultivados e

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

estimulados pelo extrato de fumaça de cigarro HNB (CSE). Os dados indicam que AECs de ratos expostos a HNB CSE induziram a genes de resposta ao estresse oxidativo (por exemplo, Hmox-1, Gsta1, Gsta3 e Nqo1). Também se comparou a resposta ao estresse oxidativo entre dois tipos diferentes de células AECs, células alveolares tipo I (tipo ATI) e células tipo II (ATII), e entre dois diferentes tipos de cigarro, cigarros HNB e cigarros convencionais. As expressões de Gsta1, Gsta3 e Nqo1 foram maiores em células ATII do que células semelhantes a ATI em resposta a HNB e cigarros convencionais, mas não houve diferença significativa em seus níveis de expressão entre o cigarro HNB e o cigarro convencional. Juntos, os resultados sugerem que os cigarros HNB têm potencial semelhante aos cigarros convencionais para induzir resposta de estresse oxidativo em AECs³⁹.

O tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças cardiovasculares. Este estudo teve como objetivo elucidar ainda mais o papel das ceramidas, como uma classe lipídica chave desregulada em estados de doença. Desenvolvemos e validamos o método LC-MS / MS para ceramidas (Cer (d18: 1/16: 0), Cer (d18: 1/18: 0), Cer (d18: 1/24: 0) e Cer (d18: 1/24: 1 (15Z)) para a quantificação absoluta. Implantamos juntamente com a análise proteômica e transcriptômica para avaliar os efeitos da fumaça do cigarro (CS) do cigarro de referência, bem como aerossóis de tabaco aquecido (HnB) e produtos de vapor eletrônico na apolipoproteína. Camundongos deficientes em apolipoproteína (ApoE - / -) ao longo de vários pontos de tempo. Nos pulmões, a exposição a CS elevou substancialmente as proporções de Cer (d18: 1/24: 0) e Cer (d18: 1/24: 1) para Cer (d18: 1/18: 0) em dois estudos independentes de inalação de camundongos ApoE - / -. Dados de estudos anteriores, em ambos os camundongos ApoE - / - e de tipo selvagem, confirmaram ainda mais a reprodutibilidade deste achado. Elevação dessas ceramidas também foram observadas no plasma / soro, no fígado [para o Cer (d18: 1/24: 1 (15Z)) para Cer (d18: 1/18: 0)], e na aorta abdominal. Além disso, os níveis de ceramidase ácida (Asah1) e glucocerebrosidase (Gba) (enzimas lisossômicas envolvidas na hidrólise de glicosilceramidas) foram consistentemente elevadas nos pulmões após exposição a CS. Em contraste, a exposição ao produto de tabaco HnB e

aerossóis de vapor eletrônico não induziu mudanças significativas nos perfis de ceramida ou enzimas associadas⁴⁰.

Realizamos um estudo de inalação expondo camundongos ao aerossol do sistema de aquecimento de tabaco (THS) 2.2 ou fumaça de cigarro de referência 3R4F (CS) para até 18 meses, avaliando a toxicidade crônica e a carcinogenicidade. Todos os camundongos expostos apresentaram menor peso do timo e do baço, menor contagens de linfócitos sanguíneos e concentrações de lipídios séricos do que camundongos simulados, provavelmente por causa efeitos do estresse e / ou nicotina. Ao contrário dos camundongos THS 2.2 expostos a aerossol, os camundongos expostos a CS mostraram aumento do peso do coração, alterações nos perfis nos glóbulos vermelhos e parâmetros séricos da função hepática. Da mesma forma, aumento da inflamação pulmonar, alteração da função pulmonar e alterações enfisematosas foram observadas apenas em camundongos expostos a CS. Alterações histopatológicas em outros órgãos do trato respiratório foram significativamente menores nos grupos expostos a aerossol com THS 2.2 do que no grupo exposto a CS. A exposição crônica ao aerossol THS 2.2 também não aumentou a incidência ou multiplicidade de adenomas bronquíolo alveolares ou carcinomas em relação ao sham, enquanto a exposição ao CS, sim. Camundongos machos expostos ao aerossol THS 2.2 tiveram uma taxa de sobrevivência mais baixa do que camundongos sham, relacionado a um aumento da incidência de problemas urogenitais que parecem estar relacionados a fatores congênitos em vez de exposição ao item de teste. O menor impacto da exposição ao aerossol THS 2.2 no desenvolvimento do tumor e toxicidade crônica é consistente com os níveis reduzidos de constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais no aerossol THS 2.2 em relação ao CS. A totalidade das evidências deste estudo apoia o potencial de redução de risco de THS 2.2 para doenças pulmonares em comparação com cigarros⁴¹.

Os cigarros eletrônicos (E-cigs) e mais recentemente os produtos de tabaco aquecidos (HTP) fornecem alternativas para fumantes, visto que são geralmente considerados menos prejudiciais do que os cigarros convencionais. No entanto, é crucial para comparar os riscos à saúde desses diferentes dispositivos

emergentes, a fim de determinar qual produto deve ser preferido para substituir o cigarro. O presente estudo teve como objetivo comparar a composição das emissões de HTP, E-cigs e cigarros convencionais, em relação a compostos nocivos ou potencialmente nocivos selecionados, e seus impactos tóxicos nas células epiteliais brônquicas humanas BEAS-2B. O HTP emitiu menos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e carbonilas do que o cigarro convencional. No entanto, as quantidades desses compostos em aerossóis HTP eram ainda mais elevadas do que em vapores e-cig. Concordantemente, o aerossol HTP mostrou citotoxicidade reduzida em comparação com a fumaça de cigarro, mas superior a vapores de E-cig. O HTP e E-cig têm o potencial de aumentar o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, de forma semelhante à fumaça do cigarro, mas após exposições mais intensas. Além disso, o aumento da energia do E-cig afetou os níveis de certos compostos tóxicos e o estresse oxidativo relacionado. O estudo fornece dados importantes necessários para avaliação de risco, demonstrando que o HTP pode ser menos prejudicial do que o cigarro de tabaco, mas consideravelmente mais prejudicial do que o e-cig⁴².

Com cigarros convencionais, o cone aceso atinge temperaturas de > 900 ° C, resultando na produção de numerosos tóxicos e níveis significativos de radicais livres altamente reativos. Na tentativa de eliminar a combustão e ainda entregar nicotina e aromatizantes, um produto de tabaco alternativo mais recente tem surgido conhecido como “heat-not-burn” (HnB). Esses produtos aquecem o tabaco a temperaturas de 350 ° C dependendo do dispositivo, permitindo a volatilização da nicotina e aromatizantes, potencialmente limitando a produção de tóxicos relacionados à combustão. Para entender melhor como os designs desses novos produtos podem ser comparados aos cigarros convencionais e diferentes estilos de eletrônicos cigarros (E-cigs), medimos e caracterizamos parcialmente sua produção de radicais livres. Radicais de fase particulada foram detectados apenas em cigarros convencionais. Radicais livres de fase gasosa foram detectados na fumaça / aerossol de todos os produtos de HnB (IQOS, Glo) com níveis de 12 pmol / 5 puffs, sendo semelhante a E-cigs (Juul, SREC, box mod e-cig) e dispositivos híbridos (Ploom) (40 pmol / sopro), mas 50 vezes menor do que cigarros convencionais (1R6F). Os radicais da fase gasosa diferiam em polaridade com produtos HnB e cigarros convencionais que produzem mais

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

radicais polares em comparação com os produzidos a partir de e-cigs. A produção de radicais livres deve ser considerada na avaliação do perfil toxicológico dos produtos de liberação de nicotina⁴³.

Os produtos de tabaco aquecido são projetados para aquecer o tabaco processado em vez de queimá-lo, reduzindo significativamente a formação de constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais (HPHCs) encontrados na fumaça de cigarro e, em última análise, reduzindo o risco de doenças relacionadas ao fumo. O produto de Tabaco Aquecido com Carbono (CHTP), um produto de tabaco aquecido semelhante em aparência e ritual de uso aos cigarros, tem sido desenvolvido para fumantes que, de outra forma, continuariam fumando como uma alternativa aos cigarros. Para avaliar a reprodução do risco de potencial dano de CHTP, é fundamental quantificar a exposição a HPHCs e consequente distúrbios da via envolvidos no início da doença em fumantes que mudam para CHTP. Neste estudo de grupo paralelo de 2 braços, fumantes saudáveis adultos, que não queriam parar, foram randomizados para mudar para CHTP 1,2 (n = 80) ou continuar usando cigarros (n = 40) por 5 dias em confinamento seguido por 85 dias em um ambiente ambulatorial. Os desfechos incluíram biomarcadores de exposição (BoExp) a HPHCs e à nicotina, excreção urinária de constituintes mutagênicos (ensaio de Ames), atividade do CYP1A2, e biomarcadores de efeito e segurança. Na mudança para CHTP, BoExp foi 40% a 95% menor em comparação com fumantes após 5 dias de uso do produto, com reduções sustentadas (36% a 93%) observadas no dia 90. Mutagenicidade na urina e atividade de CYP1A2 também foi inferior no grupo CHTP. A exposição à nicotina foi maior no grupo CHTP no dia 5, mas foi semelhante entre os dois grupos no dia 90. Mudanças favoráveis em alguns biomarcadores de efeito foram observadas no grupo CHTP mostrando reduções na contagem de leucócitos, molécula-1 de adesão intracelular solúvel e 11-deidro tromboxano B2, respectivamente, indicativo de inflamação reduzida, disfunção endotelial e atividade plaquetária. A mudança de cigarros para CHTP resultou em uma exposição significativamente reduzida a HPHCs e foi associado a melhorias observadas em alguns biomarcadores de efeito representativos de mecanismos patogênicos de vias subjacentes ao desenvolvimento de doenças relacionadas ao tabagismo⁴⁴.

A fumaça do cigarro (CS) causa efeitos adversos à saúde e, para o fumante que não cessa, produtos de tabaco de risco modificado (MRTPs) podem ser uma alternativa para reduzir o risco de desenvolver doenças relacionadas ao tabagismo. Os desfechos toxicológicos padrão podem carecer de sensibilidade, com abordagens de toxicologia de sistemas produzindo percepções mais amplas sobre os mecanismos toxicológicos. Em um estudo de toxicologia de sistemas de 6 meses em ApoE / camundongos, conduziu-se uma análise multimômica integrativa para avaliar os efeitos dos aerossóis do Produto de tabaco aquecido carbono (CHTP) 1.2 e Sistema de aquecimento de tabaco (THS) 2.2 - um potencial e um candidato MRTP com base no princípio de calor sem queima (HnB) - em comparação com CS em concentrações de nicotina correspondentes. Os efeitos da exposição molecular nos pulmões foram medidos por transcriptômica de mRNA / microRNA, proteômica, metabolômica e lipidômica. A análise de dados integrativa incluiu análise de fator multi-Omics e interpretação de rede funcional multimodal. Em todas as cinco modalidades de dados, a exposição CS foi associada a um aumento da resposta ao estresse inflamatório e oxidativo e alterações lipídicas / surfactantes. Após a exposição ao aerossol de HnB, esses efeitos foram muito mais limitados ou ausentes, com reversão da indução de efeitos após a cessação do CS e mudança para CHTP 1.2. A análise da rede funcional revelou complexo induzido por CS interações imunorregulatórias através das camadas moleculares investigadas (por exemplo, itaconato, quinolinato, e miR-146) e destacou o envolvimento do eixo de estresse oxidativo heme-Hmox-bilirrubina por CS. Este trabalho exemplifica como abordagens multiômicas podem ser alavancadas em estudos de toxicologia de sistemas e o conjunto de dados multi-omics gerado pode facilitar o desenvolvimento de métodos de análise e pode render mais informações sobre os efeitos das exposições toxicológicas no pulmão de camundongos⁴⁵.

Para regular sistematicamente novos tipos de cigarros para os quais sua segurança ainda não foi verificada, como “heat-not-burn” (HNB) e cigarros eletrônicos (E-Cigs), a identificação de produtos químicos na fumaça do novo cigarro é necessária. No entanto, isso é desafiador devido ao grande número de novos tipos de cigarros e suas diferentes abordagens de vaporização. Para

resolver este problema, relatamos aqui o desenvolvimento de um padrão novo de sistema de geração de fumaça de cigarro (SNCSG) baseado no controle de temperatura de aquecimento, que é capaz de gerar fumo para todos os tipos de cigarros novos. A validação do sistema desenvolvido também foi realizada através da análise dos compostos de carbonil (por exemplo, formaldeído e acetaldeído) na nova fumaça de cigarro de produtos HNB e E-Cigs gerados pelo sistema SNCSG sob diferentes temperaturas de aquecimento. Os resultados analíticos foram usados para validar o sistema SNCSG em comparação com os de estudos anteriores. Em todas as novas amostras de fumaça de cigarro, as concentrações de formaldeído e acetaldeído aumentaram dramaticamente com o aumento da temperatura de aquecimento, especialmente sobre a faixa de aquecimento de referência de cada dispositivo HNB (concentração média (micrograma / cigarro, n = 5 (Amostras de HNB e E-Cig)): formaldeído = 0,373 a 5.841 (250 a 320 °C), e acetaldeído = 0,088 a 27,60 (250 a 320 °C). No caso das amostras HNB, as diferenças de concentração determinadas pela temperatura de aquecimento do bastão de tabaco foram estatisticamente significativas (formaldeído e acetaldeído). Na maioria das amostras de fumaça, acroleína e propionaldeído foram detectadas sob condições de temperatura de aquecimento relativamente alta (> 250 °C) em $0,50 \pm 1,76$ micrograma / cigarro, enquanto acetona foi detectada sob condições de baixa temperatura de aquecimento (<250 °C) em $0,09 \pm 0,17$ micrograma / cigarro⁴⁶.

Vários estudos mostram que o tabagismo convencional materno durante a gravidez tem sido associado a concentração de espermatozóides reduzida em filhos. O desenvolvimento do tabaco aquecido (HnB) ganhou um número crescente de seguidores. No entanto, os efeitos do tabagismo HnB pré-natal na prole do sexo masculino ainda são desconhecidos. Camundongos CD-1 grávidas foram expostas ao aerossol IQOS (tabaco HnB) de bastões de calor, fumaça convencional de 3R4F (cigarros convencionais) ou ar limpo, usando um sistema de exposição de corpo inteiro. Camundongos descendentes machos adultos foram divididos em seis grupos: controle (descendência de 5 e 15 semanas de idade), IQOS (5 e 15 semanas de idade) e 3R4F (5 e 15 semanas de idade). Espermatogênese, características do esperma, testosterona sérica e morfologia do túbulo seminífero foram avaliados. Exposição pré-natal IQOS

aumentou a morfologia anormal do túbulo seminífero e diminuição da produção de espermatozoides em 5 semanas, mas exposição a 3R4F não. A exposição pré-natal ao aerossol IQOS retarda a maturação sexual da prole masculina ou afeta negativamente a função testicular masculina da prole mais do que a fumaça de um cigarro de combustão⁴⁷.

Foi investigado o impacto molecular, estrutural e funcional de aerossóis de risco de candidatos de produtos do tabaco modificado (cMRTP), o Carbon Heated Tobacco Product (CHTP) 1.2 e Tobacco Heating System (THS) 2.2, em comparação com a fumaça do cigarro convencional (CS) no sistema cardiovascular de camundongos ApoE - / -. Camundongos ApoE - / - fêmeas foram expostas a aerossóis de THS 2.2 e CHTP 1.2 ou a CS de 3R4F cigarro de referência por até 6 meses em concentrações de nicotina correspondentes. Um grupo de Cessação e Troca (3 meses de exposição a 3R4F CS seguido por ar filtrado ou CHTP 1,2 por 3 meses) foram incluídos. Os efeitos cardiovasculares foram investigados por exames ecocardiográficos, histopatológicos, imunohistoquímicos e transcriptômicos. A exposição contínua a aerossóis cMRTP não afetou a progressão da aterosclerose, função cardíaca esquerda estrutura ventricular (LV), ou o transcriptoma cardiovascular. A exposição a 3R4F CS desencadeou progressão da aterosclerose, redução da fração de ejeção sistólica e fração de encurtamento, causou hipertrofia do VE do coração e iniciou uma desregulação significativa nos transcriptomas do ventrículo cardíaco e aorta torácica. Importante, as mudanças estruturais, funcionais e moleculares causadas por 3R4F CS foram melhoradas na cessação do tabagismo e troca de grupos. A exposição a aerossóis de cMRTP carecia da maior parte da exposição funcional, estrutural e efeitos moleculares. Parar de fumar ou mudar para aerossol CHTP 1.2 causou recuperação semelhante dos efeitos do 3R4F CS no modelo ApoE - / -, sem mais aceleração da progressão da placa além da taxa relacionada ao envelhecimento⁴⁸.

Questão 5

Quais são os riscos e impactos à saúde dos DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido conhecidos até o momento?

O DEF do tipo tabaco aquecido (IQOS) incluiu vários tipos de dados relacionados à saúde e informações de apoio que auxiliam na avaliação dos riscos de saúde de curto prazo. Relatórios de dados de segurança para THS 2.2, incluindo segurança cumulativa, informações resumidas de oito estudos clínicos concluídos, dois estudos clínicos em andamento, vigilância pré-mercado de segurança cobrindo seis estudos de pesquisa de mercado e um estudo de percepção e comportamento, bem como foram apresentados estudos de vigilância pós-comercialização fora dos EUA e uma análise de eventos adversos em estudos clínicos. Em oito ensaios clínicos, eventos adversos (AEs) associados às exposições ao THS 2.2 foram semelhantes às aquelas normalmente encontradas com o uso de cigarro convencional. Um total de 717 AEs foram relatados. A maioria (> 95%) não era grave, leve a moderado em gravidade, esperado e temporário. Estes abrangeram efeitos de saúde agudos e de curto prazo, incluindo cardiopulmonar, nasofaríngeo, neurológico e anomalias laboratoriais. O número de AEs graves relatados foi relativamente baixo entre os oito estudos clínicos (N = 19). Destes 19 AEs graves, 16 ocorreram no ensaio clínico de 90 dias com base nos EUA. Nenhuma morte foi relatada para quaisquer sujeitos participantes nos ensaios clínicos. Embora o requerente tenha determinado que a maioria dos os AEs relatados não foram relacionados ao uso do produto, a exposição ao THS 2.2 não pode ser descartada como contribuindo para ou exacerbar aqueles AEs tipicamente associados à exposição ao tabaco (por exemplo, tosse, dor de cabeça, síncope). Dois AEs graves foram relatados, mas não estavam relacionados ao IQOS ou à investigação e resolvidos com tratamento. Doze EAs graves foram relatados durante o período ambulatorial; todos foram devido a anormalidades clínicas e resultados de laboratório e não foram relacionados ao uso do produto. No estudo de uso real (THS-PBA-07-US), um único estudo multicêntrico prospectivo que expôs 1.158 diariamente fumantes de cigarro convencional a THS 2.2 em um ambiente natural, próximo ao do mundo real, 121 AEs foram relatados por 48 participantes. A maioria era esperada; 102 AEs não eram graves e 19 eram graves. Dor de cabeça foi o mais frequentemente relatado como EA não sério. A gravidade não foi relatada em 50% dos casos⁴⁹.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Os relatórios de EA pós-comercialização sobre IQOS têm sido esparsos, apesar de cada vez mais difundidos internacionalmente desde sua introdução comercial no Japão e na Itália em 2014. Relatório de atualização de segurança (PMI-SURV-2016_SUR01), publicado em abril de 2016, relatou dois eventos adversos graves (distúrbios do sistema nervoso / síncope). Os AEs graves envolveram "THS 2.2 e 2.4 / Todas as variantes" e foram relatados de uma "espontânea não especificada fonte." Uma revisão da literatura clínica publicada fornecida pelo fabricante no momento do pedido encontrou um relato de caso de um EA grave de THS 2.2. Um jovem adulto japonês do sexo masculino desenvolveu pneumonia eosinofílica aguda após aumentar seu consumo de "heatsticks". Esta doença tem uma associação conhecida com produtos de tabaco e não é exclusivo do THS 2.2.71. O FDA conduziu uma revisão independente da literatura clínica para verificar se algum evento adverso sério havia sido relatado com a experiência de produtos referidos na literatura como sistemas de aquecimento de tabaco. Uma pesquisa foi concluída em 31/01/17 e repetida em 05/12/17. Apenas o caso descrito acima diz respeito a um sistema de aquecimento de tabaco de nova geração. Embora o dispositivo neste caso não foi explicitamente nomeado, a descrição era consistente com IQOS. Os demais artigos descritos de pequenos estudos de gerações anteriores de produtos de tabaco aquecidos, mostraram mudanças "menores, mas favoráveis, em alguns parâmetros cardiopulmonares e inflamatórios para aqueles que usam o produto de tabaco aquecido em comparação com um cigarro convencional⁴⁹.

Os quatro estudos de exposição reduzida demonstraram que a mudança do tabagismo convencional para o uso de IQOS (com produtos regulares e mentolados) resultou em redução substancial na exposição sistêmica a biomarcadores de exposição (BOEs) selecionados da linha de base ao dia 5, variando de 47% a 96%. A cinética e a magnitude da diminuição dos níveis de BOE observada no braço IQOS aproximou-se dos níveis observados no braço de abstinência de fumar. No entanto, as reduções observadas foram atenuadas por meio do período ambulatorial (estudos usando IQOS mentolado); no dia 90, as reduções variaram de 34% a 86% e de 46% a 86%. Nestes estudos, as exposições sistêmicas à nicotina foram semelhantes no IQOS e no braço de cigarro convencional. Os estudos de exposição reduzida demonstraram

pequenas melhorias em alguns dos biomarcadores de potencial dano (BOPHs) no braço IQOS, em relação aos fumantes continuados; no entanto, o significado das mudanças é incerto. Não foram observadas diferenças substanciais durante os 90 dias de exposição. Isso pode ser porque os marcadores escolhidos não foram observados por tempo suficiente, não eram específicos do tabaco ou não foram adequadamente sensíveis para detectar mudanças na fisiologia. Não está claro o quão preditivos os biomarcadores escolhidos são de risco para doenças relacionadas ao tabaco a longo prazo⁵⁰.

Resumimos nove artigos que compararam os níveis de exposição a biomarcadores de HPHC, características de liberação de nicotina, topografia de sopro humana, efeito na vontade de fumar e satisfação subjetiva com produtos de tabaco aquecidos. Os seis RCTs (um deles relatados em dois artigos) e dois estudos crossover são apresentados pelo tipo de produto de tabaco aquecido que avaliaram²⁰.

Vaporizador de tabaco de folhas soltas: um estudo independente usou um design crossover (de modo que cada um dos 15 participantes passou por todas as três condições) para comparar o tabaco de folhas soltas (produto de tabaco aquecido Pax), cigarros convencionais e E-cigarro (CE) tipo caneta. O estudo comparou a oferta de nicotina, níveis de concentração de CO no ar expirado e supressão de sintomas da abstinência de nicotina após curtos períodos de uso. O curto período de uso consistiu em 10 baforadas separadas por 30 segundos e cada período foi separado por 60 minutos. Os mais altos níveis plasmáticos de nicotina foram relatados após o uso do cigarro (24,4 ng / mL), os níveis mais baixos foram encontrados após o uso de produto de tabaco aquecido (14,3 ng / mL) e o menor após o uso de Cigarro eletrônico (9,5 ng / mL). O CO do ar expirado da linha de base era de cerca de 5 partes por milhão para todas as condições. Após dois períodos fumando um cigarro, isso aumentou significativamente (até 16,9 partes por milhão, $p < 0,001$), que contrastou com diminuições pequenas, mas significativas após períodos de produto de tabaco aquecido e uso de CE ($ps < 0,05$); nenhuma diferença entre o os dois últimos foram observados. A oferta de nicotina foi associada à supressão dos sintomas de abstinência da nicotina; fumar um cigarro os suprimia mais, o uso de produto

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

do tabaco aquecido foi menos eficaz e o uso de CE foi o menos eficaz. Baseado nas respostas dos participantes a uma versão especificamente modificada dos efeitos diretos do produto (questionário de escala), os autores do estudo concluíram que o produto do tabaco aquecido e o CE eram menos satisfatórios do que os cigarros²⁰.

Produto de tabaco aquecido a carbono: um RCT financiado pelo fabricante comparou os níveis de exposição a HPHC entre fumantes que foram randomizados para usar um CHTP (predecessor do TEEPS), para continuar a fumar, ou abster-se de fumar, por cinco dias em "confinamento", ou seja, em um ambiente controlado, ambiente sem acesso a outros produtos (n = 112). Após a troca de grupo, os fumantes no grupo CHTP demonstraram menos exposição a HPHC do que os participantes que continuaram fumando. Fumantes do grupo CHTP alteraram seu comportamento: tomaram baforadas mais frequentes e mais longas, apresentaram maior média e volume total de sopro. No dia cinco, o consumo do produto por aqueles randomizados para o CHTP foi relatado ser 19,7 em comparação com 18,8 cigarros entre os fumantes randomizados para continuar a fumar cigarros. No final do período de confinamento de cinco dias, os equivalentes de nicotina medidos na urina no grupo CHTP foram relatados em 19,1 ng / mL em comparação com 17,2 ng / mL no grupo de fumantes de cigarro, cotinina plasmática nas últimas 24 horas foi de 319,8 mg versus 289,8 mg; essas diferenças não foram estatisticamente significativas²⁰.

Sistema de aquecimento de tabaco 2.1 (THS 2.1): dois RCTs financiados pelo fabricante relataram avaliações no THS 2.1. Um ensaio comparou o perfil de administração de nicotina farmacocinética de THS 2.1 com cigarros não mentolados e preferidos de fumantes (n = 28). Após o uso único, o THS 2.1 e os cigarros foram relatados como semelhantes em quão rápido os níveis de nicotina no plasma atingiram o pico (mediana para ambos: 8 minutos), redução da vontade de fumar e na duração da meia-vida da nicotina (2,6 horas para THS 2.1 e 2,5 horas para um cigarro). No entanto, em comparação com os cigarros, THS 2.1 ofertou níveis de pico mais baixos de nicotina após o uso único e em um dia (70% e 62%, respectivamente) e os participantes consumiram menos bastões de tabaco do que os fumantes fumaram cigarros durante um dia de uso

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

(10,9 bastões de tabaco versus 16,7 CPD). THS 2.1 foi considerado como menos gratificante em efeitos sensoriais e físicos; nos escores de avaliação do cigarro modificados, THS 2.1 foi classificado significativamente mais baixo em quatro das cinco subescalas (satisfação com o fumo, recompensas psicológicas, prazer na sensação do trato respiratório e redução do desejo). Outro estudo comparou os níveis de exposição ao HPHC em fumantes randomizados para usar THS 2.1 com fumantes randomizados para continuar fumando; ambos os grupos permaneceram em confinamento por cinco dias (n = 40). A exposição ao HPHC foi relatada como sendo menor no grupo THS 2.1. Em contraste com as descobertas do estudo anterior, que mostraram menos uso durante um dia, neste estudo de cinco dias, os fumantes do grupo THS 2.1 usaram até 35% mais bastões de tabaco do que os cigarros do outro grupo (27,2 e 20,1 respectivamente). Apesar da baforada compensatória (aumento da frequência, duração e volume), os usuários de THS 2.1 alcançaram apenas 85% e 88% da nicotina e cotinina do grupo do cigarro no último dia de confinamento. As pontuações da avaliação modificada do cigarro foram novamente significativamente mais baixas para o THS 2.1 nas mesmas quatro subescalas²⁰.

Sistema de aquecimento de tabaco 2.2 (THS 2.2): a revisão identificou um único relato de caso relacionado ao uso, uma publicação em um estudo crossover randomizado do fabricante e quatro publicações relatando três ECRs financiados pelo fabricante usando THS 2.2 que é equivalente a o IQOS disponível comercialmente. O relato de caso descreveu um caso de pneumonia eosinofílica aguda em um homem de 20 anos do Japão que usou 20 bastões de tabaco IQOS por dia durante seis meses e 40 bastões de tabaco IQOS por dia durante duas semanas antes da hospitalização. Com base na relação entre o tabagismo e este tipo de pneumonia, o relato de caso os autores presumiram que o rápido aumento no uso diário de bastões de tabaco havia causado o aparecimento da pneumonia eosinofílica aguda. O estudo crossover randomizado foi conduzido no Japão e avaliou as propriedades farmacocinéticas de entrega de nicotina regular e mentol THS 2.2 em comparação com cigarros (n = 44) e goma de mascar de nicotina (n = 18). Os autores do estudo concluíram que o uso de THS 2.2 regular e mentolado liberava nicotina de maneira semelhante ao uso de cigarros mentolados e regulares. Em detalhes, em comparação com os cigarros,

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

a farmacocinética da nicotina para os bastões de tabaco regulares e mentolados foram semelhantes entre si e semelhantes aos cigarros: as concentrações plasmáticas máximas para os bastões de tabaco regulares e mentolados e cigarros foram atingidas em seis minutos, a exposição real à nicotina foi comparável (proporção THS 2.2: cigarros: 96,3% para regulares, 98,1% para mentol), assim como meia-vida da nicotina (93,1% e 102,3%). A taxa de concentração de pico de nicotina para barras de tabaco regulares versus cigarros foi de 103,5% e 88,5% para barras de tabaco mentol versus cigarros. Em relação ao chiclete de nicotina, os resultados são menos claros, provavelmente devido à pequena amostra. Os bastões de tabaco regulares pareceram superar os bastões de mentol para exposição real à nicotina (127,2% e 55,9%) e concentração máxima de nicotina (240,2% e 101,6%); no entanto, com apenas 18 participantes, isso pode ser devido ao acaso. Em relação à goma, a meia-vida da nicotina foi de 87,3% para bastões de tabaco regulares e de 92,1% para bastões de mentol. Quatro artigos relataram os três RCTs. Dois ECRs financiados pelo fabricante, um realizado no Japão e outro na Polônia, compararam a exposição a HPHC em fumantes que estavam em confinamento randomizados para usar THS 2.2 regular por cinco dias, para continuar fumando seus cigarros de não mentol ou abstinência de fumar (ambos os ECRs n = 160). Dois artigos relataram os resultados de um RCT financiado pelo fabricante comparando mentol THS 2.2 com cigarros mentolados realizados no Japão, onde a exposição a HPHC e mudança nos marcadores de risco à saúde foram avaliados após cinco dias em confinamento e mais 85 dias em ambiente ambulatorial. Este RCT também teve um terceiro grupo de participantes randomizados para se abster de fumar. Os três RCTs relataram o uso diário do produto no final de cinco dias em confinamento e forneceram resultados contrastantes; no ensaio no Japão, o grupo THS 2.2 usou significativamente menos (em média 20%) bastões de tabaco do que o grupo de fumantes que fumou cigarros, enquanto no ensaio na Polônia, o grupo THS 2.2 usou significativamente mais (em média 25%) bastões de tabaco do que os cigarros do outro grupo. No estudo do mentol, o uso diário de barras de tabaco e cigarros não diferiu. Publicações em todos os três RCTs relataram níveis mais baixos de exposição a biomarcadores de HPHC em fumantes que mudaram para o THS 2.2 em comparação com fumantes que continuaram fumando. Nos três estudos,

a redução da exposição ao HPHC nos grupos THS 2.2 se aproximou daquela relatada nos grupos randomizados para a abstinência do fumo²⁰.

O RCT com acompanhamento de 90 dias (342) mediu adicionalmente as alterações em um conjunto de marcadores de risco associados à doença cardiovascular (DCV) (por exemplo, funções endoteliais, metabolismo do colesterol, funções plaquetárias, inflamação e estresse oxidativo). Quando comparados com fumantes que continuaram a fumar cigarros mentolados, fumantes que foram randomizados para usar mentol THS 2.2 foram relatados para mostrar melhorias nos marcadores de risco associados com disfunção endotelial, estresse oxidativo, inflamação e contagens de colesterol de lipoproteína de alta densidade, com as alterações supostamente se aproximando daqueles no grupo randomizado para completa abstinência. No entanto, os participantes podem não estar em conformidade com as condições do estudo. Alegadamente, 92,5% dos participantes randomizados para abstinência do fumo e 89,7% randomizados para uso exclusivo de produtos de tabaco aquecido foram aderentes ao longo dos 85 dias de uso ambulatorial. No entanto, a adesão foi definida como não ter usado mais de dois CPD de mentol desde a última consulta e não mais do que meio cigarro por dia em média. O consumo foi avaliado por meio de entradas de diário eletrônico autor referidas e, enquanto o CO expirado foi medido, os resultados não foram relatados, portanto, não seguindo a prática padrão. Isso sugere que tanto os participantes "abstinentes" quanto os participantes de produtos de tabaco aquecidos podem ter fumado. Se os usuários de produtos de tabaco aquecidos também tivessem fumado, qualquer redução nos biomarcadores em relação aos fumantes seria conservadora; no entanto, a comparação com o grupo de abstinência deve ser tratada com cautela particular, pois a extensão da abstinência não é clara²⁰.

Biomarcadores de exposição (BOE): para HTPs, houve 30 ensaios comparando perfis BOE com cigarros combustíveis, com uma intervenção mediana no período de 8 dias (variação de 5 dias a 12 meses). Os BOEs mais comuns estudados foram COHb, MHBMA, 4-ABP, 3-HPMA, S-PMA, o-Toluidine, NEQ e 1OHP. Os níveis de todos esses biomarcadores foram significativamente reduzidos após a mudança de um cigarro convencional para HTPs e, em média,

as reduções nos níveis de biomarcadores excedeu a metade dos valores da linha de base. Todos os ensaios mostraram reduções na maioria dos biomarcadores medidos. Em alguns estudos, concentrações dos biomarcadores nicotina e cotinina aumentaram (quando os dados estavam disponíveis) enquanto em outros diminuíram. É possível que diferenças entre produtos em seu conteúdo e liberação de nicotina, e / ou alterações no comportamento do usuário ao mudar para HTPs podem ser responsáveis por esses resultados divergentes. Para e-cigarros, um total de 10 ensaios foram incluídos comparando perfis de BOE entre e-cigarros e cigarros combustíveis. A mediana do período de acompanhamento foi de 2 semanas (variação de 5 dias a 12 semanas). Carbono monóxido, MHBMA, CEMA, 3-HPMA, S-PMA, HMPMA, NEQ, NNAL e NNN foram os BOEs mais frequentemente estudados. Os níveis de todos os biomarcadores foram consistentemente reduzidos de seus valores basais. Em alguns estudos de nicotina e concentrações de biomarcadores de cotinina aumentaram (quando os dados estavam disponíveis), enquanto em outros eles diminuíram. É possível que as diferenças entre os produtos em seu conteúdo e liberação de nicotina, e / ou mudanças no comportamento do usuário na mudança para HTPs podem ser responsáveis por esses resultados divergentes. Sete estudos transversais também demonstraram uma diminuição consistente e significativa em alguns BOEs (CEMA, GAMA, HEMA, 2MHA, NNAL). Em um estudo o metabólito 1,3-butadieno MHBMA2 mostrou um aumento de 1200%, enquanto todos os outros metabólitos relacionados (DHBMA, MHBMA1 e MHBMA3) diminuíram no mesmo estudo. Não ficou claro porque apenas MHBMA2 aumentou significativamente⁵¹.

Em relação ao BOBE, os resultados mostram que os níveis encontrados durante o uso de e-cigarros e HTPs foram geralmente movidos em uma direção considerada consistente com a melhoria da saúde. 10 ensaios e 5 estudos transversais avaliaram os efeitos das mudanças do BOBE, com um período de acompanhamento variando de 5 dias a 12 meses. Esses estudos mediram um total de 90 BOBEs no sangue, urina ou saliva, incluindo marcadores relacionados a testes laboratoriais clínicos (13 marcadores), inflamação / dano oxidativo (52 marcadores), lipídios (6 marcadores), estado hipercoagulável (7 marcadores), fatores de crescimento (11 marcadores) e lesão e reparo de tecido

(1 marcador). O achado mais consistente entre os estudos foi a redução nos níveis de tromboxano (11-DTX-B2) em 10-30% e células brancas entre 0–13% da linha de base. Também houve alguns benefícios em termos de perfil lipídico, mostrando um aumento de HDL e redução de LDL. Outros BOBEs que mostraram redução em vários estudos foram FEV1% predito, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, 812-iso-iPF2 α -VI, 8-epi-PGF2 α , sICAM1, CRP, contagem de neutrófilos, OxLDL, Triglicerídeos, Fibrinogênio e HgB. Além disso, 5 estudos transversais favoreceram o uso de cigarros eletrônicos sobre os cigarros combustíveis, demonstrando melhores perfis para dano oxidativo e fatores de crescimento, que incluiu uma redução nos níveis de 8-epi-PGF2 α , sICAM1, 11-DTX-B2, macrófagos e IL1 β . Houve apenas um estudo que mediu e registrou diferenças em relação aos fatores de crescimento⁵¹.

Os dados dos biomarcadores foram extraídos do conjunto de análise completo para a maioria dos estudos, exceto dois que usaram o conjunto por protocolo. O total diário do uso de HNB e cigarro convencional (CC) não foi restrito em todos os estudos, exceto em dois, um que restringiu o uso de HNB e CC a 125% do consumo normal diário de cigarro e um que restringiu o uso de CC para 10% do consumo normal de cigarros e HNB para 10 cápsulas por dia. Em seis estudos de uso irrestrito, o número total de cápsulas ou bastões HNB usados foram geralmente comparáveis ao número de CC. No entanto, o volume total da baforada, o número de baforadas e a duração da baforada foram aumentados para dispositivos HNB em comparação com CC em quatro dos estudos e comparáveis nos dois estudos restantes. Nos quatro estudos com diferentes comportamentos de baforada, volume total da baforada aumentou 5% a 27%, o número de baforadas em 19% a 40% e a duração das baforadas em aproximadamente 33%. No estudo de consumo limitado de CC (dentro de 10% do uso normal), o volume de sopro total aumentou quase 200%, 30% aumentou a duração da baforada, e 50% de aumento no número de baforadas para participantes do HNB. Apesar dos aumentos no uso de HNB nesses estudos, os níveis de todos os 12 BoEs analisados nesta meta-análise foram significativamente menores nos participantes do HNB em comparação com aqueles atribuídos ao CC. As reduções mais significativas entre esses dois grupos de intervenção foram vistas para 2-AN, COHb, 4-ABP, e CEMA, todos

com tamanhos de efeito negativo (SDs) de 1,2 ou superior. A exposição a TNeq foi o BoE menos diferente entre os dois grupos. Em comparação com o grupo de abstinência, os níveis de 8 de 12 BoEs para os participantes do HNB não foram estatisticamente diferentes, enquanto os BoEs 3-HPMA, NNN, NNAL e TNeq foram significativamente maiores nos participantes do HNB. TNeq teve a maior diferença entre os dois grupos, com um tamanho de efeito positivo de 1,91, enquanto 3-HPMA, NNN, e NNAL teve tamanhos de efeito positivo de menos de 0,25⁵².

Impacto potencial do tabaco aquecido na saúde humana. Com base em estudos patrocinados pela indústria do tabaco, entre os fumantes adultos japoneses saudáveis, os resultados mostraram que os HTPs efetivamente entregam nicotina e produzem perfis farmacocinéticos semelhantes aos dos cigarros combustíveis. Demonstrou-se que o perfil farmacocinético da nicotina do IQOS estava próximo ao dos cigarros convencionais com necessidade semelhante de níveis de fumo. O uso de IQOS ou glo reduziu a exposição a tóxicos de fumaça de maneira comparável para parar de fumar. Depois de mudar de cigarros convencionais para HTPs (IQOS ou glo), uma significativa redução nos níveis de biomarcadores de exposição a constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais foi observado³⁵.

Estudos independentes realizados com o objetivo de avaliar o impacto do uso de HTP na saúde é muito limitado. Demonstrou-se que 5 min de uso de IQOS resultou em um pequeno, mas aumento confiável (0,3 ppm) no nível de CO exalado. Comparou-se as potências do câncer de vários tipos entrega de aerossóis de nicotina. Estimativas realizadas reveladas que os HTPs tinham potências de câncer mais baixas do que os cigarros tradicionais, mas potências mais altas do que a maioria dos cigarros eletrônicos. Foi demonstrado que entre 8.240 sujeitos que participaram em uma pesquisa longitudinal de 3 anos, 12% (N = 997) relataram exposição passiva a aerossóis de tabaco aquecidos. Entre todas as pessoas expostas ao fumo passivo, 37% experimentaram pelo menos 1 sintoma de saúde. A maioria dos sintomas comuns relatados após exposição secundária à fumaça do IQOS foi: sentir-se doente (25%), dor nos olhos (22,3%) e dor de garganta (20,6%). A maior prevalência de sintomas causada pela

exposição passiva à fumaça HTP foi observada entre não usuários de quaisquer produtos do tabaco. Pesquisadores do Japão relataram 2 casos de pneumonia eosinofílica aguda após uso de HTP. O primeiro caso de pneumonia eosinofílica aguda foi diagnosticada em homem de 20 anos de idade que fumou 20 bastões de IQOS diariamente por 6 meses e dobrou o consumo de bastão 2 semanas antes da hospitalização. O segundo caso de pneumonia eosinofílica aguda fulminante foi diagnosticada em um homem de 16 anos com asma na infância, que usou HTPs por 2 semanas³⁵.

Não havia estudos de base humana disponíveis avaliando o impacto potencial do uso de HTP na fisiologia pulmonar. Uma avaliação de dados da indústria revelou que o uso de IQOS foi associado a toxicidades pulmonares e imunomodulatórias, com nenhuma diferença detectável entre fumantes de cigarro e aqueles que foram transferidos para IQOS. Além disso, a análise do mesmo aplicativo sugeriu que, em testes humanos, o IQOS não revelou de forma detectável medidas melhores dos biomarcadores de potencial dano do que os cigarros tradicionais. Não houve diferenças estatisticamente significativas nos biomarcadores de dano potencial entre IQOS e usuários de cigarros convencionais entre adultos americanos (para 23 de 24 biomarcadores) e adultos japoneses (para 10 dos 13 biomarcadores). Embora estudos patrocinados pela indústria do tabaco tenham principalmente mostrado benefícios para a saúde ao mudar do uso de cigarro convencional para uso de HTP, estudos independentes indicam algumas consequências potencialmente prejudiciais da exposição aos aerossóis de HTP. Atualmente não há evidências sobre o efeito a longo prazo do uso de HTP na saúde. O papel potencial de HTPs como uma ferramenta na cessação do tabagismo também é desconhecido³⁵.

O efeito de produtos de tabaco novos, como cigarros eletrônicos (CE) e produtos de tabaco aquecidos (HTP), sobre rinite alérgica (RA) e asma não está bem conhecido. Este estudo foi conduzido usando grandes dados de pesquisa no meio coreano e alunos do ensino médio. A relação entre asma / RA atual e o status do usuário dos produtos novos de tabaco foi avaliado. Para comparar os efeitos combinados do uso de cigarro convencional (CC), CE e HTP em doenças alérgicas atuais, os participantes foram classificados em 18 grupos com base em

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

CC (atual, anterior e nunca), CE (atual, anterior e nunca) e status HTP (nunca e nunca). Um total de 60.040 participantes, representando 2.850.118 adolescentes coreanos foram analisados. De todos os participantes, 6,7%, 2,7% e 2,9% eram CC atuais, atuais EC e usuários de HTP, respectivamente. O uso atual de CC e HTP foi significativamente associado à asma atual e RA em modelos ajustados. CE atual mostrou associação com AR atual, mas a associação com asma desapareceu no modelo. Entre 18 grupos, os grupos que incluem o uso atual de CC apresentaram maior risco de AR e asma atuais do que os grupo nunca HTP, nunca CE e nunca CC. O odds ratio de asma atual especialmente aumentou mais naqueles que usaram CE e / ou HTP com CC concorrentemente do que aqueles no grupo de usuários CC nunca HTP e nunca EC atual. O uso de CE e / ou HTP em adolescentes pode potencializar o efeito adverso de CC em RA e asma⁵³.

Vinte fumantes ativos e saudáveis (10 homens e 10 mulheres; $21,9 \pm 2,6$ anos; 1 ± 1 ano) foram estudados durante e após fumar ou vaporizar em um ensaio randomizado duplo-cego, crossover com washout de pelo menos 48 horas entre as visitas. As quatro visitas de estudos diferentes consistiam em: (a) HTP 2.2 (IQOS, Philip & Morris; 0,5 mg nicotina); (b) um cigarro de tabaco (Cig) (Marlboro Gold, Philip & Morris; 0,5 mg de nicotina); (c) cigarro eletrônico com nicotina (ECig (+)) (16 mg / mL, sabor a tabaco); e (d) cigarro eletrônico sem nicotina (ECig (-)) (0 mg / mL, sabor tabaco) (ambos DIPSE, vaporizador eGo-T CE4, terceira geração, 3.3 volts, 1,5 ohms, 7,26 watts). As visitas (c) e (d) foram cegas por uma pessoa não envolvida na equipe do investigador. Cada sujeito teve que vaporizar o cigarro eletrônico com um mínimo de um sopro a cada 30 segundos por 10 baforadas, cada uma com duração de 4 segundos. Cada sessão de fumar ou aquecer consumiu um único cigarro ou heet. A pressão sanguínea periférica foi medida usando um monitor de pressão arterial convencional (Omron MIT Elite Plus TM, Omron, Kyoto, Japão), enquanto a pressão arterial central e os parâmetros de rigidez arterial foram medidos por Mobil-O-Graph TM (IEM, Stolberg, Alemanha) como anteriormente descrito. A pressão arterial sistólica periférica (PAS) (linha de base $122,3 \pm 8,8$ mmHg) aumentou significativamente dentro do Grupos Cig, ECig (+) e HTP em mais de + 3% ($p < 0,05$). A PAS voltou à linha de base após 60 minutos. Efeitos semelhantes foram observados para

pressão arterial média (MAP). Frequência cardíaca (FC) (linha de base $70,0 \pm 9,0$ bpm) inicialmente aumentou mais de 9% no Cig e Grupos HTP ($p < 0,01$) e retornou à linha de base após 45 minutos. Os quatro grupos diferiram significativamente um do outro nos dois sentidos de medidas repetidas e teste post hoc por pelo menos 30 minutos para PAS, PAM e FC ($p < 0,05$). O índice, ajustado para uma FC de 75 bpm (Alx75), aumentou significativamente no grupo Cig após 5 ($p < 0,01$), 10 ($p < 0,05$) e 15 minutos ($p < 0,05$) e no Grupo HTP após 5 minutos ($p < 0,05$). Depois de ajustando para sexo, idade, PAM e HR, os resultados permaneceram significativos para Cig e HTP. A velocidade de onda de pulso calculada (PWV) mostrou uma alteração significativa após 15 minutos para o grupo Cig ($p < 0,05$) e uma tendência para ECig (+) ($p \approx 0,072$) e HTP ($p \approx 0,066$), enquanto mudanças significativas não ocorreram dentro do grupo ECig (-) ($p > 0,05$). Em resumo, encontramos um perfil semelhante para aquecimento do tabaco, vaporização ou fumar um cigarro convencional com marcadores substitutos de risco cardiovascular aumentado⁵⁴.

O tabagismo está em níveis mais baixos em todo o mundo, mas o uso de cigarros eletrônicos aumentou profundamente. Relatórios recentes ao uso de cigarro eletrônico ou vaporização associada lesão pulmonar pode levar os indivíduos a explorar novos métodos de consumo de nicotina, como dispositivos de eletrônicos de tabaco aquecido (IQOS). A evidência sugere que pode atuar como uma porta de entrada ou complemento do tabagismo, em vez de um substituto. Pesquisas indicam que 96% dos usuários coreanos de IQOS também fumam cigarros e 45% dos usuários italianos de IQOS nunca fumaram cigarros. Nos Estados Unidos, Canadá e Inglaterra, suscetibilidade dos jovens a experimentar IQOS foi ligeiramente inferior a cigarros eletrônicos, mas superior ao tabagismo. Produtos de tabaco aquecido produzem emissões convencionais e secundárias de produtos químicos nocivos, incluindo nicotina, partículas, benzeno, acroleína e nitrosaminas específicas do tabaco. Os níveis dessas emissões, apesar de serem menores que as dos cigarros tradicionais, são inicialmente prejudiciais à saúde cardiovascular. Um estudo com fumantes atuais mostrou similar efeitos agudos de produtos de tabaco aquecidos e cigarros tradicionais no coração, pressão arterial e rigidez arterial. Ratos expostos a IQOS tinham vasos com comprometimento da função endotelial semelhantes aqueles expostos ao

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

cigarro. A exposição a aerossol de produtos de tabaco aquecido de macrófagos cultivados provocou aumento do estresse oxidativo, embora menos do que o induzido pela fumaça do cigarro. Mais estudos são necessários para compreender melhor os efeitos cardiovasculares dos produtos de tabaco que não queimam o calor⁵⁵.

Produtos de aquecimento de tabaco (THPs) geram menores produtos tóxicos em comparação aos encontrados na fumaça do cigarro convencional. Durante o uso, esses produtos podem expor usuários a níveis mais baixos de partículas e compostos prejudiciais e potencialmente prejudiciais em comparação com fumar cigarros. Este estudo randomizado e controlado está investigando se biomarcadores de exposição (BoE) para fumar tóxicos são reduzidos quando os fumantes mudam de fumar cigarros para usar o THP glo em um ambiente ambulatorial natural. Os grupos de controle incluem fumantes que se abstêm do tabagismo e nunca-fumantes. Em uma visita de estudo inicial, amostras de urina de 24 horas e amostras de sangue foram coletadas para análise de BoE, e o monóxido de carbono exalado também foi medido. N- (2-cianoetil) valina (CEVal) foi usado como um marcador de conformidade em indivíduos questionados de abster-se de fumar cigarros combustíveis. Os indivíduos foram acompanhados em intervalos periódicos por 360 dias; este artigo apresenta dados após uma análise intermediária planejada no dia 90. Em fumantes continuados, BoE permaneceu estável entre a linha de base (dia 1) e dia 90. Em populações de análise por protocolo e em conformidade com CEVal, as reduções na BoE foram observadas em sujeitos que estão mudando para o uso de glo ou que estão parando de fumar. Essas reduções foram estatisticamente significativas para um número de BoE quando a mudança para glo foi comparada com fumar continuado. Além disso, em ambas as populações, as reduções observadas em indivíduos que mudaram para o uso de glo foram comparáveis às observadas com a cessação do tabagismo e também em níveis semelhantes às observadas em nunca-fumantes⁵⁶.

Foram estudados 22 fumantes atuais (idade: 33,5 anos, 55% mulheres, nenhum outro fator de risco, nenhum medicamento) atendendo a Unidade de Cessação do Tabagismo do hospital. Todos sujeitos fumaram aleatoriamente: (a) HNBC

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

(IQOS) com aquecimento por 5 min, (b) um cigarro de tabaco padrão por 5 min e (c) cigarro simulado em três ocasiões distintas. O conteúdo médio de nicotina para HNBC e cigarro de tabaco foi de 0,5 mg. Cada sessão ocorreu pela manhã, após um período mínimo de jejum de 4 horas, enquanto os sujeitos não fumaram ou consumiram qualquer bebida com cafeína. A ordem das sessões de fumar foi randomizada. A frequência cardíaca (FC), PA (braquial e aórtica), Aix corrigido para ("heart rate") HR (Aix @ 75), cfPWV e baPWV foram avaliadas imediatamente antes e depois de fumar, e depois, aos 5, 10, 20 e 30 min. O efeito composto do cigarro de tabaco ou HNBC versus sham ao longo do tempo foi investigado com uma análise de variância para medidas repetidas. As áreas sob a curva (AUCs) de cfPWV, baPWV e Aix @ 75 nas respostas para cada participante foram calculadas, comparando-se o cigarro de tabaco e o HNBC. Não houve diferenças em todas as medições de linha de base entre as três sessões. HR aumentou de forma semelhante em ambas as sessões de cigarro de tabaco e HNBC (aumento máximo em 10 batidas / min). Ambas as pressões braquiais e sistólica aórtica aumentaram imediatamente após o fim do tabagismo por cigarro de tabaco (por 11,5 e 10,5 mmHg, $p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente) e por HNBC (por 7,5 e 6 mmHg, todos $p < 0,01$). Em comparação com o fumo simulado, cfPWV, baPWV e Aix @ 75 aumentaram imediatamente após o fim do tabagismo (por 0,29 m / s, 93 cm / s e 3,3%, respectivamente), permanecendo aumentado após 5 min. Da mesma forma, fumar HNBC induziu a um aumento significativo no cfPWV, baPWV e Aix @ 75 (por 0,30 m / s, 86 cm / s e 3,5%, respectivamente). Embora o tabagismo HNBC em comparação com o tabaco convencional resultou em um número menos potente de aumento nos índices de rigidez arterial após o final de tabagismo, as mudanças entre os tipos de tabagismo não foram diferentes ($p > 0,05$, para interação). As diferenças médias de cfPWV, baPWV e Aix @ 75 AUCs entre HNBC e cigarro de tabaco (por 0,06 m / s, 4,50 cm / s e 1,97%, respectivamente) foram insignificantes (todos $p > 0,05$). No presente ensaio randomizado crossover comparando os efeitos agudos do HNBC e do cigarro de tabaco, com base no consumo de nicotina equivalente em jovens fumantes, descobrimos que o uso de qualquer um desses dois produtos foi associado a um dano agudo comparável de efeitos na rigidez arterial⁵⁷.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

No decorrer da última década, o tabagismo por tabaco convencional está diminuindo e novos produtos para fumar foram introduzidos. O IQOS é um tipo de produto de tabaco aquecido (HNB). O impacto do IQOS na saúde respiratória não está definido. Cinquenta homens saudáveis não fumantes e fumantes atuais sem comorbidades conhecidas foram submetidos a uma medição de CO exalado, oximetria (SaO₂%), testes de função pulmonar (fluxos, volumes e capacidade de difusão), e uma medição das resistências respiratórias com uma oscilometria de impulso em sistema (IOS) antes e imediatamente após o uso do IQOS. Em todo o grupo de 50 participantes, SaO₂%, fluxo expiratório forçado a 25% e 50% da capacidade vital (FEF 25%, FEF 50%, respectivamente), pico de fluxo expiratório (PFE) e capacidade pulmonar de difusão para monóxido de carbono / VA (KCO) diminuíram significativamente após o uso de IQOS, enquanto CO exalado e resistência das vias aéreas (R5 Hz, R10 Hz, r15 Hz, R20 Hz, R25 Hz, R35 Hz) aumentou. Quando os grupos de fumantes e não fumantes foram comparados, em ambos os grupos (todos os homens, 25 fumantes e 25 não fumantes), o CO exalado aumentou e a SaO₂% diminuiu após o uso de IQOS (p 0,001). No grupo de não fumantes, PEF (pré 8,22 +/- 2.06 vs. pós 7,5 +/- 2,16, p 0,001) e FEF25% (pré 7,6 +/- 1,89 vs. 7,14 +/- 2.06, p 0,009) diminuiu significativamente. As resistências respiratórias R20 Hz (pré 0,34 +/- 0,1 vs. pós 0,36 +/- 0,09, p 0,09) e R25 Hz (pré 0,36 +/- 0,1 vs. pós 0,38 +/- 0,09, p 0,08) aumentou quase significativamente. Em fumantes, PEF (pré 7,69 +/- 2,26 vs. pós 7,12 +/- 2.03, p 0,007) e volume de reserva expiratório (VRE) (pré 1,57 +/- 0,76 vs. pós 1,23 +/- 0,48, p 0,03) diminuiu e R35 Hz (pré 0,36 +/- 0,11 vs. pós 0,39 +/- 0,11, p 0,047) aumentou. As diferenças nas mudanças após o uso do IQOS não diferiram entre os grupos. O IQOS teve um impacto sobre o CO exalado, SaO₂% e a função das vias aéreas imediatamente após o uso. Mesmo que essas mudanças fossem bastante pequenas para serem consideradas de grande importância clínica, elas devem levantar preocupações em relação à segurança a longo prazo deste produto. Mais pesquisas são necessárias para os efeitos de curto e longo prazo de IQOS, especialmente em pacientes com doenças respiratórias⁵⁸.

Cento e sessenta fumantes americanos adultos saudáveis participaram deste estudo randomizado, três braços, grupo paralelo, estudo clínico controlado. Os

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

indivíduos foram randomizados em uma proporção de 2: 1: 1 para o fumo com o sistema de aquecimento de tabaco 2.2 (mTHS), cigarro mentolado ou abstinência do fumo por 5 dias em confinamento e 86 dias subsequentes de ambulatório. Os desfechos incluíram biomarcadores de exposição a constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais e biomarcadores de dano potencial (BOPH). A conformidade (protocolo e exposição ao produto alocado) foi de 51% e 18% no mTHS e braços de abstinência de fumar, respectivamente, no dia 90. No entanto, mudanças favoráveis nos BOPHs de metabolismo de lipídios (colesterol total e colesterol de alta e baixa densidade), disfunção endotelial (molécula de adesão intercelular), estresse oxidativo (8-epi-prostaglandina F2) e cardiovascular F2. Fatores de risco (por exemplo, proteína C reativa de alta sensibilidade) foram observados no grupo mTHS. Efeitos favoráveis em outros BOPHs, incluindo aqueles relacionados à ativação plaquetária (11-desidrotromboxano B2) e síndrome metabólica (glicose) foram mais pronunciados em indivíduos com peso normal. Os resultados sugerem que a exposição reduzida demonstrada ao mudar para mTHS está associada a melhora geral em BOPHs, que são indicativas de vias patogênicas subjacentes ao desenvolvimento de doenças relacionadas ao fumo, com alguns efeitos mais fortes em sujeitos com peso normal. A mudança para mTHS foi associada a mudanças favoráveis para alguns BOPHs, indicadores de alterações nas vias biológicas (por exemplo, estresse oxidativo e disfunção endotelial). Os resultados sugerem que mudar para mTHS tem o potencial de reduzir os efeitos adversos à saúde do tabagismo e, em última análise, o risco de doenças relacionadas ao tabagismo. Mudando para mTHS por 90 dias levou-se a reduções em uma série de biomarcadores de exposição em fumantes, em relação àqueles de fumar cigarros, que foram próximos aos observados ao parar de fumar⁵⁹.

O tabagismo está associado ao risco de certas doenças, mas os produtos não combustíveis podem diminuir esses riscos. Os efeitos potenciais de longo prazo para a saúde dos produtos não combustíveis de próxima geração (produtos de tabaco aquecido (HNBP) ou produtos eletrônicos de vapor) não foram completamente estudados. O presente estudo teve como objetivo investigar o impacto dos biomarcadores de dano potencial (BoPH) de um dos HNBP (um

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

novo produto de vapor (NTV), nas condições reais de uso. Este estudo foi um estudo observacional, transversal, de três grupos e multicêntrico. Usuários exclusivos de NTV (NTV, n = 259), fumantes convencionais (CC, n = 100) e nunca fumantes (NS, n = 100) foram incluídos. Foram examinados biomarcadores de exposição à fumaça de tabaco (cotinina e NNAL total) e BoPH, incluindo parâmetros de funções pulmonares físicas relevantes para doenças relacionadas ao tabagismo, e os indivíduos responderam a um questionário sobre sintomas relacionados à tosse (J-LCQ) e qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36v2®). Níveis de cotinina, NNAL total e BoPH (HDL-colesterol, triglicérideo, sICAM-1, contagem de leucócitos, 11-DHTXB2, 2,3-d-TXB2, 8-epi-PGF2 α , FEV1,% FEV1 e FEF25-75) foram significativamente diferentes no grupo NTV em comparação com os níveis no grupo CC ($p < 0,05$). Níveis significativamente mais elevados de cotinina, NNAL total e 2,3-d-TXB2, e níveis mais baixos de FEV1 e % FEV1, foram observados entre os usuários de NTV em comparação com o grupo NS. Em um estudo pós-comercialização em condições reais de uso, a BoPH associada a doenças relacionadas ao tabagismo examinada em usuários exclusivos de NTV foi considerada favoravelmente diferente daquela de fumantes de CC, um achado atribuível a uma redução na exposição a substâncias nocivas do tabaco fumaça. O tabagismo está associado ao aumento do risco de doenças pulmonares como DPOC, doenças cardiovasculares e certos tipos de câncer. Há um crescente corpo de evidências de que a HNBP reduz a exposição associada ao fumo e que há uma mudança favorável na BoPH. No entanto, os efeitos a longo prazo sobre os riscos relativos à saúde para usuários de HNBP em comparação com fumantes de CC não foram examinados. Este estudo fornece dados pós-comercialização sob condições reais de uso dos efeitos em biomarcadores de dano potencial em usuários exclusivos de NTV (HNBP), em comparação com fumantes de CC e nunca fumantes. A evidência sugere que os usuários exclusivos de NTV têm níveis favoráveis de BoPH em comparação com os fumantes de CC, e isso é resultado de uma redução sustentada na exposição às substâncias nocivas da fumaça do tabaco⁶⁰.

Aquecer em vez de queimar o tabaco pode reduzir ou eliminar a formação de constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais (HPHC) que são

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

encontrados na fumaça do cigarro. O Produto de Tabaco Aquecido por Carbono (CHTP), um produto do tabaco aquecido, imita o ritual do cigarro. Estudo randomizado, aberto, dois braços, de confinamento de curto prazo em grupos paralelos testou a hipótese de que as médias geométricas dos níveis de BoExp para sujeitos que mudam para CHTP 1.0 por 5 dias são mais baixos em relação aos que continuam a fumar cigarros. Biomarcadores de exposição (BoExp), incluindo nicotina, excreção urinária de mutagênicos constituintes (teste de Ames) e atividade do citocromo P450 (CYP) 1A2, foram medidos no sangue e / ou amostras de urina de 24 horas durante o uso “*ad libitum*” do produto. A exposição à nicotina permaneceu em níveis semelhantes em indivíduos que usam CHTP como em aqueles que continuam a fumar cigarros. Mudar para CHTP resultou em diminuições marcadas em todos os outros BoExp urinário (56-97%), carboxiemoglobina (59%), constituintes mutagênicos urinários e atividade do CYP1A2 em comparação com o tabagismo continuado. Os resultados fornecem evidências de diminuição da exposição a 15 HPHCs selecionados em fumantes que mudam de cigarros para uso exclusivo de CHTP⁶¹.

Produtos de risco modificados (MRP), como cigarros eletrônicos de vaporização (EVC) e cigarros de tabaco aquecido (HNBC) têm sido propostos como alternativas aos cigarros de combustão. Pode-se comparar emissões de matéria particulada (PM) em ambiente interno por meio de medidas em um ensaio randomizado que aplica sessões de fumo padronizadas, testando dispositivos e sabores diferentes de MRP e usando cigarros de combustão tradicionais (TCC). No geral, MRP rendeu níveis significativamente mais baixos de PM interno em comparação com TCC (com níveis médios de PM durante o tabagismo para o MRP de < 100 microgramas/ m³ e para TCC > 1000 microgramas/ m³). Apesar disso, diferenças significativas entre MRP foram encontradas, com o IQOS aparecendo associado a menor carga de emissões para todas as frações monitoradas de PM, incluindo PM total (todos p < 0,05). Precisamente, durante o uso, as emissões foram 28 (16; 28) micrograma/m³ para Glo, vs. 25 (15; 57) micrograma/m³ para IQOS, e 73 (15; 559) micrograma/m³ para Juul. Análises exploratórias dentro do MRP sugeriram diferenças significativas entre sabores favorecendo, por exemplo, Ultramarine para Glo, Bronze para IQOS e Mango

para Juul, mesmo que os resultados variem substancialmente de acordo com o fumante individual. Em conclusão, o MRP principal tem significativamente menos efeitos intensos e persistentes na poluição interna em comparação com o TCC. No entanto, ao focar exclusivamente em MRP, diferenças entre produtos e sabores aparecem, com estimativas quantitativas sugerindo efeitos menos poluentes com IQOS. Esses resultados, se confirmados externamente, podem ser usados para individualizar a escolha de produto e sabor para minimizar os efeitos indesejáveis de EVC e HNBT na poluição interna⁶².

O uso de cigarros eletrônicos (e-cigarros) e de tabaco aquecido (HNBT), como sistemas de entrega de nicotina (NDS), aumentaram sua demografia entre os adultos. Avaliar os efeitos na qualidade do ar interno dos cigarros de tabaco tradicionais (TCs) e novas alternativas de fumar pode determinar as diferenças entre seus impactos potenciais na saúde humana. Medições de matéria particulada (PM1, PM2.5 e PM10), carbono negro, monóxido de carbono (CO) e dióxido de carbono (CO₂) foram realizadas em dois cenários da vida real, em casa e no carro. Os resultados indicaram que as emissões de partículas dos diferentes dispositivos foram significativamente diferentes. Em casa e no carro, o uso de TCs resultou em maior PM10 e concentrações de partículas ultrafinas do que os cigarros eletrônicos, enquanto as concentrações mais baixas estavam associadas ao HNBT. Como carbono negro e CO são liberados por processos de combustão, as concentrações desses dois poluentes foram significativas mais baixas para e-cigarros e HNBT porque nenhuma combustão ocorre quando são fumados. O CO₂ não mostrou aumento diretamente associado ao NDS, mas uma tendência ligada a uma maior taxa de respiração conectada com fumar. Os resultados mostraram que embora os níveis de poluentes emitidos por e-cigarros e HNBT são substancialmente mais baixos em comparação com os de TCs, os novos dispositivos para fumar ainda são uma fonte de poluentes do ar interno⁶³.

Questão 6

Há registro de comprometimento pulmonar semelhante ao verificado com a EVALI, por meio do uso dos cigarros de tabaco aquecido?

No aerossol que é gerado, produtos químicos adicionais são detectados na nicotina e e-líquidos à base de cannabis. No entanto, produtos à base de cannabis de vaporização podem ser colocados em categoria separada de e-líquidos não baseados em Cannabis (ou não THC), pois sua inalação subsequente pode causar padrões únicos de lesão pulmonar. Na verdade, mais de 80% dos pacientes com lesão pulmonar associada a vapor (EVALI) hospitalizados relataram o uso cigarros eletrônicos contendo THC⁶⁴.

O mesmo padrão de lesão pulmonar não é descrito com o uso de DEF do tipo cigarro de tabaco aquecido, mas sim a relato de evento reacional de pneumonia do tipo eosinofílica com o uso de DEFs do tipo tabaco aquecido.

A pneumonia eosinofílica aguda (AEP) é caracterizada por uma doença respiratória de início agudo com infiltrados torácicos bilaterais e evidência de eosinofilia pulmonar. O tabagismo é o principal fator de risco, mas drogas e outras exposições inalatórias também foram relatados. A associação entre AEP e dispositivos para fumar que não sejam cigarros foi revista. Todos os casos de AEP foram identificados usando os critérios modificados de Philit em associação com o uso de maconha, narguilé, cigarros eletrônicos ou cigarros eletrônicos do tipo tabaco aquecido. Foram excluídos os casos associados ao uso de drogas ilícitas. Doze casos foram incluídos com uma idade mediana de 20 (15-60). 75% dos pacientes estudados eram do sexo masculino. As exposições incluíram maconha (n = 5), uso de narguilé (n = 2), uso de tabaco aquecido (n = 2), uso de cigarro eletrônico (n = 2) e canabinóide sintético (n = 1). Uma mudança recente nos hábitos de fumar foi relatada em 50% dos pacientes. Os sintomas apresentados foram dispneia (91,6%), tosse (66,6%), febre (66,6%) e dor torácica (25%). 90% dos pacientes tinham leucocitose na apresentação, mas apenas 16,6% tinham eosinofilia periférica. A porcentagem média de eosinófilos no lavado broncoalveolar foi de 67,5% (0 a 78). Dois pacientes tinham uma biópsia de pulmão realizada. O envolvimento bilateral na imagem do tórax foi relatado em todos os pacientes. Cinco pacientes (41,6%) exigiram ventilação mecânica invasiva e dez pacientes (83,3%) foram tratados em unidade de terapia intensiva. Todos os pacientes responderam à terapia com corticosteroide sem recidivas relatadas. A pneumonia eosinofílica aguda é relatada com

tabagismo que não inclui o tabagismo tradicional, como narguilé, cigarros eletrônicos, tabaco aquecido e maconha e podem ter apresentação e curso clínico semelhantes⁶⁵.

A pneumonia eosinofílica aguda (AEP) é uma doença respiratória aguda com infiltrados pulmonares difusos e eosinofilia pulmonar. Embora a etiologia do AEP permaneça obscura, uma relação entre o tabagismo e o início de AEP foi sugerido. O uso de produtos de tabaco aquecidos (HTPs) vem crescendo, mas o impacto desses produtos em nossa saúde não é totalmente compreendido. Recentemente, dois relatos de caso sugeriram uma associação entre o início de AEP e tabagismo HTP; entretanto, este número é insuficiente para tirar quaisquer conclusões reais. Relatado aqui um caso de AEP desenvolvido após a mudança do cigarro convencional para o fumo HTP. A condição do paciente melhorou após a cessação do tabagismo HTP e início do tratamento com corticosteroides. Em casos de AEP, os médicos devem considerar HTPs usam como uma causa possível⁶⁶.

Embora a causa da pneumonia eosinofílica aguda (AEP) ainda não tenha sido totalmente esclarecida, fumar cigarro é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de AEP. O cigarro de tabaco aquecido (HNBC) foi desenvolvido para reduzir os efeitos adversos da fumaça nos arredores do usuário. No entanto, os riscos para a saúde associados a HNBCs ainda não foram esclarecidos. Relatamos um caso tratado com sucesso de AEP fatal, presumivelmente induzido pelo uso de HNBC. Um homem de 16 anos começou a fumar HNBC duas semanas antes da admissão e posteriormente sofria de falta de ar que piorava gradualmente. O paciente foi transferido para o departamento de emergência e imediatamente entubado devido a insuficiência respiratória. A tomografia computadorizada mostrou mosaico em vidro fosco no lado distal de ambos os pulmões com uma relação PaO₂ / FIO₂ de 76. O paciente necessitou de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para insuficiência respiratória grave. Ele foi diagnosticado com AEP por curso clínico e detecção de eosinófilos no escarro; assim, foi administrada metilprednisolona. O paciente foi retirado da ECMO quatro dias após o início e extubado no dia seguinte. Ele se recuperou totalmente sem sequelas⁶⁷.

Questão 7

Há registros de riscos e impactos à saúde causados pela utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes por meio dos cigarros de tabaco aquecido?

As publicações disponíveis para os DEFs do tipo aquecido sem queima diferente dos E-cigarros não avaliam ou registram eventos de risco ou impacto à saúde pela utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes.

O uso de cigarros eletrônicos e de produtos de tabaco aquecido (HNB) foi significativamente associado a cada comportamento relacionado ao álcool e uso de drogas. As associações de comportamentos relacionados ao álcool e uso de drogas precedidas de uso de e-cigarros e produtos de tabaco HNB entre adolescentes são reais. Os maiores ORs de já ter usado cigarros eletrônicos foram 3,47 (IC 95%: 2,80-4,31), 2,61 (95% IC: 2,13-3,19), e 1,96 (IC 95%: 1,792,16), e os maiores ORs de já ter usado produtos de tabaco aquecido (HNB) foram 4,10 (IC de 95%: 3,20-5,27), 2,95 (IC de 95%: 2,35-3,69) e 1,92 (IC de 95%: 1,63-2,26) para participantes que beberam álcool mais de 10 dias por mês, de seis a nove dias por mês, e um a cinco dias por mês, respectivamente, do que para quem não bebe, e a probabilidade de alguma vez ter usado cigarros eletrônicos e produtos de tabaco HNB aumentaram com a frequência do consumo ($P < 0,001$). Os maiores ORs de já ter usado cigarros eletrônicos foram 3,85 (IC 95%: 3,25–4,55), 2,64 (IC 95%: 2,32–3,01) e 1,56 (IC 95%: 1,38–1,76) e o mais alto ORs de alguma vez ter usado produtos de tabaco HNB foram 4,16 (IC 95%: 3,32-5,20), 2,75 (IC 95%: 2,29-3,30) e 1,30 (IC 95%: 1,06-1,61), para participantes que beberam mais de quatro garrafas de cerveja, mais de duas, mas não mais de quatro garrafas, e duas ou menos garrafas, respectivamente, do que para quem não bebe, e a probabilidade de algum dia ter usado cigarros eletrônicos e produtos de tabaco HNB aumentou com a quantidade de bebida (P para tendência $< 0,001$). Além disso, os maiores ORs de sempre ter usado cigarros eletrônicos foi 4,03 (IC 95%: 2,34-6,94), 3,97 (IC 95%: 2,27-6,96) e 2,11

(IC de 95%: 1,78-2,50), e os maiores ORs de já ter usado produtos de tabaco HNB foram 5,74 (IC 95%: IC: 3,60–9,17), 3,11 (IC 95%: 1,94–4,98) e 1,85 (IC 95%: 1,50–2,28), para os participantes que experimentou intoxicação por álcool mais de cinco dias por mês, três a quatro dias por mês, e um a dois dias por mês, respectivamente, do que para quem não bebe, e a probabilidade de alguma vez ter usado cigarros eletrônicos e produtos do tabaco HNB aumentaram com a frequência de intoxicação por álcool (P para tendência <0,001)⁶⁸.

Especificamente, considerando os participantes que não tentam comprar produtos alcoólicos como grupo de referência, as maiores ORs de quem comprou álcool sem esforço foi de 3,37 (IC 95%: 2,88-3,95) para pessoas que já usaram cigarros eletrônicos, e 3,80 (IC 95%: 3,17–4,55) para aqueles que já usaram produtos do tabaco HNB. Considerando os participantes que nunca usaram drogas como grupo de referência, as maiores ORs para os participantes que eram usuários de drogas e ou já usaram drogas foram 4,21 (IC 95%: 2,07–8,56) e 2,53 (IC 95%: 1,75–3,65) para aqueles que já usaram cigarros eletrônicos (P para tendência <0,001), e 12,17 (IC 95%: 6,02-24,59), e 4,92 (IC 95%: 3,31-7,29) para aqueles que já usaram produtos de tabaco aquecido (HNB) (P para tendência <0,001), respectivamente⁶⁸.

Questão 8

O uso destes produtos pode ser fator de risco para o uso de outras drogas (efeito porta de entrada)? Na hipótese do uso deste tipo de DEF poder ter efeito porta de entrada para o uso de outras drogas, qual a droga mais utilizada?

As publicações disponíveis e selecionadas para os DEFs do tipo aquecido sem queima diferente dos E-cigarros não avaliam ou registram eventos de porta entrada para outras drogas.

O uso de maconha em todos os períodos de referência foi positivamente associado com o conhecimento sobre HTP; o uso de maconha contínuo e no mês anterior foi associado a maior probabilidade de uso de HTP ao longo da

vida. Da mesma forma, o uso de outras drogas em todos os períodos de referência foi associado a uma maior probabilidade de conhecimento e uso de HTPs. Em contraste, o uso de álcool no ano passado foi correlacionado com menor probabilidade de consciência e uso de HTPs, e o uso de álcool no mês anterior correlacionado com menor probabilidade de uso de HTPs⁶⁹.

Questão 9

Existem refis contendo plantas e drogas psicotrópicas e entorpecentes para uso por meio destes tipos de DEF?

A indústria da cannabis tem visto gradualmente o influxo de diferentes tipos de modificações tecnológicas. Os dispositivos de aquecimento, sem queima (HNB), são uma dessas inovações, e não são iguais aos vapores de óleo. Os vapores de óleo utilizam solventes de óleo que precisam passar por diferentes séries de processamento antes de estarem disponíveis para uso. Essas séries de processamento tendem a retirar do produto de cannabis alguns de seus compostos naturais. A tecnologia de calor sem queima, no entanto, não requer tais solventes, pois as flores são usadas diretamente. Dispositivos de aquecimento sem queima não produzem fumaça, pois apenas ocorre vaporização e não queima. A aplicação desta tecnologia na indústria da cannabis tem sido associada ao potencial de reduzir o risco para a saúde, ao mesmo tempo que melhora o nível de euforia experimentada. O fato de não produzirem fumaça pode significar que limitam o número de produtos químicos nocivos produzidos. Isso reduziria o efeito desses produtos químicos prejudiciais. Para muitos usuários de cannabis, a importância da descrição reforça o uso dos dispositivos HNB. Dispositivos de calor sem queima são muito fáceis de usar e podem ser convenientemente usados em qualquer lugar. Alguns dos sistemas avançados usam bastões pré-cheios que geralmente são recheados com flores de cannabis. A entrada desses bastões significa que a quantidade necessária do produto exigido pode ser medida e usada. Isso eliminaria a necessidade de embalar o produto de cannabis para o uso, e, portanto, o uso ficaria mais fácil e limpo. A indústria clássica do HNB, impulsionada por grandes gigantes do tabaco, tem muitos desenvolvimentos e produtos reais como IQOS e Heets, glo

e Neosticks e assim por diante. Usando o formato de sucesso de produtos aquecidos como Heets, certas empresas de cannabis nos EUA e Canadá lançaram seus próprios produtos de calor sem queima na indústria de vaporizadores de cannabis. É bem sabido que a temperatura de vaporização do tabaco e da cannabis ou do cânhamo difere na temperatura e na curva de aquecimento. Assim, a faixa de temperatura para o material aquecido com tabaco em produtos aquecidos com tabaco existentes é de 240-350°C, enquanto para a flor de cannabis de erva seca regular as temperaturas recomendadas para vaporização são 160-180°C (ativação de CBD) e perto de 157°C para ativação de THC. A temperatura recomendada para o isolamento de canabinóides impõe certas restrições tecnológicas ao design de tecnologias de vaporização para bastões aquecidos de cannabis, bem como para vaporizadores de cannabis de ervas secas convencionais. A marca “oriel” por exemplo disponibiliza refis carregados de THC, CBD e de flores diversas, mas também oferece bastões vazios para serem preenchidos pelo próprio consumidor.

Questão 10

Quais os dados de prevalência e de incidência do uso de cigarros convencionais de tabaco em países nos quais os DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido são permitidos? Como estes dados se comportaram antes e pós comercialização dos referidos dispositivos?

Estudos anteriores colocaram a Grécia entre os países com maior prevalência de tabagismo na Europa. A prevalência do tabagismo atual na Grécia, após uma década de implementação de programas de prevenção do tabagismo pode ser analisada. A coleta de dados foi realizada em setembro de 2012 (S12) e maio de 2019 (S19) usando entrevista telefônica assistida por computador (CATI), na qual 1066 e 1908 adultos participaram de S12 e S19, respectivamente. A prevalência de tabagismo foi de 27% em S19, diminuiu significativamente ($p = 0,001$) em comparação com 37% em S12. A prevalência de tabagismo foi mais alta em 45-54 anos de idade (34%) e mais baixa nas faixas etárias de 18-25 (14%) e 65+ (12%), altamente estatisticamente significativamente diferente ($p < 0,001$). O uso foi de 61% em cigarros combustíveis, 29% cigarros de enrolar,

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

9% dispositivos de tabaco aquecido e 7% dispositivos eletrônicos de fumar (DEFs). Os homens apresentaram uma prevalência de tabagismo ligeiramente menor 27% vs. mulheres 28% e uma maior prevalência de ex-fumantes (38% vs. 28% respectivamente), enquanto as mulheres exibiram uma maior prevalência de nunca fumantes (42%) vs. homens (34%)⁷⁰.

A pesquisa sobre a conscientização e o uso de produtos de tabaco aquecidos é muito limitada, embora esteja crescendo. Um estudo no Japão definiu que em 2015, 0,3% dos entrevistados eram usuários atuais (mês anterior) do **iQOS** e 0,3% eram usuários atuais do **Ploom Tech**. Em 2016, o uso era semelhante; no entanto, em 2017, a taxa de usuário atual da **iQOS** aumentou mais de 10 vezes para **3,6%**. A taxa de usuário atual da Ploom Tech aumentou para 1,2%, e 0,8% eram usuários atuais do **Glo**. Entre todos os produtos eletrônicos (incluindo E-cigarros) e grupos de idade, o uso atual foi maior entre os usuários de iQOS de 20 a 29 anos, em **5,8%**³⁴.

Dois estudos examinaram recentemente a conscientização e o uso de produtos de tabaco aquecidos entre os adultos dos EUA. No primeiro estudo, 3 pesquisadores examinaram a consciência e o uso entre 2016 e 2017 e descobriram que ambos aumentaram com o tempo. A conscientização de adultos aumentou de 9,3% em 2016 para 12,4% em 2017. O uso desses produtos aumentou de 1,4% em 2016 para **2,2%** em 2017, e o uso atual mais do que dobrou, de 0,5% em 2016 para 1,1% em 2017. Fumantes de cigarros e usuários atuais e antigos de DEFs tiveram taxas mais altas de uso de produtos de tabaco aquecidos³⁴.

O segundo estudo, conduzido por pesquisadores do Centro de Controle de Doenças dos EUA, investigou a conscientização e uso constante de produtos de tabaco aquecidos (HNBP) na população adulta dos EUA em 2017. Os resultados indicaram que 5,2% dos adultos eram cientes de HNBP, enquanto a prevalência de nunca ter utilizado foi de 0,7%. A consciência foi maior em homens (7%) do que mulheres (3,7%) e entre adultos de < 30 anos (7,6%) do que adultos com mais de 30 anos (4,6%). Os fumantes atuais tiveram o maior conhecimento desses produtos (9,9%) seguido por nunca fumantes (4,9%) e ex-fumantes

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

(3,7%). A prevalência de uso foi relativamente baixa, com menos de **0,7%** relatando alguma vez usar. A prevalência de uso nunca foi de 0,6% entre mulheres e 0,8% entre homens. O uso constante entre adultos com menos de 30 anos foi 1,6% em comparação com 0,5% nas pessoas com mais de 30 anos³⁴.

Na Coreia, um estudo examinou a consciência, a experiência e o uso atual de IQOS entre jovens adultos. Pesquisadores conduziram uma pesquisa online com 228 adultos com idades entre 19-24, três meses após a introdução do IQOS no país em 2017. O estudo descobriu que, embora o conhecimento do IQOS fosse alto entre os entrevistados, o uso era relativamente baixo. No geral, 38,1% dos entrevistados conheciam o IQOS, 5,7% já foram usuários e **3%** eram usuários atuais do IQOS. Os usuários atuais de cigarros convencionais eram mais propensos a conhecer o IQOS e a ser sempre usuários. Todos os usuários IQOS atuais eram também usuários de cigarros convencionais e e-cigarros. Os usuários IQOS atuais atribuíram sua decisão de usar IQOS a ou por acreditarem que o IQOS era menos prejudicial ou porque estavam tentando parar de fumar³⁴.

Um estudo italiano descobriu que, em 2017, um em cada cinco (19,5%) entrevistados conhecia o iQOS (o único aquecido disponível tabaco), **1,4%** já experimentou e 2,3% pretendem experimentar. Um por cento dos que nunca fumaram, 0,8% dos ex-fumantes e 3,1% dos fumantes de cigarros atuais já experimentaram iQOS, enquanto 1,2% dos usuários de cigarros eletrônicos nunca, 2,9% dos ex-usuários de cigarros eletrônicos e 7,7% dos usuários atuais de cigarros eletrônicos experimentaram iQOS³⁴.

Em 2020, entre todos os alunos, 16,2% (uma estimativa de 4,47 milhões) relataram uso atual de qualquer produto do tabaco. Dentre alunos do ensino médio, 23,6% (3,65 milhões) relataram uso de qualquer produto do tabaco, 9,4% (1,45 milhões; 39,8% usuários de quaisquer produtos de tabaco) relataram o uso atual de qualquer produto do tabaco combustível, e 8,2% (1,27 milhões; 34,7% usuários de produtos de qualquer tabaco) relataram o uso atual de vários produtos de tabaco. Por produto, o uso atual entre alunos do ensino médio foi o mais alto para e-cigarros (19,6%), seguido por charutos (5,0%), cigarros (4,6%),

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

tabaco sem fumaça (3,1%), narguilé (2,7%), produtos de fumo aquecido (**1,4%**) e fumo para cachimbo (0,7%)⁷¹.

Entre os alunos do ensino médio, 6,7% (800.000) relataram uso atual de qualquer produto de tabaco, 3,4% (400.000; 50,7% usuários de quaisquer produtos de tabaco) relataram o uso atual de qualquer produto combustível do tabaco, e 2,8% (340.000; 41,8% de qualquer tabaco usuários de produtos) relataram o uso atual de vários produtos de tabaco. Por tipo de produto, uso atual entre alunos do ensino médio foi maior para cigarros eletrônicos (4,7%), seguido por cigarros (1,6%), charutos (1,5%), narguilés (1,3%), produtos de tabaco aquecidos (**1,3%**), fumo sem fumaça (1,2%) e fumo para cachimbo (0,4%)⁷¹.

No Canadá entre 2018 e 2019, o uso de qualquer produto de tabaco era de 22,8%, e **2,2%** de produtos de tabaco aquecido⁷².

A pesquisa de 2015 forneceu evidências de uma amostra nacionalmente representativa de 8.240 entrevistados com idades entre 15 e 69 anos. As perguntas da pesquisa não distinguiram entre DEFs e produtos de tabaco aquecidos; quase metade da população do Japão (48%) conhecia DEFs e / ou produtos de tabaco aquecidos, **6,6%** já havia usado esses produtos e 1,3% os usou nos últimos 30 dias. Os dados por tipo de produto foram relatados apenas para o uso, o que mostrou que 0,5% da população já havia usado **Ploom** e 0,6% já havia usado **IQOS**. Os dados ainda não publicados sobre o uso de tabaco aquecido no Japão em 2017 baseados em pesquisas anuais que acompanham a amostra de 2015 (taxa de acompanhamento de 65,6% em 2016 e 52,2% em 2017) e sugerem um crescimento no uso de **IQOS**. Esses dados incluem o uso nos últimos 30 dias para diferentes produtos em 2015, permitindo comparações ao longo do tempo; em 2015, 0,3% relatou o uso de IQOS nos últimos 30 dias, esse aumento para 0,6% em 2016 e 3,6% em 2017 (nunca fumantes 1,3%, ex-fumantes 2,1%, fumantes atuais com intenção de parar de fumar 18,8%, fumantes atuais sem intenção de parar de fumar 10,3%). O uso de outros produtos de tabaco aquecidos comercialmente disponíveis nos últimos 30 dias em 2017 foi relatado em 1,2% para **Ploom / ploom TECH** e 0,8% para **glo** (o mesmo entrevistado pode ter usado mais de um produto). As taxas de tabagismo

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

permaneceram inalteradas nas ondas da pesquisa (22,1% em 2015, 22,0% em 2017). Também é relatado que entre os 7% de nunca fumantes que foram expostos ao aerossol de tabaco aquecido secundária, quase metade relatou pelo menos um sintoma agudo, embora esses sintomas não fossem graves²⁰.

Esses dados não foram publicados e, portanto, não foram incluídos em revisão sistemática anterior. No Reino Unido em 2017, 9,3% relataram conhecer produtos de tabaco aquecidos e **1,7%** já experimentaram ou usavam os produtos. Entre os que já experimentaram tabaco aquecido, 38,7% já experimentaram uma ou duas vezes e 12,7% fazem uso diário²⁰.

Para a pergunta "Você já usou HTPs?", 36,8% do total de usuários de tabaco foram classificados como usuários de HTP. A maioria dos participantes eram usuários de cigarros convencionais (61,3%), seguido por aqueles que eram usuários de produtos duplos ou poli (18,6%), usuários de HTP (13,8%) e E-cigarros baseados em E-líquidos (LEC) (6,3%)⁷³.

No geral, aproximadamente 0,5% (IC 95% = 0,4, 0,6) dos adultos dos EUA relataram o uso de HTPs. A prevalência de uso de HTPs variou de 0,3% (95% IC = 0,2, 0,4) entre adultos com idade ≥ 55 anos a 1,2% (95% IC = 0,5, 2,0) entre adultos com idade entre 18 e 20 anos. Dentre os fumantes todos os dias e alguns dias, o uso de HTPs foi 1,6% e 1,5%, respectivamente. Da mesma forma, o uso constante de HTPs foi maior entre os usuários de cigarros eletrônicos e ex-usuários do que entre os nunca usuários de cigarros eletrônicos⁷⁴.

De 10.961 indivíduos de 11 países europeus, 10.839 (98,9%) forneceram respostas válidas na conscientização e uso de HTP, e foram incluídos nesta análise. No geral, 72,2% nunca tinham ouvido falar sobre HTPs (de 53,0% na Grécia para 84,6% na Espanha), 26,0% tinham ouvido falar desses produtos, mas nunca usaram (de 13,4% na Romênia para 38,7% na Grécia), 1,5% já experimentou uma ou duas vezes, 0,1% foram usuários anteriores e 0,1% eram usuários atuais. No geral, 1,8% dos entrevistados descreveram como sempre usuários de HTP (de 0,6% na Espanha para 8,3% na Grécia). Homens eram mais frequentemente usuários de HTP do que mulheres (aOR = 1,47; IC 95%:

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

1,11-1,95). O uso sempre foi inversamente relacionado à idade (em comparação com <25 anos, aOR = 0,84, IC 95%: 0,57-1,22 para 25-44; aOR = 0,63, IC 95%: 0,43-0,94 para 45-64; aOR = 0,14, IC 95%: 0,06-0,32 para ≥65 anos de idade; p para tendência <0,001)⁷⁵.

Entre todos os entrevistados (n = 19.018), 12,8% tinham conhecimento relatado de HTPs (n = 2.390), 2,3% (n = 398) relataram o uso alguma vez, e 1,6% (n = 291) relataram o uso atual de HTPs. Em termos do atual status de uso de tabaco (não incluindo HTPs), de todos entrevistados, 14,8% (n = 2.685) relataram uso do produto tabaco isolado e 7,7% (n = 1357) relatado atualmente usando dois ou mais produtos do tabaco. Além disso, 16,0% (n = 2.954) relataram o uso nos últimos 30 dias de qualquer produto de tabaco aromatizados (por exemplo, charutos, cigarros eletrônicos) e 1,7% (n = 292) relataram o uso nos últimos 30 dias de cigarros mentolados⁷⁶.

O grupo participante compreendeu 3.903 de nunca fumantes e 2.044 ex-fumantes (1.850 longo prazo e 194 recentemente deixaram de fumar). Destes, 308 (5,2%) usaram HTPs na linha de base. Mais especificamente, 39 (1,0%) nunca fumaram, 170 (9,2%) fumantes em longo prazo e 99 (51,0%) que recentemente pararam de fumar, usavam HTPs. Participantes de meia-idade, homens, com alta renda, casados ou divorciados / viúvos, tendo um membro da família que fuma tabaco, bebedor de álcool e recentemente os fumantes, foram mais propensos a usar HTPs. Um ano depois, 97 (1,7%) usuários não HTP e 39 (12,6%) usuários HTP fumavam cigarros combustíveis. Na pesquisa de 2020, 283 (4,8%) eram usuários de HTPs; destes, 235 (83,0%) também usaram HTPs em 2019⁷⁷.

A percentagem de alunos que já experimentaram o IQOS anteriormente foi de 4,17%. Os estudantes que provavelmente já haviam experimentado o IQOS anteriormente eram aqueles que usaram ambos os cigarros e cigarros eletrônicos (ou seja, uso duplo) nos 30 dias anteriores, seguido, respectivamente, por uso apenas de cigarro eletrônico, uso apenas de cigarro e aqueles que não tinham usado nenhum dos dois. Observou-se que a

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

porcentagem de alunos que já experimentaram o IQOS era maior entre meninos, alunos na 12^a série, aqueles com uma alta mesada ($USD \geq 116,04$), e aqueles cujos pais possuíam baixo nível educacional (ensino médio e inferior). A probabilidade da tentativa de IQOS foi maior entre os alunos que moram em famílias onde ambos os pais eram fumantes e / ou seus amigos próximos eram fumantes. A probabilidade de tentar o IQOS também foi maior entre os alunos com acesso a cigarros grátis, aqueles que foram expostos a propagandas de cigarros, e aqueles que participaram de aulas anti-tabaco⁷⁸.

O percentual de alunos que tinham uso atual de IQOS era de **2,33%**. Os resultados gerais para o uso atual do IQOS foram essencialmente os mesmos que para sempre. Os alunos com maior probabilidade de usar o IQOS foram aqueles que usaram os dois cigarros e cigarros eletrônicos (ou seja, uso duplo) nos 30 dias anteriores, seguido, respectivamente, por uso apenas de cigarro eletrônico, uso apenas de cigarro e aqueles que não tinham usado nenhum dos dois. Constatou-se que os alunos que usaram cigarros ou cigarros eletrônicos nos 30 dias anteriores eram mais prováveis do que os homólogos que não fumaram em experimentar o IQOS. Além disso, a experiência anterior com IQOS foi mais fortemente correlacionada com o uso de cigarro do que com o uso de cigarro eletrônico. Descobriu-se ainda que os alunos que usaram cigarros e E-cigarros nos últimos 30 dias foram os mais prováveis de terem experimentado IQOS anteriormente, seguido respectivamente pelo uso de cigarro eletrônico apenas, cigarro apenas e nenhum fumo⁷⁸.

Aproximadamente **5%** da amostra relatou uso contínuo de HTPs (com aproximadamente 3% relatando o uso atual) e aproximadamente 12% da amostra conhecia HTPs. Os homens eram mais propensos a relatar conhecimento e uso de HTPs em comparação com mulheres. Comparado com brancos não hispânicos, asiáticos não hispânicos e jovens hispânicos, as pessoas eram menos propensas a relatar conhecimento sobre HTPs. Além disso, estudantes universitários eram menos propensos a relatar conhecimento e uso de HTPs em comparação com aqueles que não estavam na faculdade / universidade. Indivíduos que relataram mães nascidas nos EUA eram mais propensos a relatar conhecimento de HTPs; da mesma forma, aqueles que

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

relataram apenas falar inglês em casa eram mais propensos a relatar conhecimento sobre HTPs⁶⁹.

Aproximadamente 85% dos indivíduos que relataram estar cientes de HTPs, e 86% daqueles que já usaram HTPs, relataram o uso de algum outro tipo de produto do tabaco em sua vida. Mais de 40% dos indivíduos relatando conhecimento ou uso contínuo de HTPs relataram uso do tabaco no mês passado. Apenas 6% (n = 43) dos indivíduos sem história de vida de outro uso de produtos de tabaco (n = 680) relatou conhecimento de HTPs, e apenas **3%** (n = 19) relataram alguma vez terem experimentando HTPs. Todos os indicadores de uso tabaco (qualquer uso de tabaco; uso de produtos específicos; número de diferentes produtos de tabaco usados) em todos os períodos de referência (vida, ano anterior, mês anterior) foram associados positivamente com o conhecimento de HTP. Um padrão semelhante foi observado para a probabilidade de alguma vez usar HTPs⁶⁹.

Entre os fumantes atuais de cigarros (n = 296), aproximadamente 23% (n = 68) relatou conhecimento de HTPs e quase **10%** (n = 29) tem uso relatado na vida. Ajustando para características demográficas, fumar mais cigarros por dia e maiores escores de dependência de cigarro foram associados a maior probabilidade de conhecimento e uso do HTP. Quase três quartos (72%) dos fumantes atuais relataram ter usado pelo menos um outro produto de tabaco no mês anterior, e 23% usavam dois ou mais outros produtos de tabaco, além de cigarros; DEFs eram o “outro” tipo de tabaco mais comum usado por fumantes atuais (64% de todos os fumantes atuais), seguido por charutos / cigarrilhas (19%) e narguilé (16%). Usando dois ou mais outros produtos de tabaco no mês anterior (em comparação com usar nenhum outro produto) foi associado a uma maior probabilidade de conhecimento e uso do HTP. Além disso, tabaco sem fumaça, charuto / cigarrilha e uso de tabaco para cachimbo foram associados com maior probabilidade de conhecimento e uso do HTP. Conscientização e uso de HTP não foram relacionados ao número de dias fumando no último mês, estado de desistência de cigarro, número de tentativas de desistência ou redução nos últimos meses, ou futuras intenções de fumar cigarros ou usar outros produtos do tabaco. Finalmente, o uso de maconha no mês passado entre

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

fumantes atuais também foi associado a uma maior consciência de HTPs; álcool e outras drogas não foram correlacionados com consciência ou uso de HTP ao longo da vida⁶⁹.

De 1.928 contatos telefônicos em 2017, 731 jovens fumantes concordaram em receber aconselhamento por telefone para apoiar a cessação do tabagismo; 175 (23,9%) eram usuários de HTP e 556 (76,1%) não eram usuários de HTP. Desde 1º de janeiro de 2018, 477 participantes concluíram o acompanhamento por telefone e foram questionados sobre seu conhecimento de risco de uso de HTPs. Entre os usuários de HTP, um participante era um usuário exclusivo de e 174 eram usuários duplos. O uso de HTP aumentou de 5,73% em 2017 para 37,90% em 2020⁷⁹.

Estima-se que 30,2% da amostra relatou que já tinha ouvido falar de HTPs, 2,4% já experimentou HTPs e 0,9% atualmente usa HTPs pelo menos mensalmente. Comparações de pares não mostraram diferenças no conhecimento ou julgamento sobre HTPs entre os países. Comparado com Canadá (3,3%) e Inglaterra (2,4%), o julgamento de HTPs foi significativamente menor na Austrália (0,9%) e o julgamento foi menor nos EUA (2,0%) em comparação com o Canadá. O uso atual do HTP era significativamente menor nos EUA (0,7%) em comparação com Inglaterra (1,2%) e foi menor na Austrália (0,2%) em comparação com cada uma das outras contagens (Canadá = 0,8%)⁸⁰.

As primeiras estatísticas sobre a prevalência do uso de HTP na Coreia do Sul foram relatadas em 2018. Entre 228 adultos jovens com idade entre 19 e 24 anos, 5,7% relataram ter usado IQOS (referido neste estudo como “usar sempre HTP”) e 3,5% eram usuários atuais. Foi relatado que 2,8% dos adolescentes nos estudos já foram usuários de HTP. Em comparação com os cigarros eletrônicos, esses dados representativos da Coreia do Sul mostram uma expansão muito mais rápida do uso de HTP. Um ano após a introdução do cigarro eletrônico, 0,5% dos adolescentes relataram já usar E-cigarros. De acordo com o primeiro relatório representativo nacional em adolescentes, a prevalência do uso atual de HTP foi 7,8% para homens e 1,8% para mulheres em 2019. A taxa de uso atual de HTP em adolescentes tende a aumentar com a idade⁸¹.

Uma pesquisa online em 2018 usando dados de 7.000 adultos mostrou que o uso atual de HTP foi de **16,2%** entre os homens e 4,3% entre mulheres. O uso exclusivo de HTP foi de apenas **1,3%** entre adultos homens e 0,7% entre mulheres adultas, ilustrando que a maioria dos usuários de HTP usam concomitantemente outros produtos de tabaco, como cigarros convencionais e cigarros eletrônicos. De acordo com os dados divulgados em 2020, a prevalência do uso atual de HTP entre adultos era 7,9% para homens e 0,9% para mulheres. Esses números são comparáveis aos de cigarros eletrônicos mais de 10 anos após sua introdução⁸¹.

6.027 participantes (48,7% mulheres) com média de idade de 46,0 anos. Com relação ao comportamento de fumar, na Onda 1, 95,4% fumavam diariamente e 4,6% a menos que diariamente, enquanto na Onda 2, 89,3% eram diários fumantes, 4,1% eram fumantes diários e 6,5% eram ex-fumantes. Entre toda a amostra do estudo, a porcentagem daqueles que tentou parar de fumar nos últimos 12 meses foi 17,2% na Onda 1 e 17,6% na Onda 2. Em relação ao uso de cigarro eletrônico, 20,5% declararam ter usado pelo menos uma vez na vida em Onda 1, enquanto durante a Onda 2, 18% o fizeram⁸².

Na Onda 1, 7,9% dos fumantes relataram ter ouvido falar de HTPs. Houve diferenças significativas na porcentagem de fumantes que conheciam HTPs entre os países, variando de 5,3% na Espanha para 13,2% na Alemanha. Na Onda 2, 17,2% de fumantes atuais e ex-fumantes estavam cientes desses produtos e lá foram diferenças estatisticamente significativas entre os países, com a maior porcentagem encontrada na Grécia (32,8%) e na Alemanha (24,9%), e a taxa mais baixa foi encontrada na Hungria e na Polônia (<10%). Na Polônia e na Hungria, a conscientização foi semelhante em ambas as ondas, enquanto nos outros quatro países, as porcentagens daqueles que tinham ouvido falar sobre esses produtos até 2018 eram, pelo menos, duas vezes mais alta que em 2016⁸².

Na Onda 1, no geral, apenas 1,1% dos fumantes relataram ter usado HTPs pelo menos uma vez durante a vida, sem diferenças estatísticas entre os países. Na

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Onda 2, 1,9% relataram usar HTPs pelo menos uma vez durante a vida, com diferenças estatísticas observadas entre os países. Na Alemanha, Polônia e Hungria, o uso de HTPs foi <1%, enquanto na Grécia e na Romênia, estava em torno de 4%. Na Onda 2, o uso atual de HTPs foi relatado por 0,8% dos entrevistados. Variações estatisticamente significativas entre os países foram observadas, em que <1% dos entrevistados na Alemanha, Polônia e Hungria relatou o uso atual, enquanto na Grécia e na Romênia, este percentual aumentou para 1,7 e 1,9%, respectivamente⁸².

O uso de HTP no Japão aumentou de 0,2% em 2015 para 11,3% em 2019, conforme estimativa entre os participantes com idades entre 15-69 anos. Em 2019, a prevalência de uso de HTP era superior a 30% entre os fumantes atuais com ou sem intenção de parar (30,8% e 43,2%, respectivamente). O uso anterior de HTP foi 10% maior entre homens, participantes entre 20 e 30 anos do que outras categorias. De acordo com o tipo de produto, a maior prevalência de uso recente de HTP em 2019 (IC95%) no Japão foi estimada da seguinte forma: 5,8% (4,4% -7,6%) para IQOS, 6,1% (4,7% -7,8%) para Ploom TECH e 3,6% (2,6% – 5,0%) para glo⁸³.

Dos 779 participantes que eram usuários de produtos de tabaco atuais, 81% já ouviram falar de iQOS, 55% de glo e 45% de Ploom TECH. Metade (51%) experimentou pelo menos HTPs uma vez. Dos 254 entrevistados que se identificaram como usuários de HTP, a maioria eram usuários de iQOS (67%), seguido por glo (18%) e Ploom TECH (16%), e mais usado diariamente (iQOS 85%; glo 72%; Ploom TECH 52%). A proporção de usuários iQOS diários atuais foi semelhante para homens e mulheres (69% e 67%, respectivamente), para uso geral foi maior para mulheres (86%) do que para homens (66%) e para Ploom TECH o uso foi maior para homens (19%) do que para mulheres (9%)⁸⁴.

Os usuários diários do iQOS consumiram em média 15 bastões por dia, usuários glo 13 e usuários Ploom TECH 3 cápsulas de tabaco por dia (equivalente a 12-18 cigarros convencionais). Entre todos os usuários HTP atuais, o sabor preferido foi mentol (62%), seguido por regular (35%) e outros sabores (3%).

Mulheres mostraram uma preferência ligeiramente maior por mentol do que homens (68% versus 60%)⁸⁴.

Cigarros foram os mais populares entre os usuários de produtos atuais para produtos únicos (78,8%) e uso múltiplos (14,2%), enquanto HTPs foram o segundo mais popular para produtos de uso único (5,2%) e múltiplo (10,6%). Outros produtos além dos cigarros foram predominantemente usados por múltiplos usuários de produtos de tabaco⁸⁵.

Questão 11

Existe associação entre a redução de prevalência de uso de cigarros convencionais e o aumento da prevalência de uso de DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido? Há dados que demonstrem uma total ou parcial substituição do produto convencional pelos cigarros de tabaco aquecido?

Cerca de um em cinco (18,8%) fumantes atuais que pretendem parar de fumar relataram o uso atual de iQOS, em comparação com 10,3% dos fumantes que não pretendem parar. O uso nunca foi de 2,7% entre os fumantes atuais de cigarro e 0,5% entre os nunca fumantes³⁴.

No geral, 38,1% dos entrevistados conheciam o IQOS, 5,7% já foram usuários e 3% eram usuários atuais do IQOS. Os usuários atuais de cigarros convencionais eram mais propensos a conhecer o IQOS e a ser sempre usuários. Todos os usuários IQOS atuais eram também usuários de cigarros convencionais e e-cigarros. Os usuários IQOS atuais atribuíram sua decisão de usar IQOS a ou por acreditarem que o IQOS era menos prejudicial ou porque estavam tentando parar de fumar³⁴.

A conscientização e o uso constante de produtos de tabaco aquecidos também foram muito raros na Inglaterra em 2017. Entre os 2.185 no ano passado fumantes que foram pesquisados para o Smoking Toolkit Study naquele ano, quatro relataram o uso de produtos de tabaco aquecidos em tentativas recentes de parar de fumar, seis relataram uso para ajudar a reduzir a quantidade fumada, um relatou uso em situações em que fumar é proibido e nenhum uso relatado

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

por qualquer outro motivo. Entre nunca fumantes e ex-fumantes de longa data (n = 9.777), cinco disseram que estavam usando produtos de tabaco aquecidos³⁴.

Entre janeiro e julho de 2017, quase 12.000 foram entrevistados. Fumantes do último ano (n = 2.185) foram questionados sobre o uso de produtos de tabaco aquecidos nas últimas tentativas de parar (n = 4 relataram uso), para ajudar a reduzir a quantidade fumada (n = 6), em situações em que não é permitido fumar (n = 1) ou por qualquer outro motivo (n = 0). Entre os ex-fumantes nunca e há muito tempo (n = 9.777), n = 5 disseram usar produtos de tabaco aquecidos²⁰.

No início do estudo, 234 participantes responderam como atuais fumantes (86,3%) e 37 desistentes (13,7%). Na pesquisa de acompanhamento, o número de fumantes diminuiu para 76,8% (n = 208/271). Mais de 40 e 10% dos entrevistados disseram que tinham fumado cigarros no ano passado e HTPs no mês anterior. Idade, nível de renda familiar e status de vaporização relatados na pesquisa inicial foram considerados significativamente associados com uso futuro de HTPs. A linha de base tabagismo (antigo ou atual) também não foi relacionada para futuras escolhas de HTPs (p = 0,593). Pessoas de 36 a 49 anos eram três vezes maiores do que aqueles com mais de 50 anos. Pessoas com maior situação da renda familiar (4T) era três vezes maiores no uso do que aqueles com renda mais baixa. A vaporização anterior ou atual na linha de base estava altamente relacionada ao uso de HTPs⁸⁶.

Dos usuários com intenção de parar, 1.040 (52,0%) e 380 (19,0%) de 2.000 fumantes pretendiam parar de fumar dentro de 6 meses e 1 mês, respectivamente. A proporção de usuários com intenção de parar de fumar dentro de 1 mês foi maior entre os usuários do E-cigarros baseados em E-líquidos (LEC) (30,9%) e o menor entre os usuários de HTP (15,9%). Após o ajuste para todas as variáveis apropriadas, usuários de LEC (OR, 1,57; 95% IC, 1,2–2,0) e usuários de poli produtos (OR, 2,029; IC 95%, 1,12–3,67) foram identificados em ter uma intenção significativamente maior de parar dentro de 1 mês em comparação com usuários de cigarros convencionais (CC). Enquanto usuários HTP (OR, 0,797; IC 95%, 0,634–1,003) mostraram uma menor intenção

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

de parar dentro de 1 mês, embora não foi significativamente diferente dos usuários de CC, usuários de produto duplo (OR, 0,76; IC de 95%, 0,62–0,94) mostrou uma intenção significativamente menor de parar de fumar dentro de 1 mês. Fumantes com 60 anos ou mais e fumantes diários (OR, 0,388; IC 95%, 0,309-0,488) tinham a menor intenção de parar dentro de 1 mês⁷³.

Em termos de características demográficas, o uso sempre foi mais prevalente entre aqueles que tinham 21 a 24 anos, homem, fumantes de cigarros, usuários de cigarros eletrônicos, e ex-usuários de cigarros eletrônicos. As chances do uso foram significativamente maiores para aqueles que foram mais jovens, fumantes de cigarros, usuários de cigarros eletrônicos, outros usuários de produtos de tabaco e que vivem em áreas metropolitanas do que para suas categorias de referência⁷⁴.

Usar sempre HTP foi mais frequente em ex-fumantes (em comparação com nunca fumantes, aOR = 4,32, IC 95%: 2,69-6,95) e fumantes atuais (aOR = 8,35, IC 95%: 5,67-12,28), e em usuários anteriores de cigarros eletrônicos (em comparação com nunca usuários, aOR = 5,48, IC 95%: 3,46-8,68) e usuários atuais (aOR = 5,92, IC 95%: 3,73-9,40). Nenhuma relação estatisticamente significativa foi observada entre o uso de HTP e o nível socioeconômico características, incluindo nível de educação e situação econômica da família. Em países onde os HTPs foram introduzidos menos de 12 meses antes da realização da pesquisa, a prevalência de conhecimento do HTP foi de 23,3% e dos usuários de HTP foi de 1,4%. Correspondente estimativas em países onde os HTPs foram introduzidos mais de 12 meses antes da pesquisa os resultados foram 34,3% e 2,2% ($p < 0,001$ e $p = 0,001$ para consciência e uso, respectivamente). Entre 41 usuários de HTP e ex-fumantes de cigarro no momento da pesquisa, 20 (49%) pararam de fumar antes de os HTPs serem introduzidos no mercado local de cada país⁷⁵.

Mais da metade dos estudantes italianos fumou pelo menos 1 cigarro ao longo da vida, com a prevalência do tabagismo diminuindo de 2012 (60,9%) a 2018 (56,9%), enquanto o uso de cigarros eletrônicos cresceu nos últimos anos, de 32,9% em 2013 para 52,0% em 2018⁸⁷.

Em 2018, a prevalência de fumantes atuais de cigarros era de 34,3% enquanto para os vapores de E-cigarro atuais foi de 6,9%. Considerando qualquer uso (tabagismo e / ou vaping) a prevalência do uso atual subiu para 36,8%. Entre esses usuários, 29,9% eram fumantes exclusivos de cigarros, 2,4% atuais vapores de cigarros eletrônicos exclusivos e 4,5% eram atuais duplos. Para produtos alternativos de tabaco, a prevalência do uso na vida foi de 5,6% para shisha, 5,0% para HTPs e 3,3% para rapé úmido / snus. As taxas de uso atuais foram de 1,2%, 2,0% e 0,5%, respectivamente⁸⁷.

Questão 12

Os cigarros de tabaco aquecido têm relação com a iniciação ao tabagismo (seja pelo uso de regular dos próprios dispositivos ou dos produtos tradicionais derivados do tabaco)?

No geral, 0,55% dos participantes relataram já ter usado um HTP. Entre aqueles que nunca fumaram ou usaram cigarros eletrônicos, apenas 0,24% tinham tentado um HTP. Entre aqueles que fumaram apenas cigarros, mas nunca tentaram E-cigarros, a taxa foi semelhante, 0,25%. Dentre aqueles que experimentaram E-cigarros, independentemente se eles tentaram cigarros, a taxa foi significativamente maior, 1,90%. A prevalência do uso atual de HTP foi muito baixa, 0,10%. A taxa de uso foi visivelmente maior para aqueles que experimentaram E-cigarros, em comparação com aqueles que nunca experimentaram cigarros ou cigarros eletrônicos (0,43% vs. 0,05%). O número total de usuários HTP no estudo foi, no entanto, pequeno, tornando a diferença estatística insignificante⁸⁸.

A análise longitudinal mostrou que a dependência de nicotina do cigarro foi significativamente associada com maiores chances de uso de produtos HNB 6 meses depois. Em uma análise separada com usuários atuais de cigarros eletrônicos no início do estudo, descobriu-se um efeito significativo de maior dependência do cigarro eletrônico em maiores chances de comportamento de uso do produto HNB em acompanhamento [Odds Ratio = 1,13, 95% de confiança

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Intervalo: 1,02-1,24, $p < 0,05$]. Encontrou-se a duração de cessação de fumar na linha de base como sendo preditiva de início do uso do produto HNB no acompanhamento de 6 meses. Ou seja, um aumento de unidade na duração da cessação recente na linha de base aumentou a probabilidade do uso do produto HNB em 6 meses em 32%. Por último, aqueles que usaram E-cigarros para obter ajuda para parar de fumar no início do estudo eram 6 vezes mais propensos a iniciar o produto HNB 6 meses depois⁸⁹.

Vapers 'exclusivos', fumantes "exclusivos" e fumantes-vapers simultâneos eram cada um mais prováveis do que o não atual fumante / vapers para ser ciente de HTPs. Vapers e fumantes simultâneos tinham maiores chances de experimentar HTP do que não atual fumante / vapers e "exclusivo" vapers, e vapers fumantes concorrentes eram mais prováveis do que fumantes "exclusivos" para serem usuários HTP atuais⁸⁰.

Dados de uso de produtos de tabaco no momento da pesquisa e 12 meses antes estavam disponíveis para 791 participantes. Doze por cento da corrente usuários de produtos de tabaco combustível há 12 meses relataram tendo começado a usar HTPs nos 12 meses anteriores. O início do uso do HTP foi maior para o sexo feminino do que os homens e nas três faixas etárias entre 25 e 49 anos, do que nas faixas etárias de 20-24 anos e \geq faixas etárias de 50 anos. A taxa de iniciação por HTP foi maior para iQOS (8%), seguido por glo (3%) e Ploom TECH (3%), com alguns participantes usando vários HTPs⁸⁴.

Entre os fumantes atuais, as cinco principais razões para usar HTPs eram a crença de que os HTPs são menos prejudiciais para si do que fumar (88,0%) ou outros (83,9%), prazer pessoal (75,2%); mais aceitáveis para os outros (72,5%), e que familiares ou amigos os usem (58,9%). Cerca de ou mais da metade relataram as necessidades pessoais de redução do estresse (52,8%), dando-lhes algo para fazer ou ocupar seu tempo (54,1%), por conveniência em locais onde é proibido fumar (49,4%). Enquanto isso, 64,4% dos fumantes atuais relataram o uso de HTPs para reduzir o consumo de cigarros. Adicionalmente, 55,1% dos fumantes atuais relataram o uso de HTPs porque os HTPs podem ajudá-los a parar de fumar; contudo, 52,0% relataram usar HTPs para substituir

alguns de seus cigarros para que não tenham que desistir de fumar cigarros completamente. Entre os ex-fumantes, os cinco principais motivos incluem os HTPs serem menos prejudiciais para eles próprios (96,6%) ou para outros (92,3%), prazer pessoal (78,8%), HTPs sendo mais aceitáveis para os outros (77,7%), e redução do estresse (76,7%). Cerca de ou mais da metade dos ex-fumantes relataram usar HTPs porque eles têm bom gosto (58,6%), e que a família ou amigos usam HTPs (50,9%). Apenas 21,5% citaram a economia de dinheiro como uma razão⁹⁰.

No geral, 2,4% [1,5%–3,2%] e 1,6% [1,2%–1,9%] dos alunos nos EUA relataram o uso e o uso atual de HTPs, respectivamente. Homens (vs. mulheres) e ensino médio (vs. ensino médio) eram mais propensos a relatar o uso, mas não o uso atual de HTPs. Os usuários de tabaco atuais eram mais prováveis de que usuários anteriores ou nunca de relatar o uso de HTP. Por exemplo, 17,4% [11,3%-23,4%] dos fumantes atuais de cigarros relataram já usar HTPs, em comparação com 7,4% [3,2%-11,6%] de ex-fumantes e 0,9% [0,7%–1,0%] de nunca fumantes. Havia 6,0% [4,4%–7,5%] dos usuários atuais de cigarros eletrônicos que relataram o uso atual de HTPs, em comparação com 0,3% [0,1%-0,4%] de ex-usuários e 0,5% [0,4%-0,7%] de nunca usuários. Alunos que moram com um membro da família usando HTPs relataram a maior prevalência de sempre (28,2% [17,3%–39,2%]) e uso atual (22,2% [14,0%–30,5%]) de HTPs⁹¹.

O uso atual do tabaco está associado a maiores chances de uso de HTPs sempre e atual. Por exemplo, fumantes atuais de cigarros (AOR = 2,9 [1,6-4,9]) e usuários atuais de cigarros eletrônicos (AOR = 5,5 [3,0-9,9]) eram mais propensos a relatar o uso atual de HTPs, em contraste com nunca fumantes⁹¹.

Questão 13

Existem evidências de quais são os motivos para a experimentação e iniciação do uso dos DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido, por jovens e adultos?

Usuários de tabaco duplo / poli, em comparação com não usuários e usuários de um único produto do tabaco, relataram as maiores taxas de conhecimento de

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

HTPs (18,0%; vs. 12,3% de não usuários e 11,5% de usuários isolados de produtos de tabaco), nunca usaram (11,0% vs. 1,0% de não usuários e 3,6% dos usuários de um único produto), e uso atual (10,5% vs. 0,3% de não usuários e 2,7% de usuários de um único produto). Usuários habituais de cigarros mentolados (vs. nenhum usuário) relataram maior conhecimento (29,1% vs. 12,5%), do que nunca usaram (23,1% vs. 2,0%) e em atual uso de HTPs (19,7% vs. 1,3%). Com sabor nos últimos 30 dias usuários de tabaco (vs. nenhum usuário) também relataram maior nível de consciência (15,7% vs. 12,2%), usuário constante (7,9% vs. 1,3%) e uso atual de HTPs (6,7% vs. 0,6%)⁷⁶.

Chances superiores de conhecimento de HTPs foram associadas com uso familiar de HTPs (AOR = 4,78; IC 95%: 3,20–7,13), uso habitual de cigarros mentolados (AOR = 1,77; IC de 95%: 1,23-2,53), e nos últimos 30 dias uso de tabaco com sabor (AOR = 1,44; IC 95%: 1,16-1,80). Fatores de risco para o uso de HTP incluíram usar tabaco único (AOR = 2,52; IC 95%: 1,19-5,33) e dual / poli de uso de tabaco (AOR = 4,94; IC 95%: 2,56–9,54), sendo masculino (AOR = 1,81; IC 95%: 1,06–3,10), uso familiar de HTPs (AOR = 9,78; IC 95%: 5,65-16,94), uso habitual de cigarros mentolados (AOR = 2,50; IC 95%: 1,66-3,76) e uso de tabaco aromatizado nos últimos 30 dias (AOR = 1,61; IC 95%: 1,07–2,44). Fatores de risco para uso atual de HTP incluído único (AOR = 10,84; 95% IC: 6,72-17,49) e uso de tabaco duplo / poli (vs. nenhum) (AOR = 31,96; IC 95%: 17,79-57,43), sendo hispânica (AOR = 1,62; IC 95%: 1,10-2,37), uso familiar de HTPs (AOR = 6,07; IC 95%: 3,66-10,07), e usual uso de cigarro mentolado (AOR = 2,50; IC 95%: 1,63–3,85)⁷⁶.

Os principais motivos dos participantes para usar HTPs foram curiosidade (46,7%), influência de colegas (33,3%), benefícios percebidos para a saúde (9,3%) e como auxiliar para parar de fumar (8,7%)⁷⁹.

Em análises multivariadas da amostra geral, maior probabilidade de conhecimento, experimentação e uso atual de HTP foram vistos para faixas etárias mais jovens e indivíduos do sexo masculino. Etnia minoritária foi associada à conscientização e experimentação de HTP, e maior status socioeconômico foi associado ao uso experimental e atual de HTPs. Comparado

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

com os entrevistados do Canadá, os dos EUA e da Austrália foram menos prováveis de alguma vez terem tentado ou usado atualmente HTPs, e os entrevistados ingleses eram menos propensos a alguma vez terem experimentado HTPs⁸⁰.

Em comparação com os usuários de cigarros eletrônicos, não há muita pesquisa sobre as características de indivíduos que usam HTPs. Há relatos que adolescentes com maior frequência de ingestão, quantidade de bebida, intoxicação por álcool, disponibilidade de álcool e uso de drogas foram mais propensos a relatar uso de HTPs. Em dados de 2019 o uso de HTP entre adolescentes foi maior entre os homens, estudantes de nível superior, fumantes atuais de cigarro e / ou cigarro eletrônico e bebedores de risco. Em um estudo japonês, a prevalência do uso de HTP entre homens adultos foi maior entre os seguintes grupos: indivíduos com idade entre 20 e 49 anos, com 10 ou mais anos de escolaridade, que não estavam enlutados ou divorciados, com alta renda familiar, que eram usuários atuais da Internet e com comportamentos de risco relacionados ao álcool. Entre as mulheres adultas, aquelas que tinham 20-39 anos, com 15 ou menos anos de educação, com uma família de três ou mais pessoas, empregadas ou autônomas, usuários atuais da Internet e com comportamentos de risco relacionados ao álcool eram mais propensos a usar HTPs⁸¹.

Outro estudo japonês comparou a preferência do dispositivo e mostrou que o IQOS foi usado mais por pessoas mais jovens e por aqueles que relataram uso diariamente. Entre os adultos jovens nos Estados Unidos a consciência e o uso do HTP estão relacionados ao consumo mais intenso de cigarros, maior dependência e uso de maconha no último mês, mas não com as recentes tentativas de parar de fumar ou pensamentos sobre parar de fumar cigarros. Em um estudo qualitativo de usuários de IQOS no Reino Unido, seis fatores principais influenciaram o início e o uso de IQOS: fatores de saúde, financeiros, físicos, práticos, psicológicos e sociais. Fatores como embalagem, rotulagem, comunicação de risco, preço, e as políticas antifumo parecem influenciar a iniciação e o uso⁸¹.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

A prevalência de usuários atuais de HTP foi de 4,4% (7,8% homens e 0,9% mulheres): 6,8% entre os idosos 19-34 anos, 7,9% entre aqueles com idade entre 35-49 anos, e 0,6% entre aqueles com idade ≥ 50 anos. Entre aqueles que concluíram a faculdade, a taxa de usuários de HTP foi 6,5%. No entanto, para aqueles com baixo nível de escolaridade, era 0,8%. A prevalência de usuários de HTP foi maior em aqueles que tinham uma alta renda (5,7%) do que aqueles que tinha baixa renda (2,4%). Usuários atuais apenas de HTP eram todos ex-usuários de CC ou CE. A taxa de HTP foi muito maior para usuários somente CC (8,4%), somente EC usuários (53,3%) e usuários duplos de CCs e ECs (68,0%) do que não usuários (0,6%)⁹².

Na análise de regressão logística multivariável para correlatos do uso de HTP, as chances de usar HTPs eram 8,93 (IC de 95%: 5,96-13,36) para homens em comparação com mulheres, 11,19 (IC 95%: 5,16-24,27) para aqueles com idade 19-34 anos e 13,26 (IC 95%: 6,42-27,39) para aqueles com idade entre 35-49 anos, em comparação com aqueles com idade ≥ 50 anos. As chances de uso de HTP eram 9,01 (IC 95%: 3,96–20,53) para fumantes não diários, 10,11 (IC 95%: 3,96–25,80) para fumantes leves, 13,11 (IC 95%: 7,04–24,42) para fumantes moderados, 6,45 (IC 95%: 2,52-16,52) para fumantes pesados, 88,46 (IC 95%: 22,43-348,91) para usuários apenas de CE e 222,54 (IC de 95%: 109,90–450,62) para usuários duplos de CCs e ECs em comparação com não usuários de CCs e ECs. Na análise de regressão logística multivariável em usuários de CC, as chances de tentativas de parar de fumar eram 0,60 (IC 95%: 0,34-1,06) para usuários duplos de CCs e HTPs e 0,83 (IC 95%: 0,48-1,42) para usuários triplos em comparação com usuários somente CC. Probabilidades de intenções de parar de fumar foram 0,39 (IC 95%: 0,15-1,04) para duplo usuários de CCs e HTPs e 0,69 (IC 95%: 0,31-1,56) para usuários triplos em comparação com usuários somente CC⁹².

Quando questionados sobre as razões do uso do HTP, a maioria dos usuários HTP selecionaram "redução de danos às pessoas ao seu redor e em comparação com os cigarros convencionais. Somente cerca de 10% indicaram o uso para reduzir o consumo de cigarros ou parar de fumar em geral⁸⁴.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

A prevalência do uso de múltiplos produtos do tabaco foi maior entre os homens (5,3%) do que entre as mulheres (1,0%). Por faixa etária, a prevalência do uso de múltiplos produtos do tabaco foi maior entre adultos de 25 a 34 anos (6,3%). Pela percepção de risco dos cigarros, a prevalência do uso de múltiplos produtos do tabaco foi maior entre aqueles que não perceberam nenhum risco (6,1%) do que aqueles que perceberam (2,8%). Do mesmo jeito, pela percepção de risco de e-cigarros / HTPs, a prevalência de uso de múltiplos produtos do tabaco foi maior entre os que não perceberam nenhum risco (4,8%) do que entre os que perceberam (3,5%)⁸⁵.

Dos 119 participantes que relataram o uso de HTP durante o acompanhamento, 99 (83,2%) forneceram razões para o uso de HTP. O principal motivo foi "parar ou reduzir o fumo" (n = 44), seguido por "mais limpo que o cigarro (menos odor)" (n = 37). Outros motivos incluíram "menos danos a si mesmo e aos outros" (n = 17), 'Curiosidade' (n = 12) e 'influenciada por colegas' (n = 9)⁹³.

As características de fumantes atuais e ex-fumantes que usam HTP foi: a maioria eram homens (63,7%), fumantes atuais usando HTPs ou concomitantes usuários (83,4%) e fumantes diários (79,6%). A idade média era de 41,4 anos. Por faixa etária, aqueles com idade 40+ eram o maior grupo (49,5%), seguido por aqueles com 30-39 anos (31,3%) e com idade entre 20-29 (19,2%)⁹⁰.

Os cinco principais motivos para o uso de HTPs entre fumantes e ex-fumantes foram a crença que os HTPs são menos prejudiciais para si próprios (90,6%) ou outros (86,7%), prazer pessoal (76,5%), e que os HTPs são mais aceitáveis para os outros (74,4%). Além disso, 61,8% dos usuários de HTP acreditam que os HTPs podem reduzir o estresse, 55,9% usaram HTPs porque a família ou amigos os usaram e 51,8% relataram que os HTPs deram a eles algo para fazer ou ocupar seu tempo. Em contraste, poucos entrevistados usaram HTPs pelos seguintes motivos: HTPs são mais acessíveis do que cigarros (20,1%), HTPs têm atrativas embalagens (16,1%), para controlar o apetite ou peso (16,2%), para ter uma aparência bacana (12,5%) e porque especialistas como médicos e cientistas usam HTPs (10,3%)⁹⁰.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido OS 008/2020 GG TAB

As estimativas da população de conscientização dos jovens e uso de HTPs nos Estados Unidos em 2019 foram mensuradas. No geral, cerca de 3438.000 U.S. alunos relataram conhecimento dos HTPs, incluindo 1.679.000 alunos do ensino médio, 2.608.000 nunca fumantes, e 2.149.000 nunca usuários de cigarros eletrônicos. Aproximadamente 632.000 e 425.000 estudantes norte-americanos relataram o uso atual e atual de HTPs, respectivamente. O número de usuários HTP atuais foi distribuído de forma semelhante entre nunca fumantes de cigarros vs. atuais (178.000 vs. 181.000), mas predominantemente entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos (75% do total de HTP). Os alunos do ensino superior tiveram menor probabilidade do que alunos do ensino médio de relatar conhecimento (AOR = 0,7 [0,6-0,8]) e uso atual (AOR = 0,5 [0,4-0,7]) de HTPs. Mulheres (vs. homens) tiveram menores chances de relatar o uso de HTPs (AOR = 0,5 [0,4-0,8]), enquanto os hispânicos (vs. brancos não hispânicos) tiveram maior chances de relatar o uso atual de HTPs (AOR = 1,6 [1,1-2,5])⁹¹.

Questão 14

O uso duplo (uso de DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido e de produtos de tabaco tradicionais) é observado? Caso seja, qual é a frequência?

As características gerais de 2831 entrevistados incluídos na análise final são resumidas aqui: o número de sujeitos de acordo com o tipo de produtos do tabaco e produtos relacionados é de 725 (25,6%) fumantes exclusivos de cigarros, 316 (11,2%) usuários exclusivos de cigarros eletrônicos, 377 (13,3%) usuários HTP, 374 (13,2%) usuários duplos com cigarro convencional e E-cigarro, 303 (10,7%) usuários duplos com E-cigarro e HTP, 393 (13,9%) usuários duplos com cigarro convencional e HTP, e 343 (12,1%) usuários triplos. A grande maioria dos entrevistados eram do sexo masculino (78,2%), residentes na metrópole (63,4%) ou na cidade (34,4%), e seu nível de escolaridade estava acima do ensino superior (82,0%). Além disso, 75,4% dos fumantes de cigarro, 57,6% dos usuários de HTP e 36,0% dos usuários de cigarros eletrônicos utilizavam os produtos diariamente. A duração média de uso dos produtos foi de 19,5 anos para cigarros convencionais, 1,58 anos para HTPs e 1,93 anos para E-cigarros⁹⁴.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Diferenças significativas na categoria de uso de nicotina foram observadas, sendo mais altas entre os fumantes vapors: 40,5% relataram que já ouviram falar de HTPs, 10,9% já tentaram HTPs e 8,4% atualmente usam HTPs pelo menos mensalmente. Ao todo, 89,8% dos usuários HTP atuais eram fumantes e vapors simultâneos, 5,4% fumantes 'exclusivos', 4,3% 'exclusivos' vapors e 0,5% sem corrente fumante / vapors⁸⁰.

De todos os participantes, 2,6% eram usuários atuais de HTP e 2,3% eram ex-usuários de HTP. Primeiro: a prevalência do uso atual de HTP de acordo com o uso atual de cigarro convencional ou cigarro eletrônico foi avaliada. A maior prevalência entre os usuários atuais duplos de cigarro convencional (CC) e E-cigarros (CE) (62,9%), e o menor foi entre os não usuários de CC e CE (0,1%). Segundo: usuários atuais de HTP foram examinados de acordo com a experiência de uso de CC ou CE e frequência de tabagismo. A prevalência do uso de HTP aumentou proporcionalmente com o aumento de CC e uso de CE. A prevalência do uso atual de HTP entre os usuários atuais de CE foi maior do que a de usuários atuais de CC, e foi maior entre os usuários de CE diários (73,0%). A maior prevalência de uso anterior de HTP entre usuários de CC e CE foi observado em usuários atuais de CC (22,3%) e ex-usuários do CE (35,7%). A maior prevalência de uso anterior e / ou atual de HTP foi associada a homens, graus superiores, alto nível de estresse, baixo desempenho acadêmico e status econômico e bebedores de álcool mensais⁹⁵.

Um total de 7,3% de todos os participantes eram usuários atuais de qualquer produto do tabaco. A maioria deles eram usuários atuais apenas de CC (46,3%), seguidos por usuários triplos (22,7%), usuários duplos de CC e CE (13,4%), e usuários duplos de HTP e CC (9,1%). De todos os usuários atuais de HTP, apenas 4,1% eram usuários únicos, enquanto as proporções de usuários duplos e triplos foram de 63,4% e 32,4%, respectivamente⁹⁵.

O modelo revelou que os usuários apenas de CC (odds ratio ajustada [AOR] 106,60, IC 95% 79,62–142,71), usuários somente de EC (AOR 355,93, IC 95% 242,16–523,17), e usuários duplos de CC e EC (AOR 885,21, IC 95% 661,49–1184,01) eram mais propensos a serem usuários atuais HTP do que os usuários

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

não-CC e EC atuais. Da mesma forma, o uso atual de CC ou CE foi associado ao antigo uso de HTP, mas não houve diferenças significativas nos valores de AOR entre cada grupo; AORs foram 13,75 (IC de 95% 11,63-16,25), 13,76 (IC de 95% 9,11-20,79) e 14,62 (IC de 95% 11,55-18,50) para apenas CC, somente EC e usuários duplos, respectivamente. As AORs para ex-usuários de HTP que atualmente usam CCs ou ECs eram menores em comparação com os usuários atuais de HTP, com seu AOR mais baixo (0,02 (IC 95% 0,01–0,02)) estando entre usuários duplos atuais de CCs e ECs⁹⁵.

Os AORs para usuários atuais de HTP aumentaram proporcionalmente com a frequência de tabagismo (CC ou EC). O incremento de AORs (por frequência de tabagismo) foi maior em usuários diários e atuais de CE (AOR 59,97, IC 95% 38,28-93,92) do que os atuais usuários diários de CC (AOR 31,79, 95% CI 22,67–44,58). Além disso, a probabilidade de uso anterior de HTP foi proporcionalmente associada com a frequência de tabagismo (CC); este padrão não foi observado em usuários de CE, apresentando o maior AOR, 16,91 (IC 95% 13,58–21,05) em ex-usuários de CE, mas não em usuários atuais de CE. Em comparação com os usuários HTP atuais, AORs para ex-usuários de HTP de acordo com o uso de CC ou CE e a frequência de tabagismo foi alta: 8,22 (IC95% 5,23-12,91) em ex-usuários de CC e 2,34 (IC 95% 1,67-3,29) em ex-usuários de CE. Em relação ao uso de CC, não houve diferenças estatisticamente significativas entre nunca usuários e usuários atuais, independentemente da frequência de tabagismo. No entanto, o uso anterior de HTP foi inversamente proporcional à frequência de tabagismo de CE (mais baixo naqueles com usuários diários atuais de CE: AOR 0,18, IC 95% 0,12–0,28⁹⁵).

Uso duplo de cigarros fabricados ou de enrolar e HTPs foi relatado por 11% dos participantes no momento da pesquisa e foi mais comum em homens (12%) do que mulheres (8%)⁸⁴.

Dentre adultos japoneses, 21,6% eram usuários atuais do produto; 20,1% usam cigarros atualmente; 18,4% atualmente usa um único produto; 17,0% atualmente usam apenas cigarros; 1,1% atualmente usam apenas HTPs; e 0,2% atualmente usam apenas cigarros eletrônicos. Em termos de uso de múltiplos produtos do

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

tabaco, 3,2% usam atualmente vários produtos de tabaco; 2,6% atualmente usam produtos duplos; 2,5% atualmente usa produtos duplos incluindo cigarros; 1,6% usavam tanto cigarros quanto HTPs; 0,6% usava ambos os cigarros atualmente e cigarros eletrônicos; e 0,6% usava atualmente mais de dois produtos. A porcentagem ponderada de tabagismo (20,1%) foi próxima à estimativa representativa nacional de prevalência de tabagismo (19,8%)⁸⁵.

As chances de uso de múltiplos produtos de tabaco foram significativamente menores para viúvos / divorciados (aOR = 0,37, IC 95% = 0,19–0,69) do que casado, mas maior para homens (aOR = 1,55, IC 95% = 1,09–2,20) do que mulheres, adultos de 25 a 34 anos (aOR = 2,17, IC de 95% = 1,55–3,02) do que de 35 a 44 anos, adultos que concluíram o ensino fundamental (aOR = 1,73, IC de 95% = 1,05–2,86) do que a universidade (4 anos ou mais) graduados e sem proibição de fumar em ambientes fechados (aOR = 1,79, IC de 95% = 1,12–2,87) do que proibição completa. Em comparação com aqueles que perceberam um risco no uso de cigarros eletrônicos / HTPs, as chances de o uso de vários produtos do tabaco foram significativamente maiores para aqueles que não perceberam nenhum risco no uso de cigarros eletrônicos / HTPs (aOR = 1,47, IC 95% = 1,12–1,92)⁸⁵.

As características da amostra dos dados do NYTS 2019 como bem como a conscientização e uso de HTPs por alunos entre escolas de ensino fundamental e médio dos EUA são aqui descritas. Este estudo (n = 19.018) incluiu 48,0% do sexo feminino, 55,9% de alunos da escola média, 56,2% brancos não hispânicos (NH), 13,3% negros NH, e 25,0% hispânicos, 23,0% qualquer usuário de tabaco, 20,0% atuais usuários de cigarros eletrônicos, 4,3% fumantes atuais e 8,8% outros usuários de tabaco. A exposição ao marketing do tabaco era comum entre adolescentes com 81,7% dos entrevistados relatando exposição ao cigarro / outro marketing de tabaco (1 ou 2+) e 69,0% relatando exposição ao marketing do E-cigarro. Havia 1,1% dos alunos morando com um membro da família que usa HTPs e 39,2% morando com alguém quem usa outros produtos do tabaco⁹¹.

A maioria dos participantes eram usuários de CC (61,3%), seguido por aqueles que eram usuários de produtos duplos ou poli (18,6%), usuários de HTP (13,8%) e usuários de CE (6,3%)⁷³.

Questão 15

Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar do tipo cigarros de tabaco aquecido são efetivos para auxiliar na cessação do tabagismo? Se forem efetivos, há estudos de custo-efetividade e de efetividade comparativa com outros tratamentos consagrados para cessação?

Não se encontrou nenhuma associação significativa entre fumar ou cessar de fumar e o uso de produtos HNB na onda 1. A motivação para parar de fumar foi significativamente e inversamente associada com o uso de produto HNB na onda 2 (após 6 meses da onda 1). Ou seja, um aumento na motivação para parar de fumar foi associada com probabilidade reduzida de 8% de uso constante do produto HNB. Outras variáveis relacionadas à cessação, como tentativas de abandono, duração de abandono recente e auto eficácia de abandono não mostrou associações concorrentes significativas com uso de produto constante de HNB⁸⁹.

Em comparação com não usuários de HTP, uma proporção significativamente maior de usuários de HTP tentou usar outros produtos do tabaco pelo menos uma vez (87,4% vs. 66,7%, $p < 0,001$). Sem diferenças significativas foram encontrados entre usuários HTP e não usuários na idade de começar a fumar (14,7 anos vs. 14,6 anos, $p = 0,59$), consumo diário de cigarro (8,7 vs. 9,3, $p = 0,32$), tentativas anteriores de parar (76,6% vs. 72,3%, $p = 0,29$) e prontidão para parar ($p = 0,36$). Os usuários de HTP também eram mais propensos que os não usuários a considerarem os HTPs como um auxílio para parar de fumar (32,5% vs. 14,3%, $p < 0,001$) e acreditam que os HTPs podem reduzir o consumo de cigarro convencional (32,1% vs. 18,1%, $p < 0,001$)⁷⁹.

Dos 1.213 participantes, 789 (65,0%; IC 95% 62,3% para 67,7%;) sabiam do HTP no início do estudo; 201 (IC 95% 16,6%; 14,6% a 18,8%) já foram usuários e 60 (4,9%; IC 95% 3,9% para 6,3%) eram usuários atuais (últimos 7 dias). Os

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

usuários de HTP tiveram significativamente mais participantes com idade mais jovens e nível de escolaridade superior. Consumo diário de cigarros e peso do índice de tabagismo diferiu significativamente entre participantes de diferentes status de uso de HTP. A prevalência de ter uma tentativa anterior de parar de fumar foi semelhante entre nunca e usuários atuais, mas significativamente maior em todos os tempos, mas não em usuários atuais de HTP⁹³.

As taxas de retenção foram 79,8% (n = 968) em 1 mês, 75,6% (n = 917) em 2 meses, 76,2% (n = 924) em 3 meses e 72,1% (n = 875) em 6 meses sem diferenças significativas entre usuários correntes e não correntes de HTP (valor de p variando de 0,064 a 0,30). Dos 1.012 fumantes que nunca usaram HTPs na linha de base, 110 (10,9%; IC 95% 8,5% a 13,4%) iniciaram uso de HTP durante os 6 meses de acompanhamento. A taxa de iniciação de HTP foi menor em participantes com maior consumo diário de cigarros e menor tempo para o primeiro cigarro do dia. Não houve evidência de que a iniciação HTP diferiu por grupo de estudo (p > 0,91)⁹³.

Nenhuma associação significativa foi encontrada do uso atual de HTP no início do estudo com 7 dias de abstinência de cigarro e tentativa de cessar nas últimas 24 horas, aos 3 meses e 6 meses de acompanhamento. Os resultados também foram semelhantes quando os participantes com resultados ausentes foram considerados não abstinentes. A partir das análises de sensibilidade do uso de HTP na linha de base apenas (n = 20), do uso de HTP entre a linha de base e 3 meses apenas (n = 113) e do uso de HTP em ambos os pontos de tempo (uso persistente; n = 40) não foram associados à abstinência de cigarro aos 6 meses, em comparação com não usuários (n = 1040). Os resultados foram semelhantes para qualquer uso desde o início até 3 meses (n = 173). Em contraste, o uso de serviços de cessação do tabagismo entre o início e 3 meses (n = 200) significativamente previu abstinência de cigarro aos 6 meses (RP ajustada 1,70; IC 95% 1,26 a 2,30; p < 0,001)⁹³.

Dos usuários com intenção de parar, 1.040 (52,0%) e 380 (19,0%) de 2.000 fumantes pretendiam parar de fumar dentro de 6 meses e 1 mês, respectivamente. A proporção de usuários com intenção de parar de fumar

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

dentro de 1 mês foi o maior entre os usuários do CE (30,9%) e o menor entre os usuários de HTP (15,9%)⁹³.

Após o ajuste para todas as variáveis apropriadas, usuários de CE (OR, 1,578; IC95%, 1,210-2,056) e usuários de poliprodutos (OR, 2,029; IC 95%, 1,121-3,671) foram identificados em ter uma intenção significativamente maior de parar dentro de 1 mês em comparação com usuários de CC. Enquanto usuários HTP (OR, 0,797; IC 95%, 0,634-1,003) mostraram uma menor intenção de parar dentro de 1 mês, embora não foi significativamente diferente dos usuários de CC, usuários de produto duplo (OR, 0,766; IC de 95%, 0,621–0,946) mostraram uma intenção significativamente menor de parar de fumar dentro de 1 mês. Fumantes com 60 anos ou mais e fumantes diários (OR, 0,388; IC 95%, 0,309-0,488) tinham a menor intenção de parar dentro de 1 mês⁷³.

Em produtos HnB, ao contrário dos cigarros convencionais, o tabaco é aquecido a temperaturas mais baixas (350°C) em comparação para mais de 600°C, portanto, esses produtos foram comercializados como "de menor risco" devido à menor exposição esperada a produtos tóxicos e cancerígenos. No entanto, esta característica de potencial prejudicial menor não foi definitivamente apurada; um número crescente de estudos nos últimos anos evidenciou efeitos tóxicos sobre epitélio e células musculares lisas das vias aéreas, incluindo estresse oxidativo e liberação de citocinas. Embora inferiores aos cigarros tradicionais, os produtos HnB emitem altos níveis de carbonilas, radicais livres, aldeídos e outras substâncias que merecem investigações adicionais, portanto, desempenhando um possível papel no sistema respiratório relacionado à fumaça em doenças incluindo câncer. Os dados sobre esses danos já estão parcialmente disponíveis, mas ainda não o suficiente sobre os efeitos decorrentes de exposição a longo prazo ou uso duplo de HnB plus cigarros tradicionais, devido ao risco de aumento da nicotina, suposição que provavelmente já aconteceu com cigarros eletrônicos. Sobre a relação entre produtos HnB e vício do fumo, vale ressaltar que grande parte dos não fumantes e os jovens adquirem o vício do fumo por meio desses novos produtos; o uso desses produtos com o objetivo da cessação do tabagismo ainda é muito controverso, especialmente fora de programas dedicados e assistidos por médicos. A ingestão de nicotina de HnB e cigarros é

comparável, atendendo à necessidade de nicotina durante a cessação em programas de fumantes, mas mantendo a dependência física inalterada, embora reduzindo os danos relacionados à exposição aos compostos de combustão. Contudo, embora as modalidades de fumar com esses dispositivos pareçam reduzir o desejo pelos cigarros tradicionais, existe uma falta de estudos de longo prazo avaliando a eficácia desses dispositivos nos programas de cessação⁹⁶.

Questão 16

As evidências demonstram alguma redução ou aumento no consumo de nicotina com a utilização destes produtos ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?

Usuários triplos tentaram parar de cigarros convencionais significativamente mais do que cigarros eletrônicos ou HTPs no último 1 ano ($p < 0,001$, respectivamente), enquanto não houve diferença nas tentativas de desistência entre E-cigarros e HTPs. Análise de regressão multivariada após ajuste para variáveis, como idade, sexo, nível de educação, renda familiar, estado civil, filhos em casa, frequência de consumo de álcool, comorbidade de hipertensão, dislipidemia e diabetes confirmada por medicamentos, histórico de câncer, doença arterial coronariana ou doença cerebrovascular, tosse crônica de mais de 3 meses, o estado de saúde e o humor depressivo nas últimas 2 semanas, mostraram que usuários duplos com cigarro convencional e cigarro eletrônico tentaram abandonar os cigarros convencionais mais do que fumantes exclusivos de cigarro no último 1 ano, com significância marginal (aPR = 1,20, IC 95% 1,00-1,44, $p = 0,044$). Usuários triplos com cigarro convencional, E-cigarro e HTP também tentaram parar de cigarros convencionais mais do que fumantes exclusivos de cigarro no último ano (aPR = 1,37, IC 95% 1,14-1,65, $p = 0,001$). Em comparação com usuários HTP exclusivos, usuários duplos com E-cigarro e HTP ou usuários triplos têm uma porcentagem significativamente maior de tentativas de abandono de HTP no passado de 1 ano (aPR = 1,73, IC 95% 1,35-2,22, aPR = 1,32, IC 95% 1,02-1,70, respectivamente), embora a diferença não seja significativa observada para esta taxa em usuários duplos com cigarro convencional e usuários HTP exclusivos no último 1 ano⁹⁴.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Entre os únicos usuários de produtos de tabaco combustíveis 12 meses antes da pesquisa, 5% mudaram para exclusividade de uso de HTP. Uma mudança completa foi observada de mais mulheres do que homens (7% versus 4%). A mais alta taxa de troca foi observada na faixa etária de 25-29 anos (8%). Sete por cento de usuários de tabaco combustível único em 12 meses antes da pesquisa mudaram para uso dual com HTPs. Mudar para uso duplo foi um pouco mais frequente entre os homens (7%) do que entre as mulheres (6%) e foi mais comum nas faixas etárias de 25 a 49 anos. Dentro os últimos 12 meses, 5% do uso único de tabaco combustível pararam de usar produtos de tabaco completamente. A maioria (94%) dos participantes usando apenas os HTPs 12 meses antes da pesquisa continuaram a fazê-lo. Quatro por cento pararam completamente de fumar⁸⁴.

Mais de dois terços dos usuários duplos 12 meses antes da pesquisa manteve esse comportamento no momento da pesquisa (67%), 14% passaram a usar apenas HTPs e 4% abandonaram completamente o tabagismo. No entanto, 12% de usuários duplos voltaram a usar apenas produtos de tabaco combustível. Estratificado por sexo, 72% dos usuários duplos do sexo masculino ainda eram usuários duplos após 12 meses, 7% mudaram para HTPs sozinhos e 15% voltaram a usar apenas produtos de tabaco combustíveis. Para usuárias duplas do sexo feminino, as porcentagens foram 50%, 40% e 0%, respectivamente. Entre os nunca usuários de produtos de tabaco combustíveis 12 meses antes da pesquisa, 0,1% havia começado a usar HTPs e 0,2% começaram a usar tabaco combustível no momento da pesquisa. Para usuários ex-tabaco 12 meses antes da pesquisa, 1% reiniciou o uso de um produto do tabaco, mas todos com HTPs. Esta taxa foi maior no sexo feminino (4%) do que no masculino (0,6%). Entre os usuários HTP 12 meses atrás, 10 usuários relataram nunca ter usado quaisquer produtos de tabaco combustíveis. Entre estes, nenhum mudou para o uso único ou duplo de qualquer produto de tabaco combustível no momento da pesquisa. Além disso, nenhum participante ex-único usuário de produtos de tabaco combustível, que mudaram completamente para HTPs 12 meses antes da entrevista, relatou ter voltando ao tabagismo, sozinho ou em dupla, no momento da entrevista⁸⁴.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Um total de 4,7% dos atuais fumantes de cigarro relatou que planejava parar de fumar dentro de um mês. Em termos de tipo de fumo, a porcentagem ponderada de intenção de parar foi menor entre os usuários duplos de cigarros combustíveis e HTPs (4,3%). Uma relação indiretamente proporcional foi detectada entre intensidade do tabagismo e intenção de parar. Em termos de intensidade do tabagismo, a porcentagem ponderada de intenção de parar de fumar foi maior entre os fumantes ocasionais, de 16,0%, e foi menor entre os pesados fumantes diários, em 2,7%⁹⁷.

Entrevistados que estavam usando cigarros combustíveis e os HTPs juntos apresentaram um odds ratio ajustado (aOR) de 0,80, mas isso não foi estatisticamente significativo (intervalo de confiança de 95% (IC): 0,62-1,04). Usuários duplos de cigarros combustíveis e cigarros eletrônicos foram significativamente mais propensos a ter uma intenção de parar (aOR: 1,48, IC 95%: 1,13-1,95) quando comparado a fumantes exclusivos de cigarros. Usuários triplos mostraram um aOR de 1,15 (IC 95%: 0,85-1,54). Houve associações positivas entre intenção de parar de fumar e ser do sexo masculino, ter entre 19 e 29 anos de idade, ter ensino médio ou superior, e ter auto avaliação de saúde regular ou ruim / péssima⁹⁷.

Os atuais usuários duplos de cigarros combustíveis e HTPs não apresentaram significativamente aumento da probabilidade de intenção de parar de fumar, independentemente da intensidade do tabagismo. Fumantes diários leves e pesados que acompanharam o uso de cigarro eletrônico apresentaram aORs significativas de 1,81 (IC de 95%: 1,04–3,14) e 1,97 (IC de 95%: 1,14–3,42), respectivamente. Fumantes ocasionais e diários que relataram usar tanto HTPs quanto e-cigarros não apresentaram diferença significativa⁹⁷.

Usando dados mensais de 2014 a 2018 do painel varejista do Japão, analisou-se diferentes datas de introdução do IQOS nas regiões refletem produzem impacto nos padrões de vendas de cigarros nessas regiões. Uma série de modelos de placebo são estimados para testar se eventos diferentes da introdução IQOS poderiam ter explicado melhor as tendências observadas nas vendas de cigarros. As vendas de cigarros começam a cair substancialmente no

momento da introdução do IQOS em cada uma das 11 regiões japonesas ($p < 0,001$). A introdução do IQOS, que variou entre as regiões, melhor previu o momento do declínio das vendas de cigarros do que a qualquer momento aplicado a todas as regiões simultaneamente (choque exógeno a nível nacional) e que quase todos possíveis rearranjos da introdução do IQOS entre as regiões foram considerados (p de 0,02 a 0,13). O exemplo de IQOS no Japão demonstra uma circunstância em que o consumo de cigarro provavelmente foi reduzido por meio da introdução de um produto do tabaco não combustível alternativo. Identificar definitivamente que a introdução de um novo tabaco produto está mudando significativamente o mercado de produtos de tabaco são informações importantes para os legisladores e o público defensores da saúde enquanto consideram como alterar as políticas de tabaco existentes de controle, para acomodar esses novos produtos. Os mecanismos que impulsionaram essas mudanças no Japão merecem mais atenção de estudiosos para identificar quais lições na formação de políticas devem ser transferidas para outras jurisdições. O impacto na saúde da população, no entanto, não pode ser avaliado sem resolver várias incertezas relacionadas aos danos diretos de HTPs e padrões de tabagismo e uso de HTP⁹⁸.

Questão 17

Estes produtos podem ser considerados menos danosos (harm reduction) do que os cigarros convencionais? Caso sim, como é mensurada na prática tal redução de danos? Há menos doenças quando comparamos o uso dos cigarros de tabaco aquecido e os produtos convencionais de tabaco?

Pouca pesquisa clínica sobre cigarros de nova geração para dispositivos eletrônicos de tabaco aquecido (HNBC) em comparação com cigarros de vaporização eletrônica (EVC) e cigarros tradicionais de combustão de tabaco (TC) foram relatados. Os efeitos agudos de uso único de HNBC, EVC e TC em fumantes saudáveis foi avaliado. Estudo independente, cruzado e randomizado em 20 fumantes de TC, com alocação em diferentes ciclos de HNBC, EVC e TC. Todos os participantes usaram todos os tipos de produtos, com washout

interciclo de 1 semana. Os pontos finais eram de estresse oxidativos, reserva antioxidante, ativação plaquetária, dilatação mediada pelo fluxo, pressão arterial e escores de satisfação. Uso único de qualquer produto levou a um impacto adverso no estresse oxidativo, reserva antioxidante, função plaquetária, dilatação mediada por fluxo e pressão sanguínea. HNBC teve menos impacto do que EVC e TC no peptídeo derivado de Nox2 solúvel (respectivamente, $P = 0,004$ e $0,001$), 8-isoprostaglandina F2a-III ($P = 0,004$ e $<0,001$) e vitamina E ($P = 0,018$ e $0,044$). HNBC e EVC foram igualmente menos impactantes do que TCs na dilatação mediada por fluxo ($P = 0,872$ para HNBC versus EVC), H₂O₂ ($P = 0,522$), atividade de degradação de H₂O₂ ($P = 0,091$), CD40 solúvel ($P = 0,849$) e selectina P solúvel ($P = 0,821$). O efeito de HNBC e, em menor grau de EVC, na pressão arterial foi menos evidente do que o de TC, enquanto HNBC parecia mais satisfatório do que EVC (todos $P < 0,05$). Os efeitos agudos de HNBC, EVC e TC são diferentes em vários tipos de estresse oxidativo, reserva antioxidante, função plaquetária, dimensões cardiovasculares e de satisfação, com os CTs mostrando as mudanças mais prejudiciais nas características clinicamente relevantes⁹⁹.

A questão foi discutida recentemente no EUA e Reino Unido. As conclusões mais importantes do Relatório Britânico são as seguintes: 1. Produtos de tabaco aquecido (HNB) ainda representam risco. É provável que haja uma redução do risco para fumantes de cigarros que mudam para produtos HNB, mas cessar totalmente seria mais benéfico; 2. Pessoas que usam esses produtos estão expostas entre 50 e 90 por cento menos compostos prejudiciais e potencialmente prejudiciais, em comparação com cigarros convencionais; 3. Há uma redução do risco para espectadores onde os fumantes convencionais mudam para o produto de tabaco aquecido. Mas o FDA questionou se os estudos científicos mostraram que a mudança de cigarros para o HNB pode reduzir o risco de doenças relacionadas ao tabaco e a resposta é negativa. Assim, nenhuma declaração oficial é convincente no que diz respeito a qualquer limitação da dependência de nicotina devido ao uso de produtos HNB. A razão mais importante para a opinião cautelosa é a falta de estudos independentes de longo prazo sobre efeitos esperados de produtos HNB resultando em limitação da dependência da nicotina. A probabilidade que nunca fumantes,

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

principalmente os jovens, se tornarão usuários HNB estabelecidos é baixa. De acordo com o FDA, a probabilidade de que ex-fumantes reiniciem o uso do tabaco com HNB parece ser também baixo. A chance de que fumantes se tornem usuários duplos de longo prazo geralmente é avaliada como alta ou moderada⁹⁹.

Até o final de 2018, nenhum dado sobre uma influência de mudar de cigarros convencionais para HNB em pessoas que sofrem de doenças crônicas das vias aéreas foram publicadas. Os estudos humanos são muito pobres e evitam a resposta a muitos problemas relativos de vantagens e desvantagens de tal mudança. Muito pouco se sabe sobre a persistência de gostar do uso de HNB em vez de cigarros. Nem o FDA ou Governo Britânico, nem os médicos são capazes de comparar os efeitos da mudança para cigarros eletrônicos e HNB. No entanto, sugestões de que HNB são apenas sinais de nova estratégia da indústria do tabaco para desacelerar o progresso no controle do tabagismo parece ser exagerado. Sem dúvida, cigarros eletrônicos de tabaco não aquecido contêm menos produtos nocivos e potencialmente prejudiciais do que os cigarros convencionais. No oposto ao consumo de cigarros eletrônicos, um número de pessoas começando sua dependência de nicotina com HNB é extremamente baixo⁹⁹.

Em oito ensaios clínicos, eventos adversos (AEs) associados às exposições ao THS 2.2 foram semelhantes às aquelas normalmente encontradas com o uso de cigarro convencional. Um total de 717 AEs foram relatados. A maioria (> 95%) não era grave, leve a moderado em gravidade, esperado e temporário. Estes abrangeram efeitos de saúde agudos e de curto prazo, incluindo cardiopulmonar, nasofaríngeo, neurológico e anomalias laboratoriais⁴⁹.

Comparou-se as potências do câncer de vários tipos entrega de aerossóis de nicotina. Estimativas realizadas reveladas que os HTPs tinham potências de câncer mais baixas do que os cigarros tradicionais, mas potências mais altas do que a maioria dos cigarros eletrônicos. Foi demonstrado que entre 8.240 sujeitos que participaram em uma pesquisa longitudinal de 3 anos, 12% (N = 997) relataram exposição passiva a aerossóis de tabaco aquecidos. Entre todas as pessoas expostas ao fumo passivo, 37% experimentaram pelo menos 1 sintoma

de saúde. A maioria dos sintomas comuns relatados após exposição secundária à fumaça do IQOS foi: sentir-se doente (25%), dor nos olhos (22,3%) e dor de garganta (20,6%)³⁵.

Questão 18

Qual seria o público-alvo deste tipo de 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?

Mulheres e estudantes universitários há 4 anos foram mais representados do que homens e estudantes de 2 anos. Os 9% "outras" categorias étnicas representam na amostra hispânicos (4%), afro-americanos (2%), índios americanos (1%) e outros (2%). Houve pouca mudança na prevalência do uso exclusivo de cigarros, uso somente de e uso duplo de cigarro e E-cigarro entre os 2 momentos (6 meses) de coleta de dados (Onda 1 e Onda 2). Uso constante do produto HNB aumentou em 3%, de 4% para 7%, entre a Onda 1 e Onda 2. O uso do produto HNB nos últimos 30 dias foi em 1% em ambos os momentos. Análises com foco em fumantes de cigarros atuais foram realizadas entre todos os fumantes atuais de cigarros, incluindo usuários duplos e fumantes apenas de cigarros. A prevalência do uso corrente de tabagismo em ambos os momentos foi de aproximadamente 16%. Entre os fumantes atuais de cigarros entre a Onda 1 e Onda 2, o uso constante do produto HNB constante foi de 13% e 18%, respectivamente⁸⁹.

A análise transversal mostrou que ser mulher estava inversamente associado a a probabilidade de uso do produto HNB ao longo da vida. Exceto para idades mais avançadas na Onda 2, nenhum outro grupo demográfico foi significativamente associado a maior probabilidade de uso constante do produto HNB. Em ambos os momentos, o uso apenas de cigarros foi a correlação mais forte de maior probabilidade de uso do produto HNB, seguido pelo uso duplo e de apenas E-cigarro. Por exemplo, na Onda 2, aqueles que foram fumantes atuais apenas de cigarros em comparação com não fumantes de cigarro ou E-cigarros, tiveram probabilidade 10 vezes maior de experimentar um produto

HNB. Similarmente, usuários duplos e usuários somente de E-cigarros foram 7 e 5 vezes mais prováveis de ter experimentado um produto HNB, respectivamente. A análise longitudinal não encontrou uma associação significativa entre o uso apenas de cigarro em linha de base e início do uso do produto HNB 6 meses mais tarde. O uso duplo de linha de base e o uso apenas de E-cigarro foram preditores significativos de início de uso do produto HNB em 6 meses. Aqueles que eram usuários duplos na linha de base, em relação a não usuários de qualquer um dos cigarros ou E-cigarros, eram 9 vezes mais propensos a iniciar o uso do produto HNB. Da mesma forma, aqueles que eram usuários somente de E-cigarros no início do estudo tiveram quase 3 vezes maior probabilidade de iniciar o uso do produto HNB⁸⁹.

Usuários e não usuários de HTP tinham características sociodemográficas e perfis de tabagismo semelhantes, com exceção de idade e situação de emprego. Usuários de HTP tiveram uma média significativamente maior de idade do que não usuários (19,7 anos vs. 19,1 anos, $p = 0,02$). Uma proporção significativamente maior de usuários de HTP do que os não usuários eram funcionários em tempo parcial ou integral (73,1% vs. 55,1%, $p = 0,01$, $V = 0,12$). Por outro lado, a maioria dos participantes era do sexo masculino (83,0%), solteiros (98,3%), tinha ensino médio (50,1%) e com grau leve de dependência à nicotina (68,4%)⁷⁹.

Os participantes incluíram $n = 22$ usuários atuais e $n = 8$ ex-IQOS, todos residentes no Reino Unido de várias nacionalidades. Muitos tiveram produtos de nicotina fumados ou usados por mais de 20 anos; a maioria tentou cigarros eletrônicos. Todos usavam atualmente ou já haviam usado o IQOS 2.4 Plus. Embora se tenha recrutado fumantes e ex-fumantes, as entrevistas destacaram que o status de fumar IQOS e e-cigarro era mais complexo. Por exemplo, algumas pessoas identificadas como ex-fumantes quando entrevistadas descreviam situações recentes onde eles fumavam cigarros combustíveis. Conseqüentemente, os índices de pessoas que disseram que não fumavam mais (ex-fumantes) são rotulados como "ex-fumantes" para refletir que eles têm experiência de fumar, mas não são necessariamente ex-fumantes. Os principais motivos para a procura dos DEFs do tipo tabaco aquecido foram: fatores de

saúde, fatores financeiros, fatores físicos, fatores práticos, fatores psicológicos e fatores sociais¹⁰⁰.

FATORES DE SAÚDE

Objetivo de fumar: normalmente, os participantes disseram que experimentaram o IQOS porque seu objetivo era reduzir ou parar de fumar cigarros combustíveis devido a riscos para a saúde. Eles pensaram que o IQOS potencialmente forneceu um caminho novo e "mais saudável" para longe dos cigarros. Alguns explicaram este objetivo de forma diferente - sem intenção de 'desistir' ou "desistir" completamente, eles perceberam que o IQOS oferecia uma forma alternativa de continuar a 'fumar'. Enquanto esses indivíduos começaram IQOS para continuar fumando (usando-o em vez do E-cigarro), eles esperavam que sua saúde se beneficiasse com a substituição de cigarros combustíveis por bastões de tabaco aquecido (HEETS). As metas de fumar também contribuíram para o uso contínuo de IQOS. Embora alguns tenham relatado que usaram IQOS com sucesso para parar de fumar cigarros combustíveis, poucos pararam de fumar cigarros combustíveis e HEETS juntos, como eles usaram HEETS no lugar de, ou ao lado de cigarros combustíveis¹⁰⁰.

Percepção de dano: os participantes relataram repetidamente que tentaram IQOS porque eles acreditavam que era "melhor", "menos prejudicial", "menos perigoso" para a saúde do que os cigarros combustíveis. Esta visão originada no bem documentado dano de cigarros combustíveis, afirma que os participantes leram sobre o marketing sobre IQOS e os pacotes HEETS. Participantes comentaram que os pacotes HEETS eram "mais limpos" do que os cigarros combustíveis, pois eles tinham advertências de saúde escritas "menos alarmantes" e não continham avisos gráficos. Acreditando que o IQOS era menos prejudicial do que fumar cigarro combustível motivaram o uso continuado, muitas vezes levando os participantes a usar até duas vezes mais HEETS do que cigarros combustíveis, e desencorajando abandonar o IQOS. Ao mesmo tempo, os participantes disseram que desconfiam da indústria do tabaco e a "falta" de evidências independentes gera incerteza sobre os potenciais danos do IQOS. Estas questões não desencorajaram os participantes de tentar o IQOS. Alguns participantes que encontraram relatórios que contradiziam reivindicações

de redução de danos debatidas descontinuaram o IQOS para retornar aos cigarros combustíveis. Os participantes reconheceram que era improvável que o IQOS fosse isento de riscos porque os pacotes HEETS carregavam um aviso e tinham visto avisos de isenção de responsabilidade no site do IQOS e nas lojas IQOS. Além disso, eles perceberam danos potenciais de 'inalar algo' nos pulmões e do tabaco, produtos químicos e composição de nicotina de HEETS. No entanto, eles disseram que sem informações detalhadas sobre os ingredientes e conteúdo de nicotina de HEETS e na ausência de longitudinal e independente pesquisa sobre IQOS, eles tentaram permanecer otimistas sobre os danos do IQOS em comparação com os cigarros combustíveis. Enquanto participantes acreditaram que iriam reavaliar seu uso de IQOS se as evidências revelassem riscos à saúde, alguns questionaram se saber os riscos influenciaria seu uso, uma vez que eles não iriam parar de fumar cigarros combustíveis, apesar de saberem do prejuízo¹⁰⁰.

Indicadores de saúde física: os participantes frequentemente relataram que sua saúde física melhorou desde que começaram a usar IQOS - eles se sentiram "em forma" e com mais energia, tiveram menos dificuldades respiratórias, notaram aumento na habilidade cardiovascular e tossiram menos. Essas melhorias reforçaram suas percepções de que IQOS era menos prejudicial do que cigarros combustíveis, o que incentivou o uso continuado. Por outro lado, nenhum participante relatou experiência direta de consequências adversas para a saúde, resultando em segundas intenções sobre usar ou descontinuar o uso de IQOS¹⁰⁰.

FATORES FINANCEIROS

Custos iniciais e contínuos

Os participantes expressaram regularmente preocupações de que os custos da "startup" de IQOS desencorajaram a iniciação. Embora sejam encorajadas experimentações gratuitas para tentar o IQOS, eles sentiram que o IQOS era "caro" e muito caro em comparação com cigarros ou E-cigarros para atrair pessoas fumantes de baixa renda. Para superar as barreiras financeiras, alguns participantes receberam IQOS como um presente, comprou IQOS de segunda mão, ou aproveitou promoções ou preços mais acessíveis no continente

Europeu. No entanto, os participantes com menos restrições consideraram que o preço do IQOS, embora 'não seja barato', valia a pena 'se fosse' melhor 'do que o cigarro combustível. Houve opiniões mistas entre os participantes sobre como o custo do IQOS influenciou seu uso contínuo. Um fator chave para continuar a usar IQOS era que os HEETS eram mais baratos do que cigarros combustíveis, especialmente quando comprados a granel via do site ou de países com preços mais baixos. Ainda, participantes que já haviam fumado tabaco de enrolar ou usado cigarros eletrônicos reclamaram que os HEETS eram menos acessíveis. Como tal, o custo desencoraja o uso contínuo do IQOS para aqueles com finanças limitadas¹⁰⁰.

FATORES FÍSICOS

Gozo e satisfação: os participantes deram relatos mistos sobre o quão agradável e a satisfação do IQOS era. Refletindo sobre suas primeiras experiências, alguns comentaram que a semelhança do "impulso" físico da nicotina com fumar cigarros combustíveis tornou o IQOS agradável para usar e fácil de alternar. Outros ficaram 'desapontados' pelo que eles descreveram como uma "mais leve" e "menos forte" sensação física, mas descobriram que se acostumaram a esta com o uso continuado, e raramente descontinuaram o IQOS por causa disso. Geralmente, os usuários atuais relataram que a inalação de IQOS parecia 'mais suave', 'mais limpa', 'menos áspera' e 'mais leve' em suas gargantas do que a dos cigarros combustíveis. Eles descreveram como isso os encorajou a usar IQOS e forneceu um ambiente "agradável" e uma experiência 'agradável', como fumar cigarros, mas com menos sentimentos físicos negativos na garganta. No entanto, alguns permaneceram incertos sobre o uso do IQOS. Por exemplo, eles disseram que a experiência foi menos satisfatória do que fumar cigarros combustíveis devido à falta de golpe na garganta, a liberação de nicotina e o sabor "muito leve" do tabaco. Essas experiências mais variáveis contribuíram para participantes interromperem o IQOS ou usar cigarros ao lado IQOS¹⁰⁰.

Experiências sensoriais: visão, olfato, paladar e tato: a influência do IQOS nos sentidos da visão e do olfato regularmente explicaram por que os participantes experimentaram o IQOS. Participantes foram atraídos para

experimentar o IQOS devido a sua 'elegante' aparência, tamanho discreto e alta qualidade no acabamento, que diferia ao estilo de tanque 'volumoso', 'enorme', 'feio' dos cigarros eletrônicos. A promessa de que o IQOS criou pouco cheiro também atraiu os participantes e se levantou em contraste com o cheiro "horrível" e "nojento" de cigarros combustíveis e os odores "estranhos" e frutados dos cigarros eletrônicos. Os participantes comumente afirmam que a experiência sensorial geral de usar IQOS era equivalente ou melhor do que fumar cigarros combustíveis, que foi responsável pelo uso continuado. Os aspectos elogiados da visão (por exemplo, o apelo visual da marca HEETS, o volume "mais claro" e reduzido de emissões, a falta de manchas nos dedos e dentes, e a limpeza sem cinzas), cheiro (por exemplo, a natureza inodora de HEETS usados e a falta de cheiro residual nas mãos, hálito, roupas e móveis), gosto (por exemplo, o sabor comparável com cigarros combustíveis e a falta de gosto residual) e toque (por exemplo, a sensação tátil do dispositivo e a circunferência familiar e textura de HEETS nos dedos e nos lábios). Além disso, os participantes que fumaram cigarros combustíveis depois de mudar para IQOS descreveram como 'sujo', 'fedorento' e experiências sensoriais 'nojentas' contrastadas com 'mais limpas' e uso "menos confuso" de IQOS. Consequentemente, os participantes frequentemente previam continuar a usar IQOS, mesmo que as questões relacionadas à saúde de danos fossem identificadas como equivalentes ou piores do que fumar cigarros combustíveis devido à experiência geral de "limpeza". Relatos de experiências sensoriais menos positivas foram limitados a não gostando do sabor de HEETS e percebendo um cheiro desagradável quando o IQOS começou a esquentar. Na verdade, alguns descreveram que quando eles inseriram HEETS no suporte e o ligaram, cheirava 'queimado' ou como 'esgoto' ou 'estrume'. Essas experiências não impediram o uso inicial de IQOS, mas às vezes desencorajaram uso contínuo¹⁰⁰.

FATORES PRÁTICOS

Acessibilidade: até a disponibilidade de HEETS expandir, os primeiros usuários notaram que comprar HEETS de uma loja IQOS era inconveniente; as vezes impedindo o uso. Da mesma forma, a disponibilidade variável e reduzida disponibilidade fora de Londres interferia no uso de IQOS quando visitando outras cidades ou em viagens ao exterior. Quando enfrentou com problemas de

disponibilidade, os participantes interromperam temporariamente o IQOS e cigarros combustíveis foram fumados em seu lugar. Embora alguns elogiem a disponibilidade de HEETS online, eles observaram que as caixas de compra em massa de HEETS incentivaram o uso contínuo de IQOS e a interrupção foi impedida¹⁰⁰.

Use em locais públicos e privados: normalmente, os participantes eram encorajados a continuar usando IQOS, pois eles poderiam usá-lo em locais onde não fumariam. Impulsionado pelo cheiro reduzido e aparência de emissões, participantes usaram IQOS em suas casas e carros. Confiante de que não seriam detectados, eles também usaram IQOS em locais públicos onde fumar e vaporizar eram proibidos, incluindo trens, fora do escritório e de locais de trabalho, pubs, restaurantes, os terrenos de hospital psiquiátrico e internato. Embora benéfico por um lado, os participantes às vezes não gostavam de estar usando HEETS mais do que cigarros combustíveis e, como resultado, eles tiveram menos incentivo para desistir. Ao mesmo tempo, os participantes expressaram incerteza sobre as regras que regem o uso de IQOS em público, em relação ao fumo e ao cigarro eletrônico¹⁰⁰.

Manutenção e operação: os participantes relataram que a necessidade de carregar e limpar o IQOS era oneroso e dificultado, especialmente se seu dispositivo estava com defeito ou quebrado. Assim, eles traçaram paralelos entre IQOS e cigarros eletrônicos, contrastando-os com a simplicidade de fumar cigarros combustíveis. Apesar de ter que recarregar o suporte no carregador de bolso entre cada HEETS impedindo os participantes de 'fumar compulsivamente' o IQOS, isso os levou a fumar cigarros combustíveis quando queriam fumar um cigarro atrás do outro¹⁰⁰.

FATORES PSICOLÓGICOS

Ritual e rotinas: os participantes foram incentivados a continuar a usar o IQOS, pois espelhava seus rituais e rotinas de fumar cigarros combustíveis. Eles traçaram paralelos entre as situações em que se usaram IQOS e identificaram semelhanças entre fazer um HEET fora do pacote, a ação mão-para-boca de usar IQOS, a quantidade de baforadas / tempo que um HEET durou e o ponto

final definitivo de terminar um HEET - todos as quais eles contrastaram com o uso de cigarros eletrônicos. Finalmente, os participantes discutiram como carregar e limpar o IQOS que os levou a desenvolver novos hábitos e rituais. Contudo, os participantes estavam divididos sobre a extensão em que essas novas práticas ajudaram ou impediram o uso continuado de IQOS¹⁰⁰.

Desbravando e definindo tendências: alguns participantes usaram o IQOS pela primeira vez quando foram atraídos pelo design "legal" e o apelo tecnológico. Na verdade, indivíduos lembraram seu prazer de ser um "iniciante" ou "primeiro", quando poucos no Reino Unido conheciam ou usavam o IQOS. Usando IQOS, os participantes se sentiram "na moda", "futuristas" e na vanguarda de desenvolvimentos tecnológicos no tabagismo - percepções de que foram reforçadas quando outros os elogiaram em IQOS e quando eles visitaram lojas IQOS. De acordo, o 'símbolo de status' do IQOS, e a mais 'exclusiva' experiência que oferecia, diferia de cigarros combustíveis e cigarros eletrônicos, o que inspirou os participantes a buscar o IQOS. Em oposição, outros participantes compartilharam preocupações sobre a novidade do IQOS. Eles aumentaram a ansiedade de que os IQOS não foram suficientemente testados, questionados se o IQOS se encaixa com a imagem deles, preocupados em atrair atenção indesejada e temiam as reações dos outros. Os participantes explicaram que essas preocupações derivavam de sua desconfiança da indústria e temores de ter sido "vítima" de sua publicidade. Embora tais pontos de vista levaram os participantes a questionar o uso do IQOS, eles continuaram usando IQOS¹⁰⁰.

FATORES SOCIAIS

Influência de outros: os participantes relataram que família e amigos que usaram IQOS muitas vezes promoveram para eles como uma alternativa ao fumo e instaram para eles tentarem. Outros participantes experimentaram IQOS para apaziguar parceiros não-fumantes, ou em resposta ao ver usuários IQOS no Japão ou na Europa continental. No entanto, uma vez que os participantes mudaram para IQOS, eles às vezes ficavam tentados a fumar cigarros combustíveis quando entre os fumantes de cigarro¹⁰⁰.

Aceitabilidade: os participantes discutiram várias consequências sociais do uso de IQOS que encorajaram seu uso contínuo. Primeiro, por causa da visibilidade reduzida, quantidade, cheiro e dano percebido das emissões, os participantes disseram que o IQOS era "melhor" para usar em torno de não fumantes do que cigarros combustíveis ou E-cigarros. Além disso, como o uso de IQOS atraiu pouca atenção, os participantes se sentiram mais confortáveis em usá-lo em público ou na empresa na frente de não fumantes. Os participantes se sentiram menos 'vilipendiados' e experimentaram menos estigma e julgamento negativo com IQOS do que quando eles fumaram ou vaporizaram. Outros atribuíram melhorias nos relacionamentos com parceiros e colegas de trabalho na ausência de fumaça de cigarro em sua respiração, cabelo e roupas. Enquanto isso, os participantes também criticaram o IQOS por limitar o compartilhamento de experiências sociais com outros fumantes. Por exemplo, os usuários não aprovaram e compartilharam HEETS ou IQOS da mesma maneira como cigarros combustíveis e eles perderam conversas espontâneas despertadas pelo empréstimo de um isqueiro. Além disso, usuários IQOS ocasionalmente ficaram preocupados em serem julgados por fumantes de cigarro devido à percepção de que o IQOS era acessível apenas para classes médias mais ricas. Essas experiências os desencorajaram de usar IQOS em situações em que eles não queriam ser vistos como 'diferente' ou onde eles queriam se relacionar com o fumantes de cigarro¹⁰⁰.

Questão 19

Há risco de que ex-fumantes recaiam ao uso de nicotina, por meio do uso deste tipo de DEF?

Os usuários de HTP eram mais propensos a recair / iniciar tabagismo combustível (modelo 1: OR = 5,54, IC 95% 3,62 a 8,48). A associação foi explicada principalmente pelo status de tabagismo combustível em 2019, mas permaneceu significativa (modelo 2: OR = 1,658, IC 95% 1,003 a 2,742). Ex-fumantes eram mais propensos a fumar cigarros combustíveis 1 ano mais tarde do que nunca fumantes (OR = 4,33, IC 95% 2,56 a 7,30 para fumantes que cessaram em longo prazo; OR = 28,53, IC 95% 15,06 a 54,03 que cessaram

recentemente). Menores, homens, baixo nível de escolaridade e divorciados / viúvos também foram associados a recaída / iniciação de fumar cigarro combustível. Dentre aqueles que pararam de fumar recentemente, o uso de HTP não foi associado a recaída / início do fumo combustível 1 ano depois (OR = 0,59, 95% IC 0,28 a 1,26). Por outro lado, entre os que cessaram em longo prazo e nunca fumantes, aqueles que usaram HTPs tinham maior probabilidade de recaída / início do tabagismo combustível (OR = 2,80, IC 95% 1,42-5,52 e OR = 9,95, IC 95% 3,39 a 29,16, respectivamente). Além do uso de HTP, baixo nível educacional foi associada à recaída do tabagismo combustível, enquanto a idade mais jovem e o uso de maconha dentro de um ano foram associados à iniciação do fumo combustível⁷⁷.

Questão 20

Com relação às evidências científicas encontradas, estas podem ser consideradas isentas de conflitos de interesse por parte de seus pesquisadores, com relação a qualquer tipo de influência das indústrias fabricantes destes produtos?

Mais de 50% da produção científica disponível relacionada ao estudo dos DEFs do tipo tabaco aquecido tem financiamento da indústria. No entanto, sejam estudos independentes ou financiados, a produção científica tem baixa qualidade, pois está limitada a estudos “in vitro”, “in vivo” em animais e nos poucos estudos em humanos analisam a exposição a substâncias emitidas por esses dispositivos e desfechos intermediários indiretamente associados a biomarcadores, sem, entretanto, a mensuração no seguimento de desfechos clínicos relevantes à saúde do fumante.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência disponível e utilizada para sustentar as respostas às 20 questões (a seguir sintetizadas) variou entre baixa e muito baixa. A síntese da evidência é uma tentativa de resumir o conteúdo do texto anteriormente descrito e específico de cada questão. Esse texto deve ser utilizado em associação à síntese para que a interpretação e conclusões sejam apropriadas.

1. Quantos e quais são os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) do tipo cigarro de tabaco aquecido que existem no mercado internacional? Como se caracterizam tais equipamentos e qual a constituição química dos seus refis?

Existem dezenas de marcas de DEFs do tipo cigarro eletrônico, sendo as principais: ModelOne, Ploom, IQOS, glo, lil, TEEPS e Pulze. Dividem-se em três mecanismos principais de funcionamento: aquecimento direto do tabaco processado para produzir vapor, aquecimento de tabaco processado em um vaporizador, e passagem de vapor (de fontes não-tabaco) sobre o tabaco processado para dar um sabor ao vapor. Esses equipamentos são compostos por três partes: suporte, bastões (“heatsticks”) e carregador, sendo que alguns modelos possuem cápsulas de aroma. Os componentes químicos (não emitidos) são o tabaco, sabores (menta, damasco, chiclete, gengibre, limão, etc.) e componentes não tabaco (glicerol e propilenoglicol), sendo possível ainda o uso de produtos naturais ou ervas como a maconha.

2. Há requisitos de segurança, internacionalmente padronizados, para estes tipos de DEF? Quais são? Como as empresas poderiam comprová-los tecnicamente?

Os produtos de tabaco aquecido (HTPs) em dispositivos eletrônicos devem ser regulamentados dentro da legislação e normas de segurança de produtos do tabaco, que incluem o cigarro convencional e os dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs). Tratando-se de um dispositivo eletrônico para fumar deve atender também aos critérios de segurança gerais aplicáveis a esses dispositivos (DEFs), mesmo porque a literatura específica disponível de produtos de tabaco aquecido tem muito menor quantidade do que a geral que aborda os DEFs.

Apesar da rápida disseminação desses dispositivos de tabaco aquecido pelo mundo nos últimos 2 anos, ainda pouco há publicado e relatado sobre sua segurança de seus componentes, especificações e uso frequente. Devido a isto são elementos fundamentais a serem avaliados no uso e segurança dos HTPs

na atualidade: design do produto e princípios de controle, componentes químicos e físicos do aerossol, avaliação toxicológica, farmacocinética e farmacodinâmica, nível de exposição aos componentes emitidos com risco de dano (HPHCs), percepção e comportamento dos usuários, avaliação pós-marketing e monitoramento.

3. Existem relatos/registros de acidentes atribuídos aos DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido? Em caso positivo, quais tipos de relatos são encontrados? Há informações de quais os aspectos dos produtos que causaram os acidentes?

Diferente dos dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs), o tipo cigarro de tabaco aquecido não apresenta relatos específicos de acidentes com explosões ou incêndios responsáveis por queimaduras, provavelmente devido ao nível de temperatura baixa que operam, bem como a presença de sistema de monitoramento e gerenciamento da bateria. Além disso, acidentes específicos relatados de intoxicação exógena também são pouco frequentes, provavelmente pela utilização do sistema com “heatsticks”, e não com “E-liquids”. Entretanto, o monitoramento e a comunicação de possíveis acidentes devem ser incrementada à medida que a implementação nos mais de 50 países for efetivada, como também pelas inovações e modificações, como por exemplo o uso de cápsulas.

4. É possível afirmar que o uso destes produtos seja seguro do ponto de vista toxicológico? Estes produtos poderiam substituir os produtos de tabaco convencionais, sem oferecer riscos adicionais do ponto de vista toxicológico?

Uma análise química de aerossóis revelou que produtos de tabaco liberam níveis mais baixos de produtos químicos tóxicos em comparação com os cigarros convencionais. No entanto, compostos tóxicos não são completamente removidos do aerossol dos produtos (DEF) de tabaco aquecido e esses produtos ainda não são isentos de riscos. Os níveis de nicotina entregues ao aerossol por produtos de tabaco aquecidos são quase iguais aos da combustão convencional.

Consequências para a saúde dos HTPs, bem como seu papel no hábito de fumar são desconhecidos. Entre os dados atualmente disponíveis sobre HTPs, a maioria das pesquisas (52%) foram patrocinados pela indústria do tabaco.

5. Quais são os riscos e impactos à saúde dos DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido conhecidos até o momento?

Atualmente a avaliação do impacto à saúde dos DEFs do tipo cigarro de tabaco aquecido (CHTP) tem sido sustentada por desfechos intermediários (“surrogate endpoints”), e não por desfechos clínicos. Os eventos adversos (AEs) associados às exposições aos DEFs do tipo tabaco aquecido (CHTP) são semelhantes àqueles normalmente encontrados com o uso de cigarro convencional (por exemplo, tosse, dor de cabeça, síncope). Em geral há informação sobre redução nos biomarcadores de exposição (BOEs) e biomarcadores de potencial dano (BOPhs) com o uso de CHTP. Estudos independentes indicam algumas consequências potencialmente prejudiciais da exposição aos aerossóis de CHTP. Atualmente não há evidências sobre o efeito a longo prazo do uso de CHTP na saúde. Um perfil semelhante para o aquecimento do tabaco, vaporização ou fumar um cigarro convencional foi encontrado por meio de marcadores de risco cardiovascular aumentado. O uso de qualquer um desses dois produtos (CHTP e cigarros convencionais) foi associado a um dano agudo comparável de efeitos na rigidez arterial. Há impacto negativo do uso de CHTP na função respiratória de pacientes saudáveis. Os resultados mostram que embora os níveis de poluentes emitidos por e-cigarros e CHTP são substancialmente mais baixos em comparação com os cigarros convencionais, os novos dispositivos para fumar ainda são uma fonte de poluentes do ar interno e de substâncias potencialmente prejudiciais à saúde.

6. Há registro de comprometimento pulmonar semelhante ao verificado com a EVALI, por meio do uso dos cigarros de tabaco aquecido?

A lesão pulmonar associada a vapor (EVALI) em mais de 80% dos pacientes foi associada ao uso cigarros eletrônicos contendo Cannabis (THC), mas não do tipo tabaco aquecido. Já os dispositivos eletrônicos de fumar do tipo tabaco

aquecido estão associados à pneumonia eosinofílica aguda (AEP) que, diferente da EVALI, é caracterizada por uma doença respiratória de início agudo com infiltrados torácicos bilaterais e evidência de eosinofilia pulmonar.

7. Há registros de riscos e impactos à saúde causados pela utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes por meio dos cigarros de tabaco aquecido?

As publicações disponíveis para os DEFs do tipo aquecido sem queima diferente dos E-cigarros não avaliam ou registram eventos de risco ou impacto à saúde pela utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes.

8. O uso destes produtos pode ser fator de risco para o uso de outras drogas (efeito porta de entrada)? Na hipótese do uso deste tipo de DEF poder ter efeito porta de entrada para o uso de outras drogas, qual a droga mais utilizada?

As publicações disponíveis e selecionadas para os DEFs do tipo aquecido sem queima diferente dos E-cigarros não avaliam ou registram eventos de porta entrada para outras drogas.

9. Existem refis contendo plantas e drogas psicotrópicas e entorpecentes para uso por meio destes tipos de DEF?

Alguns dos sistemas avançados usam bastões pré-cheios que geralmente são recheados com flores de cannabis. A entrada desses bastões significa que a quantidade necessária do produto exigido pode ser medida e usada. Marcas de DEFs com aquecimento sem queima disponibilizam refis carregados de THC, CBD, flores diversas e até bastões vazios para serem preenchidos.

10. Quais os dados de prevalência e de incidência do uso de cigarros convencionais de tabaco em países nos quais os DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido são permitidos? Como estes dados se comportaram antes e pós comercialização dos referidos dispositivos?

A prevalência do uso de DEFs do tipo de tabaco aquecido varia entre 0,1% a 10% em populações gerais, podendo atingir até cerca de 40% entre indivíduos tabagistas. Após sua comercialização seu uso teve aumentos de cerca de 2 a 60 vezes, entre 2 a 4 anos, na dependência do local aonde foram divulgados.

11. Existe associação entre a redução de prevalência de uso de cigarros convencionais e o aumento da prevalência de uso de DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido? Há dados que demonstrem uma total ou parcial substituição do produto convencional pelos cigarros de tabaco aquecido?

A redução do uso de cigarros convencionais com aumento do uso de DEFs, incluindo produtos de tabaco aquecido, tem sido demonstrada de modo ainda muito incipiente e indireto, com reduções de 4% no uso de cigarros convencionais, e aumentos do uso de DEFs de 30% nas mesmas populações analisadas. Entretanto, já há dados de migração individual de fumantes do cigarro combustível para os DEFs de tabaco aquecido com aumentos na chance de 4% a 8%.

12. Os cigarros de tabaco aquecido têm relação com a iniciação ao tabagismo (seja pelo uso de regular dos próprios dispositivos ou dos produtos tradicionais derivados do tabaco)?

Há associação entre o uso de cigarros de tabaco aquecido (HTPs) e o uso de cigarros convencionais, e essa associação tem duplo sentido, ou seja, como no exemplo em que 17% dos fumantes de cigarros já terem usado HTPs no passado, em comparação com 7,4% de ex-fumantes e 0,9% de nunca fumantes, ou seja como no exemplo em que fumantes atuais de cigarros (AOR = 2,9 [1,6-4,9]) e usuários atuais de cigarros eletrônicos (AOR = 5,5 [3,0-9,9]) tem maior chance do uso atual de HTPs, em contraste com nunca fumantes.

13. Existem evidências de quais são os motivos para a experimentação e iniciação do uso dos DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido, por jovens e adultos?

Os principais motivos dos participantes para usar DEFs do tipo tabaco aquecido foram curiosidade, influência de colegas, benefícios percebidos para a saúde e como auxiliar para parar de fumar. Há relatos que adolescentes com maior frequência de ingestão, quantidade de bebida, intoxicação por álcool, disponibilidade de álcool e uso de drogas foram mais propensos a relatar uso de DEFs do tipo tabaco aquecido. Em adultos: indivíduos com idade entre 20 e 49 anos, com 10 ou mais anos de escolaridade, que não estavam enlutados ou divorciados, com alta renda familiar, que eram usuários atuais da Internet e com comportamentos de risco relacionados ao álcool. Também fatores de saúde, financeiros, físicos, práticos, psicológicos e sociais, relacionados a embalagem, rotulagem, comunicação de risco, preço, e às políticas antifumo parecem influenciar a iniciação e o uso. Outras pesquisas revelaram que o principal motivo foi parar ou reduzir o fumo, seguido por mais limpo que o cigarro (menos odor), menos danos a si mesmo e aos outros, curiosidade e influência dos colegas.

14. O uso duplo (uso de DEF do tipo cigarros de tabaco aquecido e de produtos de tabaco tradicionais) é observado? Caso seja, qual é a frequência?

O uso simultâneo de DEFs do tipo tabaco aquecido e de cigarros combustíveis é frequente variando de 1,6% a 13,2% na dependência da população estudada. No entanto, há informação de que em populações de usuários de DEFs do tipo tabaco aquecido de 60% a 90% podem também serem fumantes de cigarros convencionais.

15. Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar do tipo cigarros de tabaco aquecido são efetivos para auxiliar na cessação do tabagismo? Se forem efetivos, há estudos de custo-efetividade e de efetividade comparativa com outros tratamentos consagrados para cessação?

Não se encontrou nenhuma associação significativa entre fumar ou cessar de fumar e o uso de produtos de tabaco aquecido. A motivação de parar de fumar pode ser inversamente associada com o uso de produto de tabaco aquecido, e outras variáveis relacionadas à cessação, como tentativas de abandono,

duração de abandono recente e auto eficácia de abandono não mostraram associações concorrentes significativas com uso constante de produto de tabaco aquecido. Embora as modalidades de fumar com esses dispositivos pareçam reduzir o desejo pelos cigarros tradicionais, existe uma falta de estudos de longo prazo avaliando a eficácia desses dispositivos nos programas de cessação, e consequentemente também há falta de estudos de custo efetividade.

16. As evidências demonstram alguma redução ou aumento no consumo de nicotina com a utilização destes produtos ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?

Nenhuma evidência é convincente no que diz respeito a qualquer limitação da dependência de nicotina devido ao uso de produtos DEFs de tabaco aquecido, principalmente pela falta de estudos independentes de longo prazo sobre efeitos esperados desses produtos resultando em limitação da dependência da nicotina. Os resultados de estudos selecionados sugerem que os produtos DEFs de tabaco aquecido podem criar uma nova população viciada em nicotina. Embora a ciência por trás dos DEFs do tipo tabaco aquecido ainda está em um estágio inicial de desenvolvimento, já está claro que esses produtos, sendo à base de tabaco, representam certos riscos à saúde, enquanto suas emissões contêm nicotina (que é altamente viciante). Os níveis de nicotina entregues ao aerossol por produtos de tabaco aquecidos são quase iguais aos da combustão convencional. Como esses produtos contêm nicotina e são projetados para fornecer níveis semelhantes de nicotina aos cigarros convencionais, seu uso não reduzirá a exposição à nicotina ou seu risco para a saúde e a possibilidade de dependência da nicotina. Refletindo sobre suas primeiras experiências, alguns comentaram que a semelhança do "impulso" físico da nicotina com fumar cigarros combustíveis tornou os DEFs de tabaco aquecido agradáveis para usar e fácil de alternar, podendo afetar os níveis de exposição dos usuários, pois aceleram e aumentam sua "taxa de inalação" para inalar mais nicotina porque o bastão aquecido dura apenas seis minutos, potencialmente aumentando sua ingestão de nicotina e outros produtos químicos prejudiciais. A ingestão de nicotina de DEFs do tipo tabaco aquecido e cigarros é comparável, atendendo à necessidade de nicotina durante a cessação em programas de fumantes, mas

mantendo a dependência física inalterada, embora reduzindo os danos relacionados à exposição aos compostos de combustão. O consumo de cigarro provavelmente foi reduzido por meio da introdução de um produto do tabaco não combustível alternativo, como os DEFs de tabaco aquecido.

17. Estes produtos podem ser considerados menos danosos (harm reduction) do que os cigarros convencionais? Caso sim, como é mensurada na prática tal redução de danos? Há menos doenças quando comparamos o uso dos cigarros de tabaco aquecido e os produtos convencionais de tabaco?

Pouca pesquisa clínica sobre cigarros de nova geração para dispositivos eletrônicos de tabaco aquecido em comparação com cigarros de vaporização eletrônica e cigarros tradicionais de combustão de tabaco foi relatada. A maior parte dos estudos comparando cigarros convencionais e DEFs do tipo de tabaco aquecido são de toxicidade “in vitro” ou “in vivo animal”, avaliando emissões e mensuração de biomarcadores potencialmente associados a doenças. Mas produtos de tabaco aquecido ainda representam risco. É provável que haja uma redução do risco para fumantes de cigarros que mudam para produtos de tabaco aquecido, mas cessar totalmente seria mais benéfico; pessoas que usam esses produtos estão expostas entre 50 e 90 por cento menos compostos prejudiciais e potencialmente prejudiciais, em comparação com cigarros convencionais; e há uma redução do risco para espectadores aonde os fumantes convencionais mudam para o produto de tabaco aquecido. Em ensaios clínicos, eventos adversos associados às exposições ao DEF do tipo tabaco aquecido foram semelhantes às aquelas normalmente encontradas com o uso de cigarro convencional, sendo que a maioria desses eventos adversos eram leve a moderado em gravidade, esperado e temporário. Estes abrangeram efeitos de saúde agudos e de curto prazo, incluindo cardiopulmonar, nasofaríngeo, neurológico e de anomalias laboratoriais. A maioria dos sintomas comuns relatados após exposição secundária à fumaça dos DEFs do tipo tabaco aquecido foi: sentir-se doente, dor nos olhos e dor em garganta.

18. Qual seria o público-alvo deste tipo de 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?

Apesar do alvo dos DEFs de tabaco aquecido serem fumantes de cigarro eletrônico e do objetivo primário seja favorecer a descontinuidade do tabagismo, os principais motivos para a procura desses dispositivos não são limitados ao objetivo primário, como: fatores de saúde (objetivo de fumar, percepção de dano, indicadores de saúde física); fatores financeiros (custos iniciais e contínuos); fatores físicos (gozo e satisfação, experiências sensoriais); fatores práticos (acessibilidade, uso em locais públicos e privados, manutenção e operação); fatores psicológicos (ritual e rotinas, desbravando e definindo tendências) e fatores sociais (influência de outros, aceitabilidade). E devido a essas inúmeras variáveis envolvidas e determinantes do estabelecimento de público não restrito a tabagistas, há dificuldade crescente na restrição de seu uso aos pacientes fumantes que desejam cessar, diferente de sua proibição.

19. Há risco de que ex-fumantes recaiam ao uso de nicotina, por meio do uso deste tipo de DEF?

Os usuários de DEFs do tipo tabaco aquecido são mais propensos a recair ou iniciar tabagismo combustível. Dentre aqueles que pararam de fumar recentemente, o uso de DEFs do tipo tabaco aquecido não foi associado a recaída ou início do fumo combustível um ano depois. Por outro lado, entre os que cessaram em longo prazo e nunca fumantes, aqueles que usaram DEFs do tipo tabaco aquecido tinham maior probabilidade de recaída ou início do tabagismo combustível.

20. Com relação às evidências científicas encontradas, estas podem ser consideradas isentas de conflitos de interesse por parte de seus pesquisadores, com relação a qualquer tipo de influência das indústrias fabricantes destes produtos?

Mais de 50% da produção científica disponível relacionada ao estudo dos DEFs do tipo tabaco aquecido tem financiamento da indústria. No entanto, sejam estudos independentes ou financiados, a produção científica tem baixa qualidade, pois está limitada a estudos “in vitro”, “in vivo” em animais e nos poucos estudos em humanos analisam a exposição a substâncias emitidas por esses dispositivos e desfechos intermediários indiretamente associados a biomarcadores, sem, entretanto, a mensuração no seguimento de desfechos clínicos relevantes à saúde do fumante.

REFERÊNCIAS

1. Ratajczak A, Jankowski P, Strus P, Feleszko W. Heat Not Burn Tobacco Product-A New Global Trend: Impact of Heat-Not-Burn Tobacco Products on Public Health, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 8;17(2):409. doi: 10.3390/ijerph17020409. PMID: 31936252; PMCID: PMC7014072.
2. Caputi TL, Leas E, Dredze M, Cohen JE, Ayers JW. They're heating up: Internet search query trends reveal significant public interest in heat-not-burn tobacco products. *PLoS One*. 2017 Oct 11;12(10): e0185735. doi: 10.1371/journal.pone.0185735. PMID: 29020019; PMCID: PMC5636077.
3. McAlinden K.D., Sohal S.S., Sharma P. There can be smoke without fire: Warranted caution in promoting electronic cigarettes and heat not burn devices as a safer alternative to cigarette smoking. *ERJ Open Research* (2019) 5:3 Article Number: 00114-2019. Date of Publication: 1 Jul 2019. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002515326&from=export>
4. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: <https://www.fda.gov>.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: <https://www.cdc.gov>.

6. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: <https://www.who.int>.
7. European Medicine Agency (EMA). Disponível em URL: <https://www.ema.europa.eu/en>.
8. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: <https://www.canada.ca/en/public-health.html>.
9. Australian Government Department of Health. Disponível em URL: <https://www.health.gov.au>.
10. Public Health England. Disponível em URL: <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>.
11. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: <https://www.nhs.uk>.
12. AMSTAR tool. Disponível em URL: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>.
13. Risk of bias tools. Disponível em URL: <https://www.riskofbias.info>.
14. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>.
15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
16. McCarthy A, Lee C, O'Brien D, Long J. Harms and benefits of e-cigarettes and heat-not-burn tobacco products: A literature map. Health Research Board, Dublin 2020. Disponível em: https://www.hrb.ie/fileadmin/2.Plugin_related_files/Publications/2020_publicati-on-related_files/2020_HIE/Evidence_Centre/Harms_and_benefits_of_e-cigarettes_and_heat-not-burn_tobacco_products_Literature_map.pdf

17. Heated Tobacco Products. Smoking & Tobacco Use. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em:

https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/heated-tobacco-products/

18. Submissão ao US Food & Drug Administration (FDA) 2017, do produto Marlboro heatsticks e IQOS system holder and charger. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/124247/download>.

19. Cho YJ, Thrasher JF. Flavour capsule heat-sticks for heated tobacco products. Tob Control 2019; 28(e2):e158-e159. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054472. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30217960.

20. McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. A report commissioned by Public Health England. Disponível em:

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf

21. Heated Tobacco Products. Information sheet. 2nd edition. World Health Organization 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEPHPR-2020.2>.

22. Conference of the Parties WHO Framework Convention on Tobacco Control Decision, eighth session, Decision FCTC/COP8 Novel and emerging tobacco products. Disponível em:

https://www.who.int/fctc/cop/sessions/cop8/documentation_main_documents/en

23. World Health Organization. MPOWER. Geneva. Disponível em: <https://www.who.int/tobacco/mpower/publications/en>

24. WHO study group on tobacco product regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation: Seventh report of a WHO study group. WHO Technical Report Series (1015). Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329445/9789241210249-eng.pdf?ua=1>

25. Tobacco product regulation: basic handbook. Geneva: World Health Organization – WHO. 2018. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274262/9789241514484-eng.pdf?ua=1>

26. Gruszczynski L, Melillo M. The FCTC dilemma on heated tobacco products. *Global Health*. 2020 Sep 11;16(1):81. doi: 10.1186/s12992-020-00596-x. PMID: 32912239; PMCID: PMC7488438.

27. US Food & Drug Administration – FDA. Tobacco Products. Products, Guidance & Regulations. Advertising and Promotion. Philip Morris Products S.A. Modified Risk Tobacco Product (MRTP) Applications. Executive Summary. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/105437/download>.

28. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Beghrakis P. A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respiriologist. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 27;17(7):2248. doi: 10.3390/ijerph17072248. PMID: 32230711; PMCID: PMC7177608.

29. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24952>

30. Saxena S, Kong L, Pecht MG. Exploding E-Cigarettes: A Battery Safety Issue. *IEEE Access* 2018; 6: 21442 – 21466. Disponível em URL: <https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=8328814>.

31. Obertova N, Navratil T, Zak I, Zakharov S. Acute exposures to e-cigarettes and heat-not-burn products reported to the Czech Toxicological Information Centre over a 7-year period (2012-2018). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 Jul;127(1):39-46. doi: 10.1111/bcpt.13393. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32012431.

32. Hitosugi M, Tojo M, Kane M, Shiomi N, Shimizu T, Nomiya T. Criminal mercury vapor poisoning using heated tobacco product. *Int J Legal Med.* 2019 Mar;133(2):479-481. doi: 10.1007/s00414-018-1923-4. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30178086.

33. Statement on the toxicological evaluation of novel heat-not-burn tobacco products. Committees on toxicity, carcinogenicity and mutagenicity of chemicals in food, consumer products and the environment (COT, COC and COM). UK Gov 2017. Disponível em:
https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_statement.pdf

34. Greenhalgh, EM. 18C. Heated tobacco ('heat-not-burn') products. In Scollo, MM and Winstanley, MH [editors]. *Tobacco in Australia: Facts and issues.* Melbourne: Cancer Council Victoria; 2019. Available from: <http://www.tobaccoinaustralia.org.au/chapter-18-harm-reduction/indepth-18c-non-combustible-cigarettes/18c-3-health-risks>

35. Jankowski M, Brożek GM, Lawson J, Skoczyński S, Majek P, Zejda JE. New ideas, old problems? Heated tobacco products - a systematic review. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019 Oct 16;32(5):595-634. doi: 10.13075/ijom.1896.01433. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31584041.

36. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control.* 2019 Sep;28(5):582-594. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054419. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30181382; PMCID: PMC6824610.

37. Bhat TA, Kalathil SG, Leigh N, Muthumalage T, Rahman I, Goniewicz ML, et al. Acute effects of heated tobacco product (IQOS) aerosol-inhalation on lung tissue damage and inflammatory changes in the lungs. *Nicotine Tob Res.* 2020 Dec 21: ntaa267. doi: 10.1093/ntr/ntaa267. Epub ahead of print. PMID: 33346355.

38. Kim YH, An YJ, Shin JW. Carbonyl Compounds Containing Formaldehyde Produced from the Heated Mouthpiece of Tobacco Sticks for Heated Tobacco Products. *Molecules*. 2020 Nov 28; 25(23): 5612. doi: 10.3390/molecules25235612. PMID: 33260680; PMCID: PMC7730480.
39. Ito Y, Oshinden K, Kutsuzawa N, Kohno C, Isaki S, Yokoyama K, et al. Heat-Not-Burn cigarette induces oxidative stress response in primary rat alveolar epithelial cells. *PLoS One*. 2020 Nov 25;15(11):e0242789. doi: 10.1371/journal.pone.0242789. PMID: 33237957; PMCID: PMC7688177.
40. Lavrynenko O, Titz B, Dijon S, Santos DD, Nury C, Schneider T, et al. Ceramide ratios are affected by cigarette smoke but not heat-not-burn or e-vapor aerosols across four independent mouse studies. *Life Sci*. 2020 Dec 15; 263:118753. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118753. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33189821.
41. Wong ET, Luettich K, Krishnan S, Wong SK, Lim WT, Yeo D, et al. Reduced Chronic Toxicity and Carcinogenicity in A/J Mice in Response to Life-Time Exposure to Aerosol from a Heated Tobacco Product Compared with Cigarette Smoke. *Toxicol Sci*. 2020 Nov 1;178(1):44-70. doi: 10.1093/toxsci/kfaa131. PMID: 32780830; PMCID: PMC7657344.
42. Dusautoir R, Zarcone G, Verrielle M, Garçon G, Fronval I, Beauval N, et al. Comparison of the chemical composition of aerosols from heated tobacco products, electronic cigarettes and tobacco cigarettes and their toxic impacts on the human bronchial epithelial BEAS-2B cells. *J Hazard Mater*. 2021 Jan 5;401:123417. doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.123417. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32763707.
43. Bitzer ZT, Goel R, Trushin N, Muscat J, Richie JP Jr. Free Radical Production and Characterization of Heat-Not-Burn Cigarettes in Comparison to Conventional and Electronic Cigarettes. *Chem Res Toxicol*. 2020 Jul 20;33(7):1882-1887. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00088. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32432464.

44. Bosilkovska M, Tran CT, de La Bourdonnaye G, Taranu B, Benzimra M, Haziza C. Exposure to harmful and potentially harmful constituents decreased in smokers switching to Carbon-Heated Tobacco Product. *Toxicol Lett.* 2020 May 5; 330:30-40. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.04.013. Epub ahead of print. PMID: 32380119.

45. Titz B, Szostak J, Sewer A, Phillips B, Nury C, Schneider T, et al. Multi-omics systems toxicology study of mouse lung assessing the effects of aerosols from two heat-not-burn tobacco products and cigarette smoke. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020 Apr 25; 18:1056-1073. doi: 10.1016/j.csbj.2020.04.011. PMID: 32419906; PMCID: PMC7218232.

46. Kim YH, An YJ. Development of a standardized new cigarette smoke generating (SNCSG) system for the assessment of chemicals in the smoke of new cigarette types (heat-not-burn (HNB) tobacco and electronic cigarettes (E-Cigs)). *Environ Res.* 2020 Jun;185:109413. doi: 10.1016/j.envres.2020.109413. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32224342.

47. Yoshida S, Ichinose T, Shibamoto T. Effects of Fetal Exposure to Heat-Not-Burn Tobacco on Testicular Function in Male Offspring. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(11):1687-1692. doi: 10.1248/bpb.b20-00390. PMID: 33132313.

48. Szostak J, Titz B, Schlage WK, Guedj E, Sewer A, Phillips B, et al. Structural, functional, and molecular impact on the cardiovascular system in ApoE^{-/-} mice exposed to aerosol from candidate modified risk tobacco products, Carbon Heated Tobacco Product 1.2 and Tobacco Heating System 2.2, compared with cigarette smoke. *Chem Biol Interact.* 2020 Jan 5;315:108887. doi: 10.1016/j.cbi.2019.108887. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31705857.

49. PMTA Coversheet. US Food & Drug Administration – FDA. 2017. Marlboro Heatsticks & IQOS. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/124247/download>

50. FDA Briefing Document. January 24-25, 2018. Meeting of the Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC). Modified Risk Tobacco

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB

Product Applications (MRTPAs). MR0000059-MR0000061. Philip Morris Products S.A. Office of Science Center for Tobacco Products. Food and Drug Administration. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/110387/download>

51. Akiyama Y, Sherwood N. Systematic review of biomarker findings from clinical studies of electronic cigarettes and heated tobacco products. *Toxicol Rep.* 2021 Jan 27; 8:282-294. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.01.014. PMID: 33552927; PMCID: PMC7850959.

52. Drovandi A, Salem S, Barker D, Booth D, Kairuz T. Human Biomarker Exposure from Cigarettes Versus Novel Heat-Not-Burn Devices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020 Jun 12;22(7):1077-1085. doi: 10.1093/ntr/ntz200. PMID: 31641752.

53. Chung SJ, Kim BK, Oh JH, Shim JS, Chang YS, Cho SH, et al. Novel tobacco products including electronic cigarette and heated tobacco products increase risk of allergic rhinitis and asthma in adolescents: Analysis of Korean youth survey. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1640-1648. doi: 10.1111/all.14212. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32003899.

54. Franzen KF, Belkin S, Goldmann T, Reppel M, Watz H, Mortensen K, et al. The impact of heated tobacco products on arterial stiffness. *Vasc Med.* 2020 Dec;25(6):572-574. doi: 10.1177/1358863X20943292. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32721197.

55. Fried ND, Gardner JD. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 Dec 1;319(6):H1234-H1239. doi: 10.1152/ajpheart.00708.2020. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33006919; PMCID: PMC7792702.

56. Gale N, McEwan M, Eldridge AC, Fearon IM, Sherwood N, Bowen E, et al. Changes in Biomarkers of Exposure on Switching from a Conventional Cigarette to Tobacco Heating Products: A Randomized, Controlled Study in Healthy

Japanese Subjects. *Nicotine Tob Res.* 2019 Aug 19;21(9):1220-1227. doi: 10.1093/ntr/nty104. PMID: 29912406; PMCID: PMC6698948.

57. Ioakeimidis N, Emmanouil E, Terentes-Printzios D, Dima I, Aznaouridis K, Tousoulis D, et al. Acute effect of heat-not-burn versus standard cigarette smoking on arterial stiffness and wave reflections in young smokers. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Apr 27:2047487320918365. doi: 10.1177/2047487320918365. Epub ahead of print. PMID: 32340460.

58. Pataka A, Kotoulas S, Chatzopoulos E, Grigoriou I, Sapalidis K, Kosmidis C, et al. Acute effects of a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Pulmonary Function. *Medicina (Kaunas).* 2020 Jun 12;56(6):292. doi: 10.3390/medicina56060292. PMID: 32545573; PMCID: PMC7353844.

59. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Donelli A, Poux V, Skiada D, Weitkunat R, et al. Reduction in Exposure to Selected Harmful and Potentially Harmful Constituents Approaching Those Observed Upon Smoking Abstinence in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 1). *Nicotine Tob Res.* 2020 Apr 17;22(4):539-548. doi: 10.1093/ntr/ntz013. PMID: 30722062; PMCID: PMC7164581.

60. Sakaguchi C, Kakehi A, Minami N, Kikuchi A, Futamura Y. Exposure evaluation of adult male Japanese smokers switched to a heated cigarette in a controlled clinical setting. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014 Aug;69(3):338-47. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.04.016. Epub 2014 May 10. PMID: 24819671.

61. Tran CT, Bosilkovska M, de La Bourdonnaye G, Blanc N, Haziza C. Reduced levels of biomarkers of exposure in smokers switching to the Carbon-Heated Tobacco Product 1.0: a controlled, randomized, open-label 5-day exposure trial. *Sci Rep.* 2020 Nov 5;10(1):19227. doi: 10.1038/s41598-020-76222-y. PMID: 33154508; PMCID: PMC7644773.

62. Peruzzi M, Cavarretta E, Frati G, Carnevale R, Miraldi F, Biondi-Zoccai G, et al. Comparative Indoor Pollution from Glo, Iqos, and Juul, Using Traditional

Combustion Cigarettes as Benchmark: Evidence from the Randomized SUR-VAPES AIR Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 19;17(17):6029. doi: 10.3390/ijerph17176029. PMID: 32825020; PMCID: PMC7504617.

63. Savdie J, Canha N, Buitrago N, Almeida SM. Passive Exposure to Pollutants from a New Generation of Cigarettes in Real Life Scenarios. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 15;17(10):3455. doi: 10.3390/ijerph17103455. PMID: 32429196; PMCID: PMC7277352.

64. Traboulsi H, Cherian M, Abou Rjeili M, Preteroti M, Bourbeau J, Smith BM, et al. Inhalation Toxicology of Vaping Products and Implications for Pulmonary Health. *Int J Mol Sci*. 2020 May 15;21(10):3495. doi: 10.3390/ijms21103495. PMID: 32429092.

65. Chaaban T. Acute eosinophilic pneumonia associated with non-cigarette smoking products: a systematic review. *Adv Respir Med*. 2020;88(2):142-146. doi: 10.5603/ARM.2020.0088. PMID: 32383466.

66. Tajiri T, Wada C, Ohkubo H, Takeda N, Fukumitsu K, Fukuda S, et al. Acute Eosinophilic Pneumonia Induced by Switching from Conventional Cigarette Smoking to Heated Tobacco Product Smoking. *Intern Med*. 2020 Nov 15;59(22):2911-2914. doi: 10.2169/internalmedicine.4746-20. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32713912; PMCID: PMC7725627.

67. Aokagea T, Tsukaharab K, Fukudac Y, Tokiokac F, Taniguchid A, Naitob H, et al. Heat-not-burn cigarettes induce fulminant acute eosinophilic pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Respiratory Medicine Case Reports* 2019; 26: 87–90.

68. Lee Y, Lee KS. Association of alcohol and drug use with use of electronic cigarettes and heat-not-burn tobacco products among Korean adolescents. *PLoS One*. 2019 Jul 31;14(7):e0220241. doi: 10.1371/journal.pone.0220241. PMID: 31365564; PMCID: PMC6668800.

69. Dunbar MS, Seelam R, Tucker JS, Rodriguez A, Shih RA, D'Amico EJ. Correlates of Awareness and Use of Heated Tobacco Products in a Sample of US Young Adults in 2018-2019. *Nicotine Tob Res.* 2020 Dec 12;22(12):2178-2187. doi: 10.1093/ntr/ntaa007. PMID: 32047910; PMCID: PMC7733057.

70. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Behrakis P. SMOKING PREVALENCE IN GREECE: DO AGE AND GENDER MATTER? *Tobacco Cessation and Prevention. Chest Congress 2020. Italy – Bologna.*

71. Gentzke AS, Wang TW, Jamal A, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, Neff L. Tobacco Product Use Among Middle and High School Students — United States, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Centers for Disease Control and Prevention – CDC.* Disponível em:

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6950a1-H.pdf>

72. Detailed tables for the Canadian Student Tobacco, Alcohol and Drugs Survey 2018-2019 - Canada.ca. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-student-tobacco-alcohol-drugs-survey/2018-2019-detailed-tables.html#t11>

73. Park J, Kim HJ, Shin SH, Park E, Oh JK, Park EY, Lim MK. Perceptions of heated tobacco products (HTPs) and intention to quit among adult tobacco users in Korea. *J Epidemiol.* 2021 Feb 6. doi: 10.2188/jea.JE20200213. Epub ahead of print. PMID: 33551386.

74. Azagba S, Shan L. Heated Tobacco Products: Awareness and Ever Use Among U.S. Adults. *Am J Prev Med.* 2021 Jan 28: S0749-3797(21)00020-9. doi: 10.1016/j.amepre.2020.11.011. Epub ahead of print. PMID: 33518430.

75. Gallus S, Lugo A, Liu X, Borroni E, Clancy L, Gorini G, et al. USE AND AWARENESS OF HEATED TOBACCO PRODUCTS IN EUROPE. *J Epidemiol.* 2021 Jan 16. doi: 10.2188/jea.JE20200248. Epub ahead of print. PMID: 33456019.

76. Lee J, Thompson LA, Salloum RG. Heated tobacco product use among US adolescents in 2019: The new tobacco risk. *Tob Prev Cessat*. 2021 Jan 8; 7:01. doi: 10.18332/tpc/130502. PMID: 33437895; PMCID: PMC7796675.

77. Matsuyama Y, Tabuchi T. Heated tobacco product use and combustible cigarette smoking relapse/initiation among former/never smokers in Japan: the JASTIS 2019 study with 1-year follow-up. *Tob Control*. 2021 Jan 6: tobaccocontrol-2020-056168. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056168. Epub ahead of print. PMID: 33408121.

78. Chang LC, Lee YC, Hsu C, Chen PC. Prevalence of heated tobacco product use among adolescents in Taiwan. *PLoS One*. 2020 Dec 21;15(12): e0244218. doi: 10.1371/journal.pone.0244218. PMID: 33347476; PMCID: PMC7751857.

79. Ho LLK, Li WHC, Cheung AT, Xia W, Lam TH. Awareness and Use of Heated Tobacco Products among Youth Smokers in Hong Kong: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 19;17(22):8575. doi: 10.3390/ijerph17228575. PMID: 33227929; PMCID: PMC7699292.

80. Miller CR, Sutanto E, Smith DM, Hitchman SC, Gravely S, Yong HH, et al. Awareness, trial and use of heated tobacco products among adult cigarette smokers and e-cigarette users: findings from the 2018 ITC Four Country Smoking and Vaping Survey. *Tob Control*. 2020 Sep 29: tobaccocontrol-2020-055985. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-055985. Epub ahead of print. PMID: 32994299.

81. Lee CM. The Impact of Heated Tobacco Products on Smoking Cessation, Tobacco Use, and Tobacco Sales in South Korea. *Korean J Fam Med*. 2020 Sep;41(5):273-281. doi: 10.4082/kjfm.20.0140. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32961046; PMCID: PMC7509116.

82. Maria Lotrean L, Trofor A, Radu-Loghin C, Eremia M, Mihaltan F, Driezen P, et al. Awareness and use of heated tobacco products among adult smokers in six European countries: findings from the EUREST-PLUS ITC Europe Surveys.

Eur J Public Health. 2020 Jul 1;30(Suppl_3):iii78-iii83. doi: 10.1093/eurpub/ckz228. PMID: 32918826; PMCID: PMC7526786.

83. Hori A, Tabuchi T, Kunugita N. Rapid increase in heated tobacco product (HTP) use from 2015 to 2019: from the Japan 'Society and New Tobacco' Internet Survey (JASTIS). *Tob Control*. 2020 Jun 5: tobaccocontrol-2020-055652. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-055652. Epub ahead of print. PMID: 32503900.

84. Adamson J, Kanitscheider C, Prasad K, Camacho OM, Beyerlein E, Bhagavan YK, et al. Results from a 2018 cross-sectional survey in Tokyo, Osaka and Sendai to assess tobacco and nicotine product usage after the introduction of heated tobacco products (HTPs) in Japan. *Harm Reduct J*. 2020 May 26;17(1):32. doi: 10.1186/s12954-020-00374-3. PMID: 32450856; PMCID: PMC7249648.

85. Sugiyama T, Tabuchi T. Use of Multiple Tobacco and Tobacco-Like Products Including Heated Tobacco and E-Cigarettes in Japan: A Cross-Sectional Assessment of the 2017 JASTIS Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 24;17(6):2161. doi: 10.3390/ijerph17062161. PMID: 32213924; PMCID: PMC7143444.

86. Yi J, Lee CM, Hwang SS, Cho SI. Prevalence and predictors of heated tobacco products use among male ever smokers: results from a Korean longitudinal study. *BMC Public Health*. 2021 Feb 8;21(1):316. doi: 10.1186/s12889-021-10344-4. PMID: 33557796; PMCID: PMC7871562.

87. Cerrai S, Potente R, Gorini G, Gallus S, Molinaro S. What is the face of new nicotine users? 2012-2018 e-cigarettes and tobacco use among young students in Italy. *Int J Drug Policy*. 2020 Sep 16; 86:102941. doi: 10.1016/j.drugpo.2020.102941. Epub ahead of print. PMID: 32949900.

88. Zhu SH, Ong J, Wong S, Cole A, Zhuang YL, Shi Y. Early adoption of heated tobacco products resembles that of e-cigarettes. *Tob Control*. 2021 Feb 4:

tobaccocontrol-Z2020-056089. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056089. Epub ahead of print. PMID: 33542070.

89. Pokhrel P, Herzog TA, Kawamoto CT, Fagan P. Heat-not-burn Tobacco Products and the Increased Risk for Poly-tobacco Use. *Am J Health Behav.* 2021 Jan 1;45(1):195-204. doi: 10.5993/AJHB.45.1.16. PMID: 33402249.

90. Xu SS, Meng G, Yan M, Gravely S, Quah ACK, Ouimet J, et al. Reasons for Regularly Using Heated Tobacco Products among Adult Current and Former Smokers in Japan: Finding from 2018 ITC Japan Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 31;17(21):8030. doi: 10.3390/ijerph17218030. PMID: 33142757; PMCID: PMC7663757.

91. Dai H. Heated tobacco product use and associated factors among U.S. youth, 2019. *Drug Alcohol Depend.* 2020 Sep 1; 214: 108150. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108150. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32645682.

92. Kim SH, Cho HJ. Prevalence and correlates of current use of heated tobacco products among a nationally representative sample of Korean adults: Results from a cross-sectional study. *Tob Induc Dis.* 2020 Aug 5; 18:66. doi: 10.18332/tid/125232. PMID: 32818029; PMCID: PMC7425751.

93. Luk TT, Weng X, Wu YS, Chan HL, Lau CY, Kwong AC, et al. Association of heated tobacco product use with smoking cessation in Chinese cigarette smokers in Hong Kong: a prospective study. *Tob Control.* 2020 Sep 10: tobaccocontrol-2020-055857. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-055857. Epub ahead of print. PMID: 32912861.

94. Lee CM, Kim CY, Lee K, Kim S. Are Heated Tobacco Product Users Less Likely to Quit than Cigarette Smokers? Findings from THINK (Tobacco and Health IN Korea) Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Nov 20;17(22):8622. doi: 10.3390/ijerph17228622. PMID: 33233606; PMCID: PMC7699694.

95. Hwang JH, Ryu DH, Park I, Park SW. Cigarette or E-Cigarette Use as Strong Risk Factors for Heated Tobacco Product Use among Korean Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 24;17(19):7005. doi: 10.3390/ijerph17197005. PMID: 32987944; PMCID: PMC7579640.
96. Bafunno D, Catino A, Lamorgese V, Del Bene G, Longo V, Montrone M, et al. Impact of tobacco control interventions on smoking initiation, cessation, and prevalence: a systematic review. *J Thorac Dis*. 2020 Jul;12(7):3844-3856. doi: 10.21037/jtd.2020.02.23. PMID: 32802466; PMCID: PMC7399441.
97. Ryu DH, Park SW, Hwang JH. Association between Intention to Quit Cigarette Smoking and Use of Heated Tobacco Products: Application of Smoking Intensity Perspective on Heated Tobacco Product Users. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 16;17(22):8471. doi: 10.3390/ijerph17228471. PMID: 33207771; PMCID: PMC7696897
98. Stoklosa M, Cahn Z, Liber A, Nargis N, Drope J. Effect of IQOS introduction on cigarette sales: evidence of decline and replacement. *Tob Control*. 2020 Jul;29(4):381-387. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-054998. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209129.
99. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, Nocella C, Violi F, Loffredo L, et al. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR - VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019 Mar 19;8(6): e010455. doi: 10.1161/JAHA.118.010455. PMID: 30879375; PMCID: PMC6475061.
100. Tompkins CNE, Burnley A, McNeill A, Hitchman SC. Factors that influence smokers' and ex-smokers' use of IQOS: a qualitative study of IQOS users and ex-users in the UK. *Tob Control*. 2021 Jan;30(1):16-23. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055306. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31941822; PMCID: PMC7803910.

Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido
OS 008/2020 GG TAB