

Relatório do Grupo de Trabalho sobre Aditivos em Tabaco

Rio de Janeiro, Brasil, Agosto de 2014

Membros do Grupo de Trabalho (GT):

Carlos Gil Moreira Ferreira – Instituto Nacional do Câncer

Dâmaris Silveira – Universidade de Brasília

Dorothy K. Hatsukami – Universidade de Minnesota (EUA)

Francisco José Roma Paumgartten – Fundação Oswaldo Cruz

Geoffrey T. Fong – Universidade de Waterloo (Canadá)

Maria Beatriz de Abreu Glória – Universidade Federal de Minas Gerais

Maria Cecília de Figueiredo Toledo – Universidade Estadual de Campinas

ReinskjeTalhout – Instituto Nacional para Saúde Pública e Meio Ambiente da Holanda

Colaborador:

André Luiz Oliveira da Silva – CVSPAF/Anvisa

Secretariado:

Gerência-Geral de Produtos Derivados do Tabaco – GGTAB/Anvisa

1. Mandato

A Diretoria Colegiada da Anvisa decidiu, e o seu Diretor Presidente tornou a decisão pública, nas reuniões realizadas, respectivamente, em 02 de outubro de 2013 e 19 de dezembro de 2013, criar um Grupo de Trabalho com o objetivo de avaliar a lista de aditivos utilizados em produtos derivados de tabaco, contida no Anexo da IN 06/2013.

De acordo com a Portaria 1.980/2013, compete ao Grupo de Trabalho:

- I- Participar de reuniões e eventos relacionados ao seu trabalho;
- II- Avaliar os aditivos utilizados em produtos derivados do tabaco, listados na IN 06/2013;
- III- Elaborar um relatório sobre o uso dos aditivos temporariamente autorizados pela IN 06/2013;

IV- Auxiliar na definição das alegações de função plenamente reconhecidas para esses aditivos.

2. Histórico

A Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa RDC 14/2012 foi publicada em 15 de março de 2012. Por meio desta Resolução, o Brasil proíbe o uso da maioria dos aditivos em todos os produtos derivados de tabaco. Nesta Resolução, um aditivo é definido como “qualquer substância ou composto, que não seja tabaco ou água, utilizado no processamento das folhas de tabaco e do tabaco reconstituído, na fabricação e no acondicionamento de um produto fumígeno derivado do tabaco, incluindo açúcares, adoçantes, edulcorantes, aromatizantes e melhorantes”. Com relação ao sabor e ao aroma, o art. 6º da RDC estabelece que os seguintes tipos de aditivos são proibidos: aromatizantes e melhorantes (incluindo aqueles classificados pelo Comitê Conjunto da FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares (JECFA) e pela FEMA), e respectivos coadjuvantes de tecnologia; produtos de frutas e de vegetais; mel, melado, edulcorantes, adoçantes (exceto açúcar, somente para reposição do teor perdido no processo de cura das folhas de tabaco); temperos, ervas e especiarias.

Um dos principais objetivos dessa Resolução foi reduzir a atratividade dos produtos derivados do tabaco. Uma das disposições da RDC 14/2012 permitiu à indústria de tabaco requerer a manutenção o uso de aditivos, desde que estes não alterem o aroma e o sabor dos produtos derivados do tabaco.

Em 16 de julho de 2012, a Associação Brasileira da Indústria do Tabaco (Abifumo) solicitou à Anvisa a autorização para o uso de 145 aditivos. Depois de mais de um ano de discussões e da análise dos documentos encaminhados, a Gerência-Geral de Produtos Derivados do Tabaco da Anvisa (GGTAB) submeteu um Parecer Técnico à Diretoria Colegiada, recomendando que não fosse permitido o uso dos aditivos solicitados pela Abifumo.

Em 26 de Agosto de 2013, a Diretoria Colegiada publicou a Instrução Normativa 06/2013, que autorizou o uso, pela indústria, de 121 aditivos por um período de um ano. A Anvisa determinou que durante esse período de um ano os 121 aditivos fossem avaliados com base na Resolução por um grupo independente de especialistas.

Em 24 de dezembro de 2013, a Diretoria Colegiada da Anvisa publicou a Portaria 1.980/2013, que constituiu o Grupo de Trabalho sobre Aditivos em Tabaco (GT).

Em 07 de julho de 2014, a Abifumo submeteu material para consideração do GT em sua revisão.

3. Metodologia

A primeira reunião do GT foi realizada no INCQS-Fiocruz, Rio de Janeiro, em 16 de abril de 2014. A segunda reunião ocorreu em Brasília, nos dias 04 e 05 de junho de 2014. A terceira e última reunião também foi realizada na Fiocruz, de 12 a 14 de agosto de 2014. Embora os três membros internacionais do GT tenham contribuído para o trabalho do Grupo, estes somente puderam participar presencialmente na terceira reunião.

A fim de alcançar os seus objetivos, o GT deliberou que era necessário avaliar os aditivos de tabaco quanto a três aspectos: (1) toxicidade, (2) potencial de causar dependência e (3) atratividade. Tendo em vista que a IN 06/2013 foi baseada na RDC 14/2012, o GT

considerou ser necessário avaliar um rol mais amplo de aditivos, além dos 121 relacionados na IN 06/2013.

Em 21 de julho de 2014, os membros do GT receberam um conjunto de documentos adicionais submetidos pela Abifumo, a Associação Brasileira da Indústria do Tabaco, datado de 07 de julho de 2014. O GT, portanto, revisou também esses documentos para a elaboração deste Relatório.

Na reunião de 12 a 14 de agosto de 2014, o GT decidiu elaborar este Relatório em inglês. Se uma tradução oficial para o português fosse necessária, esta deveria ser revisada pelos membros brasileiros do GT.

B. Declaração dos Princípios Gerais

1. Definição de Aditivos

O tabaco in natura é constituído por, aproximadamente, de 2.000 a 3.000 componentes. Durante o processo de manufatura dos produtos derivados do tabaco, os fabricantes também usam aditivos, incluindo aromatizantes. O cigarro americano moderno contém cerca de 10% de aditivos/peso, dentre eles, açúcares, mentol, umectantes, cacau e alcaçuz. A literatura científica relata, em geral, a adição de mais de 600 ingredientes aos produtos de tabaco.

Muitos aditivos também estão presentes no tabaco in natura ou na fumaça resultante da sua queima. Teoricamente, para conferir sabor e outros efeitos, não faz diferença se um componente é adicionado ou está naturalmente presente no tabaco ou na fumaça. Portanto, do ponto de vista científico, restringir a regulação de produtos derivados do tabaco somente àquelas substâncias adicionadas pode ser entendida como uma regulação parcial do produto, uma vez que outros componentes, como aqueles naturalmente presentes no tabaco, não são considerados. Na perspectiva da saúde pública, limitar a regulação do produto pode prejudicar a capacidade do regulador de avaliar e, se necessário, restringir ou proibir a adição de substâncias que já são encontradas na planta de tabaco, caso estas substâncias atendam aos critérios de toxicidade, potencial de causar dependência e atratividade. A liberdade para avaliar TODAS as substâncias, estando estas presentes ou não na planta de tabaco, poderia dar ao regulador um mandato mais forte para a tomada de decisões que reduzam os danos causados pelos produtos derivados do tabaco.

Essa preocupação é reconhecida pelas Diretrizes Parciais para a Implementação dos Artigos 9 e 10 da Convenção-Quadro da OMS para Controle do Tabaco (CQCT) – WHO FCTC, que descrevem a Regulação da composição dos produtos derivados do tabaco e a Regulação sobre a divulgação de informações sobre os produtos derivados do tabaco. Quanto à regulamentação da composição, está estabelecido que “componentes” são os “constituintes” relativos ao tabaco processado, e “ingredientes” se referem aos produtos de tabaco. A definição empregada para ingredientes é: “ingredientes incluem tabaco, componentes (por ex., papel, filtro), incluindo materiais utilizados para confecção desses componentes, aditivos, coadjuvantes de tecnologia, substâncias residuais encontradas no tabaco (após armazenamento e processamento), e substâncias que migram do material de embalagem para o produto (contaminantes não são considerados ingredientes)”. Portanto, a definição de ingredientes é mais ampla e, inclui o tabaco, aditivos e outras substâncias que são incorporadas ao produto derivado do tabaco.

Como indicado acima, o Brasil (Resolução RDC Anvisa nº 14, de 15 de março de 2012, a seguir referida como “RDC 14/2012” ou “a Resolução”) proibiu o uso da maioria dos aditivos em todos os produtos derivados do tabaco. Com relação ao aroma e ao sabor, o art. 6º da

Resolução estabelece que os seguintes tipos de aditivos estão proibidos: aromatizantes e ameliorantes (incluindo aqueles classificados pelo Comitê Conjunto da FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares – (JECFA e FEMA), e coadjuvantes de tecnologia; produtos de frutas e de vegetais; temperos, ervas e especiarias; mel, melado e edulcorantes.

No art. 7º da Resolução, há uma lista de exceções à proibição. Uma notável exceção se refere aos açúcares (definidos como “monossacarídeos e dissacarídeos, incluindo a sacarose obtida do caldo de cana de açúcar... ou da beterraba”), os quais NÃO foram proibidos, desde que o teor de açúcar adicionado não exceda à quantidade perdida durante o processo de cura das folhas de tabaco. Açúcares são componentes naturais do tabaco (Fox, 1993; Leffingwell, 1999), mas o teor de açúcar é muito variável dentre os tipos de tabacos, dependendo principalmente do método de cura. Por exemplo, teores de açúcar superiores a 20% em peso têm sido descritos para o tabaco tipo Virginia, enquanto o teor no tabaco tipo Burley é praticamente zero. Durante o processo de fabricação de um produto derivado do tabaco, açúcares e edulcorantes são intencionalmente adicionados ao tabaco (Fowles & Bates, 2000; Leffingwell, 1999; Rodgman, 2002; Seeman, Laffoon, & Kassman, 2003), sendo geralmente declarado que são utilizados como aromatizantes e umectantes.

O art. 7º da Resolução também apresenta as seguintes exceções à proibição: adesivos, agentes aglutinantes, agentes de combustão, coadjuvantes de tecnologia que não sejam aromatizantes, pigmentos (ou corantes), glicerol e propileno glico e sorbato de potássio.

A definição de aditivo na RDC 14/2012 é muito similar à definição utilizada no Relatório do SCENIHR, *Addictiveness and Attractiveness of Tobacco Additives*, a saber: “qualquer substância que seja adicionada, exceto água, durante o processo de fabricação de um produto derivado do tabaco, incluindo conservantes, umectantes, aromatizantes e coadjuvantes de tecnologia”.

A definição de aditivo na RDC 14/2012 também é muito semelhante à definição utilizada na Diretiva da União Européia sobre Produtos Derivados do Tabaco (2014/40/EU), a qual define “aditivo” como “uma substância, exceto tabaco, que é adicionada ao produto derivado do tabaco, à embalagem primária ou a qualquer embalagem externa, enquanto “ingrediente” significa tabaco, um aditivo, bem como qualquer substância ou elemento presente no produto derivado do tabaco pronto para consumo ou produtos relacionados, incluindo papel, filtro, tinta, cápsulas e adesivos”.

2. Impacto de Aditivos em Tabaco na Saúde Pública

a. Aditivos e Aromatizantes em Alimentos vs. Tabaco

Aditivos Alimentares

Aditivo alimentar é qualquer substância não consumida normalmente como um alimento e não utilizada normalmente como um ingrediente típico do alimento, com ou sem valor nutritivo, cuja adição intencional ao alimento com um propósito tecnológico (inclusive organoléptico) na sua fabricação, processamento, preparação, tratamento, acondicionamento, transporte ou armazenamento resulte ou possa resultar (direta ou indiretamente) em que o aditivo ou seus produtos secundários se tornem componentes de tais alimentos ou afetam suas características. O termo não inclui “contaminantes” ou substâncias adicionadas aos alimentos para manter ou melhorar suas qualidades

Aromatizantes de Alimentos

Aromatizantes de alimentos são aditivos utilizados para conferir sabor e/ou aroma ao alimento. “Aroma” é definido como “...a soma daquelas características de qualquer material em contato com a boca, percebidas principalmente pelos sentidos do paladar e do olfato e também pelos receptores gerais de dor e do tato na boca, tal como são recebidas e interpretadas pelo cérebro”. Um aromatizante pode ser uma única entidade química, ou uma mistura de substâncias químicas de origem natural ou sintética (por ex., substâncias aromatizantes), cujo propósito primário é conferir, todo ou em parte, de determinado aroma característico a qualquer alimento ou outros produtos levados à boca (Hall & Merwin, 1981).

Existem diferentes tipos de flavorizantes, tais como as substâncias aromatizantes naturais, as idênticas às naturais ou as artificiais, as preparações aromatizantes de origem vegetal ou animal, e aromatizantes de processamento que liberam aroma após aquecimento e aromas de fumaça (Artigo 1(2) da Diretiva 88/388/ECC).

Como aditivos alimentares, os aromatizantes somente podem ser autorizados se houver uma necessidade tecnológica de uso, se não levarem consumidor ao engano e não oferecerem risco à saúde do consumidor.

Uso de Aromatizantes em Tabaco

Muitos compostos aromatizantes utilizados em alimentos também têm sido adicionados aos produtos derivados do tabaco com diferentes objetivos. Além de realçar o sabor do produto de tabaco (aumentando, desta forma, a sua atratividade), aromatizantes específicos podem exercer outras funções, como descrito no relatório do SCENIHR, as quais geralmente não e enquadram na definição de aromatizantes. Estas incluem:

- ✓ reduzir a aspereza da fumaça do tabaco e os efeitos irritantes da nicotina;
- ✓ reduzir a acidez da fumaça, o que pode promover um aumento na absorção da nicotina;
- ✓ produzir efeitos anestésicos locais;
- ✓ produzir broncodilatação (abertura/ampliação das vias aéreas), o que permitiria ao fumante inalar mais profundamente, aumentando a exposição à nicotina e a outros compostos tóxicos.

Segurança dos Aromatizantes

Deve ser salientado, no início desta seção, que existem procedimentos bem estabelecidos para avaliar a segurança de aromatizantes para alimentos. Entretanto, esses procedimentos e seus resultados são aplicáveis somente aos aromatizantes de alimentos e não são relevantes para a avaliação da segurança de aromatizantes ou outros aditivos para produtos derivados do tabaco, os quais são inalados. Além disso, alguns aditivos em produtos de tabaco que são queimados (ex.: cigarros) estão sujeitos à pirólise, e isso gera a possibilidade da formação de produtos de combustão que não estavam presentes nos aditivos originais, antes da queima.

A avaliação de segurança dos aromatizantes para uso em alimentos tem sido realizada por comitês científicos nacionais e internacionais, como o Comitê Conjunto da FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares (JECFA) (<http://www.fao.org/food/food-safety->

quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-flav/en/).

O JECFA é um comitê científico internacional de especialistas que é administrado conjuntamente pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Esse comitê avalia regularmente aspectos técnicos dos aditivos químicos e sua segurança de uso em alimentos. Também elabora princípios para a avaliação da segurança de **substâncias químicas em alimentos** que são consistentes com a abordagem atual de avaliação de risco, e considera os avanços recentes em toxicologia e outras áreas científicas relevantes, como a microbiologia, a biotecnologia, a avaliação da exposição e a química de alimentos, incluindo a química analítica.

O JECFA faz recomendações à Comissão do Codex Alimentarius sobre aditivos alimentares, contaminantes e substâncias tóxicas naturalmente presentes nos alimentos. A avaliação da exposição a aditivos alimentares é realizada considerando fontes na dieta, com base nas informações sobre exposição humana conhecida ou prevista ao **aditivo cujo uso em alimentos** está sendo proposto, ou aos componentes toxicologicamente relevantes do aditivo, e quaisquer outras **fontes dietéticas potenciais** (por ex., ocorrência natural no alimento, uso de substâncias que não são aditivos em suplementos alimentares, uso como nutriente, como um aromatizante, como um material em contato com o alimento, em produtos farmacêuticos ou cosméticos (World Health Organization & Nations, 2006).

Até hoje, o JECFA avaliou milhares de aditivos alimentares, vários contaminantes e substâncias tóxicas de ocorrência natural, e os resíduos de centenas de medicamentos veterinários. O Comitê também elaborou princípios para a avaliação de segurança de compostos químicos nos alimentos que são consistentes com a abordagem atual de avaliação de risco, levando em consideração os avanços recentes em toxicologia e outras áreas científicas relevantes, como a microbiologia, a biotecnologia, a avaliação da exposição, a química de alimentos, inclusive a química analítica, e o estabelecimento de níveis máximos de resíduos de medicamentos veterinários.

Compostos aromatizantes de grau alimentício **não são**, por definição, **testados por via inalatória**. Tem sido reconhecido que é provável que haja consequências para a saúde resultantes da inalação de alguns aromatizantes. O Diacetil (cremoso, sabor de manteiga), por exemplo, pode causar efeitos nocivos nos pulmões. Além disso, em alguns produtos derivados do tabaco, a queima da substância pode causar alterações e degradação dos compostos formando produtos desconhecidos.

A indústria do tabaco alega que os aditivos utilizados em produtos derivados do tabaco são seguros e afirma que estes são Geralmente Reconhecidos como Seguros (GRAS) pela US FDA (Agência Americana para Alimentos e Medicamentos) e são listados entre as substâncias aromatizantes GRAS pela FEMA (Associação dos Fabricantes de Aromas e Extratos).

Um exame atento da definição e do uso da terminologia GRAS para aditivos, sob os pontos de vista da FDA e da FEMA, mostra que:

1 - GRAS é o acrônimo em inglês para “Generally Recognized As Safe” (Geralmente Reconhecido como Seguro). Nas Seções 201(s) e 409 do Ato Federal dos Estados Unidos sobre Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (o Ato), qualquer substância intencionalmente adicionada ao alimento é um aditivo alimentar, sujeito à análise e à aprovação pré-mercado pela FDA, a menos que a substância seja geralmente reconhecida por especialistas qualificados, como sendo adequadamente segura sob as condições pretendidas de uso, ou a menos que o uso da substância seja excluído da definição de aditivo alimentar.

2 - Os dados e as informações específicas que demonstram segurança dependem das características da substância, da estimativa de ingestão por meio da dieta sob as condições propostas de uso, e da população que consumirá a substância.

3 - Na Seção 201(s) do Ato, é explicitado claramente que, para as exceções do status GRAS (62 Fed. Reg. 18939; April 17, 1997), mais que a substância por si só, é considerado o seu uso.

4 - A FDA definiu “seguro” (21 CFR 170.3(i)) como sendo uma certeza razoável, de acordo com o pensamento de cientistas competentes, de que a substância não causa efeitos adversos sob as condições pretendidas de uso.

5 - O Painel de Especialistas da FEMA somente avalia, para fins de atribuir o status GRAS, as substâncias que são utilizadas na formulação de aromas a serem adicionados a alimentos para consumo humano.

O Painel de Especialistas não avalia ingredientes alimentares com funções que não sejam as de aromatizantes, nem avalia aromatizantes para uso em produtos que não sejam para consumo humano. Por exemplo, o Painel de Especialistas da FEMA é explícito ao afirmar que as suas conclusões NÃO são relevantes para produtos derivados do tabaco:

“O Painel de Especialistas da FEMA somente avalia substâncias para o status GRAS que são utilizadas em formulações de aromas a serem adicionados a alimentos para consumo humano. O Painel de Especialistas não avalia ingredientes alimentares com outras funções que não a de aromatizantes, nem avalia aromatizantes para uso em produtos que não sejam alimentos para consumo humano. Por exemplo, o Painel de Especialistas não avalia ingredientes aromatizantes para uso em produtos derivados do tabaco, cigarros eletrônicos, ou outros produtos que envolvam rotas de exposição diferentes da ingestão.” (grifo dado)

(FEMA, 2014; disponível em <http://www.femaflavour.org/gras>)

Pelo exposto acima, torna-se claro que o **conceito de GRAS somente se aplica a aditivos alimentares**, os quais são substâncias intencionalmente adicionadas aos alimentos para alcançar determinado propósito. Para um aditivo alimentar obter o status GRAS, deve haver evidência de que a substância é segura nas condições em que se pretende utilizá-la.

Tendo em vista que o uso de aromatizantes em produtos derivados do tabaco implica em uma rota de exposição não avaliada pelos Painéis de Especialistas que avaliam substâncias candidatas ao status GRAS, não há evidência de segurança sob essas condições de uso.

Em virtude desses fatos, os aditivos aromatizantes utilizados em produtos derivados do tabaco **não podem ser considerados GRAS para o uso pretendido**.

Além disso, o Codex Alimentarius estabelece que os produtos derivados do tabaco não são alimentos. E, explicitamente, define:

“Alimento é qualquer substância, podendo ser processada, semi-processada ou in natura, destinada ao consumo humano, e inclui bebidas, gomas de mascar e qualquer substância utilizada na fabricação, preparação ou tratamento do “alimento”, mas não inclui cosméticos ou tabaco ou substâncias usadas como medicamentos” (grifo dado) (Comitê Codex Alimentarius da FAO) <http://www.fao.org/docrep/005/y2200e/y2200e07.htm>)

Com base no que foi anteriormente exposto, o GT conclui que não são válidas as reiteradas alegações, feitas pela Abifumo e pela indústria do tabaco em geral, de que o status GRAS tem relevância para produtos derivados do tabaco.

b. Toxicidade

Considerando os atuais testes de toxicidade e o tipo de delineamento desses estudos, ainda não é possível determinar se a adição ou não de ingredientes específicos (aditivos do tabaco) em produtos derivados do tabaco aumenta a toxicidade inerente à fumaça do tabaco. Isso ocorre porque o tabaco per se já é muito tóxico, e qualquer acréscimo de toxicidade é difícil de ser detectado usando os delineamentos de estudos experimentais atualmente empregados pela indústria do tabaco, isto é, combinações de testes in vitro e testes com animais.

Em geral, a indústria do tabaco tende a testar misturas de ingredientes (Coggins, Edmiston, et al., 2011; Coggins, Fisher, Smith, & Oldham, 2011; Coggins, Frost-Pineda, Smith, & Oldham, 2011; Coggins, Jerome, Edmiston, & Oldham, 2011; Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco (CORESTA), 2004; Roemer, Tewes, Meisgen, Veltel, & Carmines, 2002), ou ingredientes individualizados (Coggins, Liu, Merski, Werley, & Oldham, 2011; Coggins, Merski, & Oldham, 2011; Coggins, Sena, Langston, & Oldham, 2011; Coggins, Sena, & Oldham, 2011; Coggins, Wagner, Werley, & Oldham, 2011; Gairola, Drawdy, Block, & Daugherty, 2001; Life Sciences Research Office (LSRO), 2007; March et al., 2006; National Research Council, 2007; Rustemeier, Stabbert, Haussmann, Roemer, & Carmines, 2002) por meio de uma abordagem comparativa (cigarro com aditivo versus cigarro sem aditivo), em estudos de toxicidade conduzidos in vitro e in vivo. Os resultados desses estudos mostram que alguns componentes da fumaça estão aumentados de forma significativa nos cigarros teste (com aditivos) versus cigarros controle (sem aditivos), como, por exemplo, o formaldeído, que é classificado como carcinogênico (*Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco* (CORESTA), 2004).

No entanto, resultados similares obtidos em todos os estudos indicam que a abordagem dos testes comparativos não detecta diferenças significativas em relação aos desfechos de toxicidade medidos, mesmo quando os componentes tóxicos da fumaça estão aumentados. Em outras palavras, não há aumento da mutagenicidade, dos danos cromossômicos, ou na toxicidade ao trato respiratório ou a outros órgãos, em cigarros aos quais aditivos (misturas) foram adicionados em comparação a cigarros referência (controle), que diferem dos cigarros-teste apenas pela ausência do aditivo (mistura) (*Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco* (CORESTA), 2004; Roemer et al., 2002; Rustemeier et al., 2002).

Do início a meados dos anos 2000, vários estudos fomentados pela indústria do tabaco sobre o efeito das misturas de aditivos comumente utilizados sobre a química e a toxicidade da fumaça, foram publicados em revistas de toxicologia (Carmines, 2002). No prefácio de um número especial da *Food and Chemical Toxicology* voltado para os efeitos dos ingredientes de tabaco na composição química e na toxicidade da fumaça, Baker (2004) resumiu as conclusões desses estudos da indústria afirmando que "... ingredientes comumente utilizados no tabaco não alteram a toxicidade da fumaça tal como medido nos ensaios especificados/indicados" e, ainda, que "...os ingredientes não têm efeito sobre os níveis da maioria dos constituintes da fumaça que possam ser relevantes para as doenças relacionadas ao tabaco".

Entretanto, as conclusões dos estudos fomentados pela indústria, sugerindo que os aditivos não aumentam a toxicidade da fumaça, foram questionadas por pesquisadores

independentes (por exemplo, Schwenk, Thielmann, Potschke-Langer, & Wiebel, 2010; Wertz, Kyriakou, Paranjape, & Glantz, 2011). Wertz et al. (2011) salientaram que esses estudos, realizados por pesquisadores da indústria do tabaco, mostraram na realidade um aumento da concentração de material particulado total (MPT) e da toxicidade da fumaça gerada por cigarros contendo aditivos, quando estes são comparados aos cigarros controle, sem aditivos. De acordo com Wertz et al. (2011), a conclusão de que não existe evidência de toxicidade atribuível aos aditivos do tabaco foi alcançada somente após os dados serem expressos com ajuste para a concentração de MPT.

Um estudo de Rustemeier et al. (2002), por exemplo, revelou que os níveis de MPT, por cigarro, na corrente primária da fumaça, aumentou em três grupos de misturas de aditivos/ingredientes (333 aditivos comumente utilizados foram divididos em três grupos contendo diferentes misturas de materiais de invólucro (casing) e ingredientes aromatizantes). Os dados de Rustemeier et al. (2002) indicaram, ainda, que os níveis de vários compostos tóxicos, incluindo formaldeído, benzopireno, cádmio, chumbo e outros, também aumentaram na fumaça de cigarros que contêm aditivos.

Em outro estudo realizado pelo mesmo grupo, Vanscheeuwijck et al. (2002) compararam a corrente primária da fumaça de cigarros controle (sem aditivos) com aquela gerada por cigarros contendo uma mistura de aditivos, em um estudo de toxicidade subcrônica por via inalatória em ratos (exposição via nariz apenas, 6 h/dia, 7 dias/semana por 90 dias). Os autores relataram que os achados no trato respiratório dos ratos expostos à fumaça dos cigarros controle não diferiram daqueles obtidos em ratos expostos à fumaça de cigarros contendo aditivos, embora ratos de ambos os grupos tenham sido gravemente afetados, quando comparados aos de um grupo controle não exposto à fumaça de cigarros. Como mencionado por Wertz et al. (2011), nesse estudo os níveis de MPT na fumaça inalada foram mantidos constantes a 150 µg/L em todos os grupos.

Considerando as estratégias para investigação da toxicidade que utilizam a abordagem de testes comparativos, todos os ensaios propostos são testes de toxicidade validados para emprego na avaliação de segurança de substâncias em indústrias químicas e farmacêuticas, para os quais há diretrizes fornecidas pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) (*Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD), 2013). Entretanto, argumenta-se que a contribuição dos aditivos e seus produtos de pirólise para a toxicidade total não poderia ser adequadamente determinada por qualquer bateria de testes de toxicidade atualmente disponível (*Committee on Toxicity, Committee on Mutagenicity, & Committee on Carcinogenicity of Chemical in Food*, 2009). Além disso, alguns questionam se os atuais testes de toxicidade não seriam adequados para avaliar a toxicidade das emissões de produtos derivados do tabaco, tendo em vista os resultados negativos ou fracos da fumaça do tabaco nos ensaios de carcinogenicidade, apesar da relação causal entre fumaça de tabaco e câncer (*Committee on Toxicity et al.*, 2009).

Os resultados desse conjunto de estudos financiados pela indústria indicaram que o emprego de aditivos em tabaco altera a corrente primária de fumaça quanto ao MPT e alguns outros compostos tóxicos. É questionável se os níveis de MPT devem ser ajustados ou não para investigar a influência de aditivos na toxicidade da fumaça inalada, porque os teores de alcatrão são fixos nos cigarros comerciais. De qualquer forma, um estudo de toxicidade subcrônica por inalação é insuficiente para fazer inferências quanto à influência dos aditivos de tabaco nos efeitos carcinogênicos da fumaça no longo prazo.

A avaliação dos dados de estudos de toxicidade fornecidos pela indústria do tabaco (pesquisa bibliográfica e relatórios da Abifumo), e toda a informação obtida na literatura, levaram o GT a concluir que as evidências atualmente disponíveis são insuficientes para

apoiar a conclusão de que os aditivos em tabaco não têm impacto na toxicidade da fumaça inalada.

Nas indústrias química e de alimentos, cada substância a ser utilizada nos produtos deve ser completamente caracterizada quanto à toxicidade em bioensaios de curto e longo prazos, inclusive quanto à carcinogenicidade, mutagenicidade e toxicidade reprodutiva. Uma avaliação de risco completa de cada substância determina se as agências reguladoras aprovam ou não o seu uso nos produtos. Essas regulamentações ainda não foram aplicadas aos produtos derivados do tabaco.

Em 2010, o Centro Alemão de Pesquisa em Câncer (*Deutsches Krebsforschungszentrum* ou DKFZ) propôs uma abordagem em níveis hierarquizados para a análise de toxicidade de aditivos em tabaco, com base no conceito de que não há razão para excluir os produtos derivados do tabaco da avaliação de toxicidade para fins regulatórios (*Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 2010*). Aditivos deliberadamente utilizados com o propósito de fornecer características próprias ao produto devem ser seguros, de acordo com os padrões atuais de toxicidade, nas formas queimada e não queimada, pelo menos na quantidade presente após a queima, utilizando métodos padronizados realistas.

Nesse caso, o princípio da precaução é empregado, quando a abordagem em níveis hierárquicos é utilizada para a avaliação toxicológica dos aditivos. No primeiro nível – “*avaliação toxicológica dos aditivos em sua forma não queimada*”, toda a informação disponível sobre o aditivo na forma não submetida à pirólise é coletada e avaliada. Isso inclui, por exemplo, dados do JECFA e da FEMA. Quando o aditivo não queimado mostra qualquer sinal de toxicidade, o aditivo é reprovado. No segundo nível – “*avaliação toxicológica dos produtos de pirólise*”, informação suficiente disponível sobre os produtos de pirólise dos aditivos (Paschke, Scherer, & Heller, 2002; Rodgman & Perfetti, 2012) pode ser coletada e avaliada e, quando suficiente, resultar em uma possível decisão. Por exemplo, muitos compostos **tóxicos** da fumaça (inclusive carcinogênicos) são gerados a partir dos açúcares, como formaldeído, um carcinogênico classe 1A. Quando os dados de produtos da pirólise não estão disponíveis, no terceiro nível dos testes – “*pirólise dos aditivos e avaliação toxicológica dos produtos*”, novos dados devem ser gerados. Para isso, métodos que usam condições realistas padronizadas devem ser utilizados. O quarto e último nível descrevem o “*teste toxicológico de aditivos ou seus produtos de pirólise*”, de acordo com padrões que também se aplicam às indústrias química e de alimentos (*Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 2010*).

O GT apoia a abordagem em níveis hierárquicos do Centro Alemão de Pesquisa em Câncer para a avaliação da toxicidade de aditivos em tabaco e recomenda que essa seja a base de uma abordagem para testar aditivos em tabaco no Brasil.

c. Potencial de Causar Dependência

Dependência é o que leva ao uso persistente de um produto derivado do tabaco e à dificuldade em parar, tendo conseqüentemente um impacto negativo na saúde pública, em virtude da exposição continuada aos compostos tóxicos do produto. O potencial de um produto causar dependência refere-se à capacidade farmacológica da substância levar ao vício (ou dependência; *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2010*). Esse potencial da substância não depende somente dos seus efeitos sobre o sistema nervoso central, mas também da dose, da velocidade de distribuição ou absorção, do metabolismo e da formulação do produto. Enquanto a nicotina é a principal substância viciante presente no tabaco, o Parecer Técnico 008/2013-GGTAB/Anvisa descreve os aditivos como possíveis contribuintes para o potencial de causar dependência de produtos derivados de tabaco: 1) funcionando eles próprios como reforçadores; 2) aumentando a biodisponibilidade da nicotina (por ex., elevando os níveis de nicotina livre);

3) aumentando a exposição à nicotina (por ex., favorecendo a broncodilatação); 4) reduzindo a eliminação da nicotina (por ex., inibição de CYP2A6); ou 5) potencializando as propriedades reforçadoras da nicotina (e.g., inibição da enzima monoamino-oxidase, MAO).

Por exemplo, açúcares dão origem ao acetaldeído, que possui propriedades viciantes e age sinergicamente com a nicotina em roedores (Bates, Jarvis, & Connolly, 1999; Belluzzi, Wang, & Leslie, 2005; Gray, 2000; Henningfield et al., 2004). Especula-se se o acetaldeído reage com aminas biogênicas formando produtos de condensação que inibem a monoamino oxidase (MAO), uma enzima que degrada aminas biogênicas, como dopamina e noradrenalina (Belluzzi et al., 2005; Jamal et al., 2003; Villegier, Blanc, Glowinski, & Tassin, 2003). Os níveis cerebrais desses neurotransmissores aminérgicos que estão envolvidos no aparecimento da dependência a drogas (Koob, 1992), aumentam como resultado da inibição da MAO.

O GT concorda que estes são mecanismos potenciais pelos quais os aditivos podem aumentar o potencial de um produto derivado do tabaco em causar dependência. Além disso, o GT acredita que esse potencial em causar dependência dos aditivos de tabaco ainda não foi suficientemente investigado pela indústria do tabaco. Vários métodos validados para avaliar o potencial de causar dependência (também conhecido como *potencial de abuso*) de fármacos, drogas com potencial de abuso, e nicotina/tabaco foram descritos (por ex., Balster & Bigelow, 2003; Carter & Griffiths, 2009; Expert Panel, 2003; Food and Drug Administration, 2010). Em uma reunião de cientistas especialistas no tema que discutiu métodos para avaliar o potencial de causar dependência (também conhecidos como *avaliação de potencial de abuso ALA: abuse liability assessment*) de produtos derivados do tabaco, as seguintes conclusões foram alcançadas (Henningfield, Hatsukami, Zeller, & Peters, 2011):

- *A avaliação laboratorial do potencial de abuso (ALA) utilizando protocolos de testes com seres humanos e não clínicos mostrou ter boa capacidade preditiva para o abuso de fármacos no mundo real, agindo no sistema nervoso central, como evidenciado pela aplicação desses métodos como norteadores do controle regulatório de vários opióides, sedativos e estimulantes, de acordo com seus potenciais para abuso e dependência (cf. Expert Panel, 2003; Food and Drug Administration, 2010; Johanson et al., 2009).*
- *O potencial de abuso de um produto é mais precisamente determinado quando são usados múltiplos testes para sua avaliação. Os testes podem incluir análise de constituintes e fatores referentes ao delineamento do produto associados com o potencial para dependência, estudos com animais, ensaios laboratoriais e clínicos em humanos, e vigilância (Carter et al., 2009).*
- *Os produtos derivados do tabaco são formulações complexas que tornam a determinação da ALA uma iniciativa multifacetada, que pode envolver a avaliação de vários constituintes farmacologicamente ativos [e emissões] (por ex., nicotina, acetaldeído, anabasina e nornicotina) em alguns produtos, bem como em conteúdos que podem influenciar a eficiência e a velocidade da disponibilização da nicotina (por ex., agentes tamponantes) e características do delineamento do produto que influenciam a liberação da nicotina e a formação de nicotina não protonada (por exemplo, o tamanho de corte do tabaco e os filtros ventilados)(Carter et al., 2009).*
- *Considera-se que a nicotina presente no tabaco é o principal agente causador da dependência e pode existir em diferentes formas, que podem*

variar quanto à atividade farmacológica. Especificamente, a nicotina não protonada (também chamada de “nicotina livre”), ao contrário da forma protonada, tem maior probabilidade de migrar para a fase gasosa e é altamente lipofílica; ela também se move prontamente através das membranas mucosas e alcança os receptores de nicotina mais rapidamente do que a nicotina protonada (Hoffman & Hoffman, 2010; Wayne, Connolly, & Henningfield, 2006). Os níveis de nicotina não protonada podem ser alterados pelo pH e por características do design do produto, como a ventilação do filtro (Ashley, Pankow, Tavakoli, & Watson, 2009; Watson, Trommel, & Ashley, 2004).

- *Sugeriu-se que constituintes não nicotínicos, incluindo, entre outros, o acetaldeído, os inibidores da MAO (Benowitz, Hukkanen, & Jacob III, 2006; Hoffman & Hoffman, 2010) e o mentol poderiam também contribuir para o potencial de abuso [AL, abuse liability] por meio de diversas ações, como a estimulação dos neurônios trigeminais, adicionalmente ou ao invés dos efeitos no sistema nervoso central (Megerdichian, Rees, Wayne, & Connolly, 2007; Wayne & Carpenter, 2010; Wayne, Connolly, & Henningfield, 2004).*
- *O potencial de abuso pode também ser influenciado por ingredientes e características de design do produto que facilitariam a inalação e a absorção da nicotina nos pulmões, reduzindo a aspereza da fumaça, tais como, a ventilação no filtro e constituintes que “suavizam” a fumaça e “acalmam” a garganta, como o mentol (Ashley et al., 2009; Okuyemi, Lawrence, Hammons, & Alexander, 2010; Wayne & Carpenter, 2010).*

Por outro lado, o SCENIHR tem documentado preocupações com a validade dos testes atuais, devido às limitações dos testes em humanos e a ausência de valor preditivo dos estudos com animais:

- *Uma grande diversidade de métodos é utilizada em humanos, mas há uma falta de consistência entre eles. Estudos com seres humanos têm limitações quanto ao delineamento (por exemplo, o uso de sinais condicionados e a necessidade de trabalhar com fumantes). Além disso, questões éticas podem surgir quando substâncias são testadas em humanos. Atualmente não há modelos em animais para a avaliação do potencial de causar dependência de produtos derivados do tabaco prontos para consumo; entretanto, a nicotina pura tem sido amplamente estudada. Os modelos experimentais com animais são baseados principalmente na autoadministração em roedores, em geral ratos. A avaliação do potencial de causar dependência baseia-se nas propriedades reforçadoras da droga. No entanto, não há consenso sobre o valor preditivo destas quando se trata de prever o potencial dos produtos derivados do tabaco causarem dependência em humanos.*

O GT acredita que os métodos existentes para avaliar o potencial de causar dependência levam a uma conclusão mais otimista do que aquela do SCENIHR. Como observado anteriormente, estudos com seres humanos demonstraram seu valor preditivo em relação ao potencial de abuso de uma substância (Carter & Griffiths, 2009; Carter et al., 2009; Expert Panel, 2003; Henningfield et al., 2011), mesmo quando são conduzidos em uma população que utiliza a substância, como descrito nas diretrizes da U.S. FDA para a avaliação do potencial de abuso de drogas (2010). Esses métodos para investigar o potencial de abuso (ALA) têm sido empregados ao longo de décadas, tanto pela US FDA quanto por outras agências reguladoras de medicamentos internacionais, para avaliar o risco de uma grande variedade de fármacos causarem dependência. Por exemplo, estudos

utilizando métodos ALA forneceram dados para o *U.S. Surgeon General* nos anos 80 e, depois, pela FDA em suas constatações, de que nicotina em cigarros preenchia os critérios para ser considerada uma droga causadora de dependência. Os vários métodos ALA que podem ser usados para avaliar o potencial dos produtos derivados de tabaco causar dependência em humanos são descritos em diversos artigos (por ex., Carter et al., 2009; Hatsukami et al., 2009). Estudos estão em andamento para determinar a validade desses modelos para testar produtos derivados do tabaco.

Com relação a testar os produtos de tabaco prontos para consumo utilizando modelos com animais, estudos mais recentes investigaram os extratos aquosos de produtos que não emitem fumaça (Harris, Stepanov, Pentel, & Lesage, 2012) e na fumaça de cigarros (Brennan, Putt, Roper, Waterhouse, & Truman, 2013; Costello et al., 2014; Harris, Mattson, Lesage, Keyler, & Pentel, 2010), por meio de procedimentos de auto-estimulação ou auto-administração intracraniana. É obvio que a rota de administração nesse caso não é similar à que ocorre em humanos, mas ainda assim esses resultados podem ser usados para fundamentar avaliações do potencial de abuso em humanos. Isso é, os estudos com animais não seriam os únicos a serem usados para subsidiar avaliações do potencial de um produto derivado do tabaco causar dependência. Como descrito no artigo de Carter et al. (2009), deve-se utilizar uma combinação de estudos que aplicam diferentes métodos ALA para avaliar o potencial de abuso de um produto de tabaco (ou seus constituintes).

Por essas razões, o GT conclui que atualmente existem métodos que poderiam ser razoavelmente utilizados para avaliar o potencial de aditivos em produtos derivados do tabaco em causar dependência. É a convergência de estudos que empregam diferentes métodos ALA que levaria a uma conclusão baseada em evidências sobre o potencial de o aditivo causar dependência.

Até hoje, nenhum aditivo e seus produtos de combustão, individualmente ou em misturas, foi submetido a um abrangente conjunto de testes sobre o potencial de causar dependência, empregando os vários métodos anteriormente relatados. Portanto, no momento atual, **não há evidência convincente, que tenha sido apresentada ao GT, que sugira que os aditivos não são viciantes ou que não contribuem para o potencial de os produtos derivados do tabaco causar dependência.**

d. Atratividade

A atratividade de um produto se refere a quaisquer fatores que podem melhorar seu apelo ou palatabilidade aos consumidores, estimulando, conseqüentemente, o seu uso (Diretrizes Parciais para Implementação dos Artigos 9 e 10 da Convenção-Quadro para Controle do Tabaco e Comitê Científico sobre Novos Riscos Identificados e Emergentes (SCENIHR), 2010). O SCENIHR (2010) relata que os fatores que podem influenciar a atratividade são tanto extrínsecos (por ex., marketing, embalagem, preço) quanto intrínsecos ao produto (por ex., sabor, aroma, atributos sensoriais e efeitos farmacológicos). Os aditivos podem aumentar a atratividade ao melhorarem o odor, o sabor e o aroma, reduzirem a aspereza e a irritabilidade, e melhorarem a suavidade ou os atributos sensoriais da fumaça do tabaco. Assim, os aditivos podem melhorar a palatabilidade do produto e também ajudar a promover a falsa impressão de que tais produtos são menos danosos. Como conseqüência, os aditivos podem exercer um importante papel na iniciação e na manutenção do uso de produtos derivados do tabaco.

A importância dos aditivos como substâncias que afetam a atratividade de um produto derivado do tabaco, em particular para o fumante inicial, é descrita no artigo de Talhout et al. (em elaboração, 2014):

“É bem conhecido que, além dos efeitos viciantes da nicotina, as características sensoriais de um produto, como sabor, aroma e sensações no trato respiratório (sensação tátil produzida na boca, impacto) exercem um papel essencial na satisfação durante o ato de fumar, na aceitação do produto e no desejo de fumar (Levin et al., 1993; Rose, 2006)... Quanto ao sabor e aroma, fumantes de cigarro identificam o aroma como um fator importante no prazer relacionado ao ato de fumar e na escolha da marca do cigarro (DiFranza, Eddy, Brown, Ryan, & Bogojavlensky, 1994; Leatherdale, Ahmed, Barisic, Murnaghan, & Manske, 2009; Levin, Behm, & Rose, 1990). Dados de um levantamento realizado na Holanda indicam também que o sabor e o odor são importantes para determinar a preferência pela marca entre fumantes adolescentes (Talhout, Sleijffers, Van Amsterdam, & Opperhuizen, 2009). Por exemplo, a sensação adocicada da fumaça do cigarro está muito relacionada à satisfação e ao prazer (Jaffe & Glaros, 1986). Além de sabor agradável e aroma, outros aspectos sensoriais importantes incluem satisfação e baixa irritação na boca, garganta e peito, em particular para fumantes novatos (Jaffe & Glaros, 1986; Kochhar & Warburton, 1990). Suavidade, uma combinação de melhor sabor residual, menos amargor, melhor sensação tátil na boca e irritação reduzida, são relatadas como sendo apreciadas, especialmente por fumantes mais jovens e iniciantes, com seus gostos em desenvolvimento e a baixa tolerância para a irritação da fumaça do tabaco (Carpenter, Wayne, & Connolly, 2007; Ling & Glantz, 2002).” (Talhout et al., working paper 2014)”.

One example of additives that have effects on sensory product characteristics is sugars. Sugars generate acids that neutralize the harsh taste and throat impact of tobacco smoke. These acids decrease smoke pH, which in turn decreases the free-base nicotine level in mainstream smoke. As a result, the impact, “nicotine strength”, harshness and irritation of the smoke will decrease as well (Creighton & Hirji, 1988; Elson, Betts, & Passey, 1972; Leffingwell, 1999; Rodgman, 2002; Shelar, Bernasek, & Furin, 1992). Throat impact and harshness decrease as the sugar level increases, until a plateau value of around 10% (Shelar et al., 1992). Consumer acceptance of tobacco smoke is proportional to the sugar level in tobacco (Rodgman, 2002; Shelar et al., 1992).

Os açúcares são um exemplo de aditivos que têm efeitos sobre as características sensoriais do produto. Os açúcares geram ácidos que neutralizam o sabor áspero e o impacto da fumaça do tabaco na garganta. Esses ácidos diminuem o pH da fumaça, que, por sua vez, reduz o nível de nicotina livre na corrente primária. Como resultado, o impacto, a “força da nicotina” e a aspereza e a irritabilidade da fumaça também serão reduzidos (Creighton & Hirji, 1988; Elson, Betts, & Passey, 1972; Leffingwell, 1999; Rodgman, 2002; Shelar, Bernasek, & Furin, 1992). O impacto na garganta e a aspereza diminuem com o aumento do teor de açúcar, até um valor limite de cerca de 10% (Shelar et al., 1992). A aceitação da fumaça do tabaco pelo consumidor é proporcional ao teor de açúcar no tabaco (Rodgman, 2002; Shelar et al., 1992).

Além disso, a combustão/pirólise de açúcares gera aroma de caramelo na fumaça do tabaco, o qual lhe confere sabor adocicado, que mascara o sabor amargo aversivo da fumaça do cigarro. Em consequência, as pessoas (em particular os adolescentes) podem considerar o produto mais palatável e isso pode tornar o ato de fumar mais fácil e facilitar a evolução para o uso regular do produto.

A partir dos documentos da indústria do tabaco, fica também claro que o objetivo primário de alguns aditivos é aumentar a atratividade dos produtos, a fim de aumentar a demanda

por parte dos consumidores. Portanto, a proibição dos aditivos tem o potencial de reduzir a demanda pelo produto derivado do tabaco, e desta forma promover a saúde pública. As Diretrizes Parciais da OMS para a Implementação dos Artigos 9 e 10 da CQCT estabelecem o seguinte princípio básico:

“Os produtos derivados do tabaco são comumente feitos para serem atrativos, a fim de encorajar o seu uso. Da perspectiva da saúde pública, não há justificativa para permitir o uso de ingredientes, como agentes aromatizantes, os quais contribuem para tornar os produtos derivados do tabaco atrativos.”

As Diretrizes Parciais estabelecem, ainda:

“As características de aspereza e irritação da fumaça do tabaco constituem uma importante barreira à experimentação e ao uso inicial. Os documentos da indústria do tabaco mostraram que um esforço significativo tem sido feito para mitigar essas características indesejáveis.”

Em virtude do importante papel da atratividade na aceitação e no uso continuado do produto, as Diretrizes Parciais para a Implementação dos Artigos 9 e 10 da CQCT incluem as recomendações de que as Partes devem:

- 1) regular, por meio da proibição ou restrição, ingredientes que possam ser utilizados para aumentar a palatabilidade do produto (como aqueles ingredientes que mitigam a aspereza e a irritação da fumaça do tabaco);
- 2) proibir ou restringir ingredientes que têm propriedades corantes em produtos derivados do tabaco (exceto o uso de agentes corantes para marcações relativas a taxas ou para advertências sanitárias);
- 3) proibir em produtos derivados do tabaco ingredientes que possam criar a impressão de que estes trazem algum benefício à saúde; e
- 4) proibir ingredientes associados com energia e vitalidade.

O GT acredita que a investigação do impacto dos aditivos na atratividade de um produto derivado do tabaco não pode se basear apenas em comparações entre países, porque existem numerosas diferenças entre países, inclusive quanto aos tipos de tabaco utilizados, a configuração dos aditivos que são empregados nos produtos derivados do tabaco, e ao desenvolvimento histórico do mercado de tabaco. Com base nas deliberações de uma reunião científica de especialistas, descrita na seção sobre Potencial de Causar Dependência, Henningfield et al. (2011) concluíram que existem métodos para testar atratividade dos produtos que não se apoiam nas comparações entre os países:

“O apelo do produto pode ser avaliado cientificamente de acordo com protocolos padronizados de testes realizados no laboratório e fora do laboratório por meio de análises sensoriais e análises subjetivas sobre as percepções de risco pelos consumidores, as respostas aos produtos e a aceitabilidade dos produtos, sendo tais métodos rotineiramente utilizados no desenvolvimento de produtos como novos alimentos, bebidas, detergentes e outros, bem como para novos produtos derivados do tabaco (Rees et al., 2009; Slovic, 2001).”

O GT conclui que os documentos ora revisados não fornecem dados suficientes, com base em métodos adequados e metodologicamente rigorosos/confiáveis de investigação, para demonstrar que os aditivos não aumentam a atratividade dos produtos derivados do tabaco.

De fato, alguns dos estudos mais bem delineados aparecem em documentos da indústria do tabaco. Além disso, esses estudos da indústria envolvem humanos e, então, são imunes às críticas de que estudos em animais não são relevantes para a experiência humana. Esses estudos da indústria sobre o impacto de vários aditivos, individualmente ou em combinação, demonstram que os aditivos podem realmente aumentar a atratividade por melhorarem o sabor, conferirem aromas, reduzirem a aspereza, aumentarem a suavidade e aumentarem outras características desejáveis. O GT expressa particular preocupação quanto à influência dos aditivos na aceitação do uso de tabaco e na progressão para o uso regular por jovens e outros grupos especiais. A preocupação do GT também se estende ao impacto dos aromatizantes na redução da probabilidade de parar de fumar, efeito que tem sido observado pela US FDA (Food and Drug Administration, 2013; Tobacco Products Scientific Advisory Committee, 2011).

Quanto à distinção que é feita entre aromas/sabores “característicos” e “não característicos”, o GT acredita que essa distinção é enganosa para a saúde pública. Por exemplo, embora algumas marcas tenham mentol como seu “sabor característico”, mentol ou constituintes que em conjunto produzem efeitos mentolados, são adicionados a muitas outras marcas devido ao seu impacto na redução da aspereza e irritação causadas pela fumaça, independente do fumante poder perceber ou não esses aromas.

Entretanto, há um aspecto dos “sabores característicos” que gera preocupação adicional ao GT: produtos com um “sabor característico” fornecem à indústria uma oportunidade de aumentar a atratividade deles utilizando métodos que vão além dos atributos sensoriais e perceptíveis do produto, por exemplo, estratégias de marketing como embalagens, mensagens e imagens que são associadas com o sabor (Henningfield et al., 2011), especialmente aquelas que são direcionadas a subgrupos da população como adolescentes, minorias e mulheres (Tobacco Products Scientific Advisory Committee, 2011). É importante notar ainda que é possível criar a percepção de um sabor (por ex., mentolado) por meio de uma combinação de diferentes aditivos ou constituintes. **O GT considera que essa possibilidade justifica a proibição de todos os aditivos, e não somente dos “sabores característicos”.**

C.Comentários sobre o Pleito da Abifumo: “Comentários sobre Ingredientes para Tabaco (ou Aditivos) Utilizados no Brasil”, 07 de Julho de 2014

Os argumentos e a maioria dos documentos apresentados no material submetido em 07 de julho de 2014 já haviam sido fornecidos pela Presidência da Anvisa e analisados pelo GT. Os documentos não trazem novos argumentos que contribuam para a discussão. A maioria dos assuntos que foram tratados nessa documentação já havia sido discutida nas seções anteriores. Porém, desejamos fazer considerações adicionais em resposta ao pleito da Abifumo:

1. Uma alegação constante nos documentos apresentados pela Abifumo é a de que cabe à Anvisa o ônus de provar que o uso dos aditivos causa danos à saúde e que estes aumentam a atratividade. Entretanto, é prática comum que o fabricante de um produto destinado ao consumo seja o responsável por demonstrar a sua segurança. Assim, cabe às indústrias de tabaco o ônus da prova, ou seja, cabe a elas demonstrar, por meio de evidências científicas abrangentes, que o uso dos aditivos é seguro (não danoso à saúde) e que estes NÃO aumentam o potencial de causar dependência ou a atratividade do produto.

Essa posição sobre a quem cabe o ônus da prova está claramente estabelecida pela Anvisa em seus Pareceres Técnicos, e é a posição do GT, pois como já descrito, está consistente com a prática comum referente à segurança do consumidor.

2. Outra alegação contida nos documentos submetidos é a de que o teste decisivo para verificar se o aditivo não causa prejuízos à saúde, de acordo com a Abifumo, é saber se o aditivo torna o produto derivado do tabaco **mais danoso/prejudicial à saúde do que ele já é, sem aditivos**. Entretanto, a investigação relevante para saber se um aditivo é (potencialmente) danoso/prejudicial à saúde NÃO é aquela que procura verificar se o aditivo torna um produto de tabaco mais prejudicial. A abordagem apropriada, na opinião do GT, é aquela apontada no Relatório sobre Aditivos em Tabaco do Centro Alemão para Pesquisa em Câncer: o aditivo deve ser testado individualmente. Isso está alinhado com as práticas usuais da indústria química e de alimentos: substâncias a serem utilizadas nos produtos devem ser individual e totalmente caracterizadas em ensaios biológicos de curto e longo prazos. A avaliação da toxicidade também deve ser realizada de acordo com a forma pela qual os consumidores de produtos de tabaco são expostos: especificamente no caso dos cigarros, o aditivo e os produtos gerados pela pirólise deste devem ser testados em condições apropriadas de exposição por via inalatória, porque esta é a condição em que os fumantes são normalmente expostos ao aditivo. Se dentre os produtos de combustão do aditivo há compostos tóxicos, então a conclusão alcançada é de que o uso do aditivo é potencialmente prejudicial à saúde. Embora o GT concorde que as misturas de aditivos também deveriam ser testadas por causa da possibilidade de efeitos sinérgicos, a razão pela qual o GT concorda que a avaliação individualizada de aditivo deva ser considerada o método primário de investigação é porque o emprego de aditivo(s) aumentar a toxicidade de um produto derivado do tabaco já extremante tóxico é certamente muito difícil.

3. A referência à classificação GRAS não é suficiente para demonstrar a segurança de um aditivo em tabaco. GRAS é utilizada como referência para a segurança de aditivos alimentares, testados sob as condições de uso em alimentos; uma vez mais deve ser ressaltado que essa classificação não cabe a aditivos que são queimados ou utilizados no contexto de outras vias de exposição, ou na presença de substâncias tóxicas. No caso dos cigarros, o teste padrão deveria investigar o impacto do produto quando queimado e inalado. Esse é o princípio que tem sido explicitado por órgãos especializados como a FEMA, a US FDA e o Comitê Conjunto da FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares. Portanto, se um aditivo é classificado como GRAS quando utilizado em alimentos, essa designação não pode ser usada para alegar que o aditivo teria o mesmo status quando utilizado em produtos derivados do tabaco.

4. A avaliação do impacto de um aditivo em tabaco sobre a saúde pública não pode se ater apenas à toxicidade, mas deve também, de acordo com as Diretrizes dos Artigos 9 e 10 da CQCT, levar em conta o potencial de causar dependência e o efeito na atratividade, tal como anteriormente descrito. O GT acredita que, por causa disso, justifica-se que a Anvisa solicite à indústria do tabaco que demonstre não apenas que o aditivo não cause danos diretos à saúde, mas também que este não contribua para o potencial do produto causar dependência, e não aumente a sua atratividade aos consumidores (inclusive subgrupos específicos da população ou consumidores potenciais, especialmente os jovens); e que qualquer aditivo deve atender aos três critérios de avaliação, seja isoladamente ou em associação com outros aditivos e constituintes do produto derivado do tabaco.

5. A Abifumo afirma que a “nicotina não é adicionada durante o processo de fabricação, e que o processo de fabricação não aumenta a quantidade de nicotina encontrada naturalmente no tabaco utilizado nos produtos fumígenos”. Entretanto, nicotina não é o único componente responsável pela dependência ao tabaco. É bem conhecido que o potencial de um produto derivado do tabaco causar dependência pode ser aumentado com

o uso de aditivos que agem como reforçadores, que melhoram a biodisponibilidade da nicotina ou que aumentam a exposição à nicotina. É responsabilidade das indústrias de tabaco demonstrar que esses aditivos não exercem tais funções.

6. A evidência de que os aditivos não aumentam o dano ou a aceitação de um produto não pode se basear somente nos dados de comparações entre países. Há outras diferenças entre os países que podem influenciar as preferências por produtos derivados do tabaco, além da presença ou ausência de aditivos nesses produtos, como, por exemplo, o tipo de tabaco utilizado (existem também grandes diferenças no sabor do tabaco natural a ponto de que não é necessário usar aditivos em alguns tipos de tabaco) e práticas culturais. Alguns outros métodos de maior validade para avaliar a toxicidade, o potencial de causar dependência e a atratividade dos produtos foram anteriormente descritos.

7. Os documentos da Abifumo indicam que não foram desenvolvidos critérios científicos para medir a “atratividade” dos produtos derivados do tabaco. No entanto, os próprios documentos da indústria do tabaco são muito claros quando documentam a importância que a indústria atribui à identificação dos aditivos que poderiam aumentar a atratividade dos cigarros. Alguns desses aditivos têm sido estudados quanto ao seu impacto na redução da aspereza; outros têm sido identificados porque conferem sabor aos cigarros, o que os torna mais atrativos. As medidas de atratividade utilizadas nesses estudos da indústria são razoáveis: pedir aos fumantes que relatem por experiência própria se gostam do sabor, se o cigarro é irritante ou suave (com graduações intermediárias), e se eles gostariam de fumar aquele tipo de cigarro novamente.

8. Os documentos da Abifumo afirmam que: “A maioria das substâncias listadas na RDC 14 tem sido encontrada (naturalmente) no tabaco. É muito difícil e frequentemente impossível, verificar, por meio de análises técnicas, se a presença da substância no produto derivado do tabaco pronto para consumo se deve à sua ocorrência natural ou à adição. Portanto, na prática, seria extremamente difícil para a Anvisa, fabricantes de tabaco, varejistas ou quaisquer outras partes interessadas, detectar a presença ou confirmar a ausência de uma ampla gama de substâncias proibidas como aditivos para cigarros, em qualquer amostra de tabaco ou cigarros”.

Com relação a que tipos de políticas e regulamentos beneficiariam a saúde pública, o GT não identifica diferença para a saúde pública se uma substância é adicionada ao produto derivado do tabaco ou se está naturalmente presente no tabaco. Se esta é tóxica ou viciante, ou confere maior atratividade ao produto, do ponto de vista da saúde pública, tal substância deveria ser proibida.

D. Conclusões

A partir da revisão do material pertinente à RDC 14/2012, o GT chega às seguintes conclusões:

1. O GT conclui e reafirma conclusões prévias de outrem, que a segurança dos aditivos para uso em produtos derivados do tabaco não pode ser inferida a partir da avaliação de segurança do uso em alimentos para consumo humano. É a forma pela qual a substância é utilizada, mais do que a substância por si só, que torna possível avaliar se a mesma é elegível para ser classificada como GRAS. Aditivos aromatizantes utilizados em produtos de tabaco não podem ser considerados GRAS porque são usados de forma diferente (por ex., muitos aditivos em cigarros são sujeitos à combustão e a exposição a eles ocorre mais por inalação do que por ingestão).

2. O GT conclui que o procedimento apropriado para avaliar a toxicidade de um aditivo em tabaco é o método descrito pelo Centro Alemão de Pesquisa em Câncer: testar o aditivo individualmente, fora do produto, nas condições em que a exposição ocorre quando é usado. Assim, por exemplo, cada aditivo utilizado nos cigarros deve ser submetido ao teste de pirólise, e **testes relevantes para avaliar a exposição por inalação devem ser realizados com o aditivo e com os produtos resultantes de sua pirólise**. Os estudos conduzidos pela indústria do tabaco falham em fundamentar as suas conclusões sobre a ausência de toxicidade de aditivos em tabaco.
3. Métodos para avaliar o potencial de substâncias em causar dependência não têm sido adequadamente e sistematicamente utilizados pela indústria do tabaco para testar o potencial de causar dependência em aditivos. Além disso, de acordo com grupos como o SCENIHR, tais métodos podem ainda exigir testes e validação posteriores. Portanto, o GT não identifica qualquer evidência que demonstre que os aditivos não contribuem para o potencial dos produtos derivados do tabaco em causar dependência.
4. O GT conclui, a partir da revisão dos estudos e material submetido, que a atratividade ou apelo deveria ser no mínimo tão importante quanto a toxicidade ou o potencial de causar dependência como um critério para avaliar o impacto dos aditivos na saúde.
5. Os documentos da indústria do tabaco constituem uma rica compilação de estudos que demonstram o poderoso impacto dos aditivos em aumentar a atratividade e o apelo de produtos derivados do tabaco. Muitos desses estudos envolvem delineamentos experimentais para avaliar o impacto de um grande número de aditivos, tanto individualmente como em associação com outros, e têm a vantagem de serem altamente relevantes e válidos, porque são realizados com a participação de humanos. Tais estudos mostram que os aditivos são utilizados para melhorar o sabor, reduzir a aspereza ou a irritação e para melhorar a experiência sensorial dos produtos de tabaco e, conseqüentemente, aumentar seu apelo. O GT conclui que há ampla evidência para apoiar a proibição dos aditivos em tabaco, devido aos efeitos demonstrados sobre o aumento da atratividade dos produtos derivados do tabaco.
6. O GT conclui que a documentação submetida pela Abifumo em julho de 2014 repete argumentos anteriores, os quais, em sua maioria, já foram efetivamente discutidos pela Anvisa. O GT conclui adicionalmente que nos documentos encaminhados pela Abifumo não foi apresentada evidência suficiente para determinar o impacto dos 121 aditivos na saúde pública tendo em vista os três aspectos que devem ser avaliados para este fim: toxicidade, potencial de causar dependência e atratividade.
7. O GT conclui que a RDC 14/2012, quando implementada na sua integralidade, tem o potencial de causar significativa redução do uso de tabaco e, conseqüentemente, diminuir de forma importante as mortes e doenças tabaco-relacionadas.
8. O GT recomenda que a RDC 14/2012 seja reeditada para que a adição de açúcares não seja mais excluída da proibição. Há evidência científica suficiente a respeito do impacto dos açúcares no aumento da atratividade dos produtos derivados do tabaco, o que é relatado pela própria Abifumo (por ex., melhorando o sabor) e é consistente com muitos documentos da indústria do tabaco (por ex., como descrito em Roemer et al., 2012; Sokol, Kennedy, & Connolly, 2014). Os açúcares, quando queimados, produzem acetaldeídos (Talhout, Opperhuizen, & van Amsterdam, 2006), alguns dos quais (por ex., formaldeído) foram identificados pelo IARC como substâncias carcinogênicas classe 1A. Portanto, os açúcares deveriam ser proibidos com base no teste de toxicidade de um único componente. Do ponto de vista da saúde pública, não há razão suficiente para excluir açúcares da proibição dos aditivos.

9. O GT recomenda que uma estrutura adequada para o efetivo monitoramento e implementação seja adotada para assegurar o cumprimento do que está disposto na RDC 14/2012.
10. O GT recomenda que um programa abrangente de avaliação seja estabelecido para conhecer e avaliar o impacto da RDC 14/2012 sobre o uso, sobre as percepções de produtos derivados do tabaco, e sobre outros critérios decisivos de avaliação. Tal programa seria de grande valor para fornecer um avaliação do impacto das medidas à Anvisa, bem como para outros países que poderiam ter interesse em seguir a ação regulatória do Brasil sobre aditivos.

Referências

- Ashley, D. L., Pankow, J. F., Tavakoli, A. D., & Watson, C. H. (2009). Approaches, challenges, and experience in assessing free nicotine. *Handb Exp Pharmacol*(192), 437-456. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5_15
- Baker, R. R. (2004). Special edition: the effects of tobacco ingredients on smoke chemistry and toxicity. *Food Chemi Toxicol*, 42S, S1.
- Balster, R. L., & Bigelow, G. E. (2003). Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug Alcohol Depend*, 70(3 Suppl), S13-40. doi: S0376871603000978 [pii]
- Bates, C., Jarvis, M., & Connolly, G. (1999). Tobacco additives: cigarette engineering and nicotine addiction. Retrieved from <http://www.ash.org.uk/html/regulation/html/additives.html>
- Belluzzi, J. D., Wang, R., & Leslie, F. M. (2005). Acetaldehyde enhances acquisition of nicotine self-administration in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology*, 30(4), 705-712. doi: 10.1038/sj.npp.1300586
- Benowitz, N. L., Hukkanen, J., & Jacob III, P. (2006). Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. In J. E. Henningfield, E. D. London & S. Pogun (Eds.), *Nicotine Psychopharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 192, pp. 29-60). Berlin: Springer-Verlag.
- Brennan, K. A., Putt, F., Roper, V., Waterhouse, U., & Truman, P. (2013). Nicotine and tobacco particulate self-administration: Effects on mecamylamine, SCH23390 and ketanserin pretreatment. *Current Psychopharmacology*, 2(3), 229-240.
- Carmines, E. L. (2002). Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 1: cigarette design, testing approach, and review of results. *Food Chem Toxicol*, 40(1), 77-91.
- Carpenter, C. M., Wayne, G. F., & Connolly, G. N. (2007). The role of sensory perception in the development and targeting of tobacco products. *Addiction*, 102(1), 136-147. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01649.x
- Carter, L. P., & Griffiths, R. R. (2009). Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development. *Drug Alcohol Depend*, 105 Suppl 1, S14-25. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.04.003

- Carter, L. P., Stitzer, M. L., Henningfield, J. E., O'Connor, R. J., Cummings, K. M., & Hatsukami, D. K. (2009). Abuse liability assessment of tobacco products including potential reduced exposure products. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(12), 3241-3262. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0948
- Coggins, C. R., Edmiston, J. S., Jerome, A. M., Langston, T. B., Sena, E. J., Smith, D. C., & Oldham, M. J. (2011). A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: essential oils and resins. *Inhal Toxicol*, 23 Suppl 1, 41-69. doi: 10.3109/08958378.2010.543188
- Coggins, C. R., Fisher, M. T., Smith, D. C., & Oldham, M. J. (2011). A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: cocoa-derived ingredients. *Inhal Toxicol*, 23 Suppl 1, 70-83. doi: 10.3109/08958378.2010.542580
- Coggins, C. R., Frost-Pineda, K., Smith, D. C., & Oldham, M. J. (2011). A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: aromatic and aliphatic alcohol compounds. *Inhal Toxicol*, 23 Suppl 1, 141-156. doi: 10.3109/08958378.2010.551552
- Coggins, C. R., Jerome, A. M., Edmiston, J. S., & Oldham, M. J. (2011). A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: aliphatic carbonyl compounds. *Inhal Toxicol*, 23 Suppl 1, 102-118. doi: 10.3109/08958378.2010.545842
- Coggins, C. R., Liu, J., Merski, J. A., Werley, M. S., & Oldham, M. J. (2011). A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: aliphatic and aromatic carboxylic acids. *Inhal Toxicol*, 23 Suppl 1, 119-140. doi: 10.3109/08958378.2010.549528
- Coggins, C. R., Merski, J. A., & Oldham, M. J. (2011). A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: heterocyclic nitrogen compounds. *Inhal Toxicol*, 23 Suppl 1, 84-89. doi: 10.3109/08958378.2010.545841
- Coggins, C. R., Sena, E. J., Langston, T. B., & Oldham, M. J. (2011). A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: aromatic carbonyl compounds. *Inhal Toxicol*, 23 Suppl 1, 90-101. doi: 10.3109/08958378.2010.542581
- Coggins, C. R., Sena, E. J., & Oldham, M. J. (2011). A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: inorganic compounds. *Inhal Toxicol*, 23 Suppl 1, 157-171. doi: 10.3109/08958378.2010.547229
- Coggins, C. R., Wagner, K. A., Werley, M. S., & Oldham, M. J. (2011). A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: carbohydrates and natural products. *Inhal Toxicol*, 23 Suppl 1, 13-40. doi: 10.3109/08958378.2011.545085
- Committee on Toxicity, Committee on Mutagenicity, & Committee on Carcinogenicity of Chemical in Food, C. P. a. t.?? E. (2009). *Carcinogenicity testing of tobacco reports annual report*.
- Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco (CORESTA). (2004). *The rationale and strategy for conducting in vitro toxicology testing of tobacco smoke*.
- Costello, M. R., Reynaga, D. D., Mojica, C. Y., Zaveri, N. T., Belluzzi, J. D., & Leslie, F. M. (2014). Comparison of the reinforcing properties of nicotine and cigarette smoke extract in rats. *Neuropsychopharmacology*, 39(8), 1843-1851. doi: 10.1038/npp.2014.31
- Creighton, D. E., & Hirji, T. (1988). The significance of pH in tobacco and tobacco smoke. Retrieved from http://tobaccodocuments.org/product_design/3223.html

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). (2010). *Strategy for toxicity evaluation of tobacco additives and their regulation*. Heidelberg, Germany.
- DiFranza, J. R., Eddy, J. J., Brown, L. F., Ryan, J. L., & Bogojavlensky, A. (1994). Tobacco acquisition and cigarette brand selection among youth. *Tob Control*, 3(4), 334-338.
- Elson, L. A., Betts, T. E., & Passey, R. D. (1972). The sugar content and the pH of the smoke of cigarette, cigar and pipe tobaccos in relation to lung cancer. *Int J Cancer*, 9(3), 666-675.
- Expert Panel. (2003). Abuse liability assessment of CNS drugs: conclusions, recommendations, and research priorities. *Drug Alcohol Depend*, 70(3 Suppl), S107-114. doi: S0376871603001030 [pii]
- Food and Drug Administration. (2010). Draft guidance for industry: assessment of abuse of potential of drugs. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM198650.pdf>
- Food and Drug Administration. (2013). Preliminary scientific evaluation of the possible public health effects of menthol versus nonmenthol cigarettes. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PeerReviewofScientificInformationandAssessments/UCM361598.pdf>
- Fowles, J., & Bates, M. (2000). The chemical constituents in cigarettes and cigarette smoke: Priorities for harm reduction. Retrieved from <http://www.ndp.govt.nz/tobacco/tobaccochem.pdf>
- Fox, J. W. (1993). Tobacco ingredient pyrolysis and transfer contributions to cigarette mainstream smoke. Retrieved from <http://tobaccodocuments.org/pm/2023011102-1137.html>
- Gairola, C. G., Drawdy, M. L., Block, A. E., & Daugherty, A. (2001). Sidestream cigarette smoke accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E^{-/-} mice. *Atherosclerosis*, 156(1), 49-55.
- Gray, N. (2000). Reflections on the saga of tar content: why did we measure the wrong thing? *Tob Control*, 9(1), 90-94.
- Hall, R. L., & Merwin, E. J. (1981). The role of flavors in food processing. *Food Technol*, 35, 46.
- Harris, A. C., Mattson, C., Lesage, M. G., Keyler, D. E., & Pentel, P. R. (2010). Comparison of the behavioral effects of cigarette smoke and pure nicotine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 96(2), 217-227. doi: S0091-3057(10)00144-9 [pii]
- Harris, A. C., Stepanov, I., Pentel, P. R., & Lesage, M. G. (2012). Delivery of nicotine in an extract of a smokeless tobacco product reduces its reinforcement-attenuating and discriminative stimulus effects in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 220(3), 565-576. doi: 10.1007/s00213-011-2514-y
- Hatsukami, D., Hanson, K., Briggs, A., Parascandola, M., Genkinger, J. M., O'Connor, R., & Shields, P. G. (2009). Clinical trials methods for evaluation of potential reduced exposure products. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(12), 3143-3195. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0654

- Henningfield, J. E., Benowitz, N. L., Connolly, G. N., Davis, R. M., Gray, N., Myers, M. L., & Zeller, M. (2004). Reducing tobacco addiction through tobacco product regulation. *Tob Control*, *13*(2), 132-135.
- Henningfield, J. E., Hatsukami, D. K., Zeller, M., & Peters, E. (2011). Conference on abuse liability and appeal of tobacco products: conclusions and recommendations. *Drug and Alcohol Dependence*, *116*(1-3), 1-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.12.009
- Hoffman, I., & Hoffman, D. (2010). The changing cigarette: chemical studies and bioassays. In P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield, J. Seffrin & W. A. Zatonski (Eds.), *Tobacco Science, Policy, and Public Health* (pp. 93-125). Oxford: Oxford University Press.
- Jaffe, A. J., & Glaros, A. G. (1986). Taste dimensions in cigarette discrimination: a multidimensional scaling approach. *Addict Behav*, *11*(4), 407-413.
- Jamal, M., Ameno, K., Kubota, T., Ameno, S., Zhang, X., Kumihashi, M., & Ijiri, I. (2003). In vivo formation of salsolinol induced by high acetaldehyde concentration in rat striatum employing microdialysis. *Alcohol Alcohol*, *38*(3), 197-201.
- Johanson, C. E., Balster, R. L., Henningfield, J. E., Schuster, C. R., Anthony, J. C., Barthwell, A. G., Walsh, S. L. (2009). Risk management and post-marketing surveillance for the abuse of medications acting on the central nervous system: Expert Panel Report. *Drug Alcohol Depend*, *105*(Suppl 1), S65-S71. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.08.006
- Kochhar, N., & Warburton, D. M. (1990). Puff-by-puff sensory evaluation of a low to middle tar medium nicotine cigarette designed to maintain nicotine delivery to the smoker. *Psychopharmacology (Berl)*, *102*(3), 343-349.
- Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*, *13*(5), 177-184.
- Leatherdale, S. T., Ahmed, R., Barisic, A., Murnaghan, D., & Manske, S. (2009). Cigarette brand preference as a function of price among smoking youths in Canada: are they smoking premium, discount or native brands? *Tob Control*, *18*(6), 466-473. doi: 10.1136/tc.2009.029736.
- Leffingwell, J. C. (1999). Leaf chemistry: basic chemical constituents of tobacco leaf and differences among tobacco types. In D. L. Davis & M. T. Nielsen (Eds.), *Tobacco: Production Chemistry and Technology* (pp. 265-284). Oxford: Blackwell Science.
- Levin, E. D., Behm, F., Carnahan, E., LeClair, R., Shipley, R., & Rose, J. E. (1993). Clinical trials using ascorbic acid aerosol to aid smoking cessation. *Drug Alcohol Depend*, *33*(3), 211-223.
- Levin, E. D., Behm, F., & Rose, J. E. (1990). The use of flavor in cigarette substitutes. *Drug Alcohol Depend*, *26*(2), 155-160.
- Life Sciences Research Office (LSRO). (2007). *The LSRO report on scientific methods to evaluate potential reduced-risk tobacco products*. Bethesda, MD. http://www.lsro.org/articles/rrrw_report_042407.html.
- Ling, P. M., & Glantz, S. A. (2002). Why and how the tobacco industry sells cigarettes to young adults: evidence from industry documents. *Am J Public Health*, *92*(6), 908-916.

- March, T. H., Wilder, J. A., Esparza, D. C., Cossey, P. Y., Blair, L. F., Herrera, L. K., Seagrave, J. (2006). Modulators of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in A/J mice. *Toxicol Sci*, 92(2), 545-559. doi: 10.1093/toxsci/kfl016.
- Megerdichian, C. L., Rees, V. W., Wayne, G. F., & Connolly, G. N. (2007). Internal tobacco industry research on olfactory and trigeminal nerve response to nicotine and other smoke components. *Nicotine Tob Res*, 9(11), 1119-1129. doi: 10.1080/14622200701648458.
- National Research Council. (2007). *National Research Council. Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*. Washington, DC: T. N. A. Press.
- Okuyemi, K. S., Lawrence, D., Hammons, G., & Alexander, L. A. (2010). Use of mentholated cigarettes: what can we learn from national data sets? *Addiction*, 105 Suppl 1, 1-4. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03239.x.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2013). *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects*. Paris, France: OECD.
- Paschke, T., Scherer, G., & Heller, W. D. (2002). Effects of ingredients on cigarette smoke composition and biological activity: A literature review. *Beitr Tabakforsch Int*, 20(3), 107-247.
- Rees, V. W., Kreslake, J. M., Cummings, K. M., O'Connor, R. J., Hatsukami, D. K., Parascandola, M., Connolly, G. N. (2009). Assessing consumer responses to potential reduced-exposure tobacco products: a review of tobacco industry and independent research methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(12), 3225-3240. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0946.
- Rodgman, A. (2002). Some studies of the effects of additives on cigarette mainstream smoke properties. II. Casing materials and humectants. *Beitrage zur Tabakforschung International*, 20, 279-299.
- Rodgman, A., & Perfetti, T. (2012). *The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke* (2nd ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Roemer, E., Schorp, M. K., Piade, J. J., Seeman, J. I., Leyden, D. E., & Haussmann, H. J. (2012). Scientific assessment of the use of sugars as cigarette tobacco ingredients: a review of published and other publicly available studies. *Crit Rev Toxicol*, 42(3), 244-278. doi: 10.3109/10408444.2011.650789.
- Roemer, E., Tewes, F. J., Meisgen, T. J., Veltel, D. J., & Carmines, E. L. (2002). Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 3: in vitro genotoxicity and cytotoxicity. *Food Chem Toxicol*, 40(1), 105-111.
- Rose, J. E. (2006). Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacology (Berl)*, 184(3-4), 274-285. doi: 10.1007/s00213-005-0250-x
- Rustemeier, K., Stabbert, R., Haussmann, H. J., Roemer, E., & Carmines, E. L. (2002). Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 2: chemical composition of mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*, 40(1), 93-104.
- Schwenk, M., Thielmann, H. W., Potschke-Langer, M., & Wiebel, F. J. (2010). *Strategy for toxicity evaluation of tobacco additives and their regulation*. Heidelberg, Germany.

- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). (2010). *Addictiveness and attractiveness of tobacco additives* Brussels. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_031.pdf
- Seeman, J. I., Laffoon, S. W., & Kassman, A. J. (2003). Evaluation of relationships between mainstream smoke acetaldehyde and "tar" and carbon monoxide yields in tobacco smoke and reducing sugars in tobacco blends of U.S. commercial cigarettes. *Inhal Toxicol*, 15(4), 373-395. doi: 10.1080/08958370304461.
- Shelar, G. R., Bernasek, P. F., & Furin, O. P. (1992). Sugar/nicotine study. Retrieved from http://tobaccodocuments.org/product_design/510697389-7410.html.
- Slovic, P. (2001). *Smoking: Risk, Perception & Policy*. Thousand Oaks, CA: Sage.
- Sokol, N. A., Kennedy, R. D., & Connolly, G. N. (2014). The role of cocoa as a cigarette additive: opportunities for product regulation. *Nicotine Tob Res*, 16(7), 984-991. doi: 10.1093/ntr/ntu017
- Talhout, R., Opperhuizen, A., & van Amsterdam, J. G. (2006). Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition. *Food Chem Toxicol*, 44(11), 1789-1798. doi: 10.1016/j.fct.2006.06.016.
- Talhout, R., Sleijffers, A., Van Amsterdam, J. G. C., & Opperhuizen, A. (2009). *Wat rookt de Nederlandse jeugd en waarom?* Bilthoven.
- Talhout, R., van de Nobelen, S., & Kienhuis, A. (working paper 2014). Scientific assessment of tobacco products attractiveness: characterising flavours.
- Tobacco Products Scientific Advisory Committee. (2011). *Menthol cigarettes and the public health: Review of the scientific evidence and recommendations*. Washington, DC. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/UCM269697.pdf>.
- Vanscheeuwijck, P. M., Teredesai, A., Terpstra, P. M., Verbeeck, J., Kuhl, P., Gerstenberg, B., . . . Carmines, E. L. (2002). Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 4: subchronic inhalation toxicity. *Food Chem Toxicol*, 40(1), 113-131.
- Villegier, A. S., Blanc, G., Glowinski, J., & Tassin, J. P. (2003). Transient behavioral sensitization to nicotine becomes long-lasting with monoamine oxidases inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav*, 76(2), 267-274.
- Watson, C. H., Trommel, J. S., & Ashley, D. L. (2004). Solid-phase microextraction-based approach to determine free-base nicotine in trapped mainstream cigarette smoke total particulate matter. *J Agric Food Chem*, 52(24), 7240-7245. doi: 10.1021/jf049455o.
- Wayne, G. F., & Carpenter, C. M. (2010). Manipulating product design to reinforce tobacco addiction. In P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield, J. Seffrin & W. A. Zatz (Eds.), *Tobacco: Science, Policy, and Public Health* (pp. 171-195). Oxford: Oxford University Press.
- Wayne, G. F., Connolly, G. N., & Henningfield, J. E. (2004). Assessing internal tobacco industry knowledge of the neurobiology of tobacco dependence. *Nicotine Tob Res*, 6(6), 927-940.

- Wayne, G. F., Connolly, G. N., & Henningfield, J. E. (2006). Brand differences of free-base nicotine delivery in cigarette smoke: the view of the tobacco industry documents. *Tob Control*, 15, 189-198.
- Wertz, M. S., Kyriakos, T., Paranjape, S., & Glantz, S. A. (2011). The toxic effects of cigarette additives. Philip Morris' project mix reconsidered: an analysis of documents released through litigation. *PLoS Med*, 8(12), e1001145. doi: 10.1371/journal.pmed.1001145.
- World Health Organization, & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2006). *FAO/WHO guidance to governments on the application of HACCP in small and/or less-developed food businesses*. Rome, Italy
<http://www.fao.org/docrep/009/a0799e/a0799e00.HTM>.