

# Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do tipo cigarro de tabaco aquecido

OS 04/2022 GGTAB (PARTE 2)

ATUALIZAÇÃO OS 08/2020

## **ÍNDICE**

<b>TÓPICO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>02 a 03</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>04 a 06</b>
<b>MÉTODO</b>	<b>06 a 10</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA</b>	<b>10</b>
<b>QUESTÃO 1</b>	<b>10 a 21</b>
<b>QUESTÃO 2</b>	<b>21 a 27</b>
<b>QUESTÃO 3</b>	<b>27 a 28</b>
<b>QUESTÃO 4</b>	<b>28 a 69</b>
<b>QUESTÃO 5</b>	<b>69 a 92</b>
<b>QUESTÃO 6</b>	<b>92 a 95</b>
<b>QUESTÃO 7</b>	<b>95 a 96</b>
<b>QUESTÃO 8</b>	<b>96 a 97</b>
<b>QUESTÃO 9</b>	<b>97 a 98</b>
<b>QUESTÃO 10</b>	<b>98 a 111</b>
<b>QUESTÃO 11</b>	<b>112 a 117</b>
<b>QUESTÃO 12</b>	<b>117 a 120</b>
<b>QUESTÃO 13</b>	<b>120 a 130</b>
<b>QUESTÃO 14</b>	<b>130 a 136</b>
<b>QUESTÃO 15</b>	<b>136 a 143</b>
<b>QUESTÃO 16</b>	<b>143 a 149</b>
<b>QUESTÃO 17</b>	<b>149 a 151</b>
<b>QUESTÃO 18</b>	<b>151 a 161</b>
<b>QUESTÃO 19</b>	<b>161 a 162</b>
<b>QUESTÃO 20</b>	<b>162</b>
<b>SÍNTESE DA EVIDÊNCIA</b>	<b>162 a 172</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>172 a 193</b>

## 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 inalável<sup>1-3</sup>.

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%<sup>1-3</sup>.

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 tradicionais<sup>1-3</sup>.

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 desconhecidos<sup>1-3</sup>.

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 nicotina<sup>1-3</sup>.

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 identificadas<sup>1-3</sup>.

## OBJETIVO

Este produto (OS 04/2022– GG TAB – Atualização OS 08/2020) corresponde à segunda parte de duas, sendo a primeira sobre o tema cessação (já enviada à ANVISA), e este produto sobre o tema cigarro de tabaco aquecido, cujo objetivo é atualizar a OS 08/2020, incorporando a evidência científica gerada e publicada posteriormente (período de 2020 a 2022), complementando a resposta fornecida anteriormente a 20 questões problema (descritas a seguir).

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?
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 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 04/2022– GG TAB – Atualização OS 08/2020) 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)<sup>4</sup>, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>5</sup>, World Health Organization (WHO)<sup>6</sup>, European Medicine Agency (EMA)<sup>7</sup>, Public Health Agency of Canada (Canada.ca)<sup>8</sup>, Australian Government Department of Health<sup>9</sup>, Public Health England<sup>10</sup>, National Health System (NHS)<sup>11</sup>].

### **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 e Busca cinzenta (google scholar)

'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 AMSTAR<sup>12</sup>;
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 II<sup>13</sup> e Joanna Briggs<sup>14</sup>, 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 GRADE<sup>15</sup> 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. Caso não haja evidência nesta atualização, modificando a síntese ou sua qualidade já expresso na OS 08/2020, esta será mantida com a observação **“Síntese Inalterada”**.

## **RESULTADOS**

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **2.854**, sendo na base Medline 2.309 publicações, na Embase 479, na Lilacs 10 e no Google Scholar 56. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **402** trabalhos. Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação de cigarro de tabaco aquecido [OS 04/2022 GGTab (Atualização OS 08/2020)] **123 trabalhos**<sup>16-139</sup>, sendo 38 na atualização. Os estudos recuperados, selecionados, incluídos e excluídos (com motivos) no processo de atualização estão dispostos na Tabelas 1/OS 04/2022 (atualização OS 08/2020). O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão na atualização está ilustrado no diagrama de fluxo [(Figura 1/OS 04/2022 GGTab (Atualização OS 08/2020)]. Os motivos de exclusão da OS 08/2020 foram explicitados em tabelas previamente enviadas junto ao documento original.

## **RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA**

Para sustentar estes resultados foram incluídos 125 estudos<sup>16-139</sup> 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 Premier™. 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 Tobacco<sup>16</sup>.

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 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 2019<sup>16</sup>.

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<sup>16</sup>

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 mecanismos<sup>16</sup>:

- 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 ou fumaça. O aquecimento direto do tabaco pode ser realizado aquecendo bastões de tabaco descartáveis por meio de uma lâmina metálica fina<sup>16</sup>.

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 bocal<sup>16</sup>.

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 fumado<sup>16</sup>.

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 fósforo<sup>17</sup>.

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 Componentes<sup>18</sup>:

- 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 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 convencional<sup>18</sup>.

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 convencional<sup>18</sup>.

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 bocal, 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 láctico<sup>18</sup>.

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 disponíveis<sup>19</sup>.

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), 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 cápsulas<sup>19</sup>.

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 “**Lil**” (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)<sup>19</sup>.

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 atratividade<sup>19</sup>.

Diferentes tipos de produtos avaliados nestes estudos foram categorizados como<sup>20</sup>:

- 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 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.

Um método de cromatografia gasosa-espectrométrica de massa (GC-MS) foi desenvolvido para a análise qualitativa e quantitativa de produtos químicos aromatizantes em produtos de aquecimento de tabaco (HTPs), produtos tradicionais de tabaco (TTPs) e suas cápsulas aromatizantes. Um total de 283 compostos foram identificados por meio de análise não-alvo, e os 302 compostos finais foram selecionados para desenvolver um método analítico. Os limites inferiores de detecção (LOD) dos analitos foram de 0,00074–12 mg/kg e sua faixa de LOD foi ampla dependendo da presença ou ausência no cigarro de referência. A precisão dos 302 compostos foi inferior a 24,5% e a precisão variou de 80,0% a 120%. Um total de 190 sabores e 5 contaminantes foram determinados em 21 THP, 10 TTP, 8 THP cápsulas e 11 TTP cápsulas<sup>21</sup>.

A análise quantitativa de 302 compostos voláteis e semivoláteis foi realizada para 34 marcas de cigarros e 19 marcas de cápsulas de cigarros usando o método desenvolvido. Como resultado, um total de 195 compostos voláteis foram determinados em 53 produtos de tabaco, e os resultados da análise foram expressos como a quantidade de analito por cigarro ( $\mu\text{g}/\text{cig}$ ) para expressar a concentração uniforme de tabaco e cápsulas. A quantidade de analito por cigarro foi calculada multiplicando-se a concentração de analito ( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) detectada no cigarro pela massa (g) de cada cigarro ou cápsula. Neste estudo, as massas médias de HTPs e TTPs foram de 0,31 e 0,49, enquanto as de cápsulas de HTP e TTP foram de 0,017 e 0,015 g, respectivamente. Um total de 6 compostos (mentol, limoneno, propilenoglicol, neofitadieno, tricaprilina e hentriacontano) foram detectados com uma concentração média de 100  $\mu\text{g}/\text{cig}$  ou mais para cada marca. O mentol foi detectado em concentrações muito altas de 1035,01–4795,36  $\mu\text{g}/\text{cap}$  (média 3666,36  $\mu\text{g}/\text{cap}$ ) em todas as oito cápsulas de HTP e 2339,67–4377,78  $\mu\text{g}/\text{cap}$  (média 3213,46  $\mu\text{g}/\text{cap}$ ) em todas as onze cápsulas de TTP. Também foi detectado na faixa de concentração de 4,57–3928,84  $\mu\text{g}/\text{cig}$  (média de 890,42  $\mu\text{g}/\text{cig}$ ) em todos os vinte e um HTPs e ND a 13,76  $\mu\text{g}/\text{cig}$  (média de 2,53  $\mu\text{g}/\text{cap}$ ) em três dos dez TTPs. Curiosamente, o mentol foi encontrado em concentrações muito altas em todas as cápsulas e na maioria dos HTPs, indicando que era o ingrediente mais importante da cápsula favorável e dos cigarros do tipo aquecimento. O limoneno foi detectado na faixa ND-2438,79  $\mu\text{g}/\text{cig}$  (média = 184,55  $\mu\text{g}/\text{cig}$ ; 16/53), o neofitadieno foi detectado na faixa ND-359,52  $\mu\text{g}/\text{cig}$  (média = 108,99  $\mu\text{g}/\text{cig}$ ; 34 /53), e tricaprilina e hentriacontano foram detectados na faixa ND-2020,94  $\mu\text{g}/\text{cig}$  (média = 440,4  $\mu\text{g}/\text{cig}$ ; 19/53) e ND a 556,20  $\mu\text{g}/\text{cig}$  (média = 100,66  $\mu\text{g}/\text{cig}$ ; 34/53), respectivamente. Limoneno e tricaprilina foram detectados apenas em cápsulas; caso contrário, o neofitadieno e o hentriacontano foram detectados em concentrações semelhantes em todos os cigarros, incluindo o cigarro de referência. Isso significa que limoneno e tricaprilina podem ser adicionados como aromatizantes, e neofitadieno e hentriacontano podem estar naturalmente presentes nas matérias-primas do tabaco. Propilenoglicol e glicerina vegetal, atuando como carreadores para aromatizantes, foram detectados nas faixas de ND-1102,27  $\mu\text{g}/\text{cig}$  (média = 172,33  $\mu\text{g}/\text{cig}$ ; 47/50) e ND-351,82  $\mu\text{g}/\text{cig}$  (média = 89,07  $\mu\text{g}/\text{cig}$ ; 27/50), respectivamente. Pulegona foi detectada em

concentrações de até 24,69 µg /cig em cápsulas de cigarro (média de 2,11 µg /cig, 21 de 53 amostras). É um carcinógeno que causa carcinomas hepáticos, metaplasia pulmonar e outras neoplasias quando administrado por via oral em roedores, e foi classificado como possivelmente carcinogênico para humanos (Grupo 2B) pelo IARC<sup>21</sup>.

Os produtos vaporizados de nicotina (NVPs) foram patenteados pela primeira vez em 2003 e, na década seguinte, tornaram-se importantes players em muitos mercados de nicotina. As inovações tecnológicas em meados da década de 2010 provocaram aumentos consideráveis na popularidade do NVP, não apenas entre os atuais e ex-fumantes adultos de cigarros, mas também entre jovens e adultos jovens em alguns países ocidentais. Essa evolução acelerada transformou os NVPs em uma ampla categoria de produtos que abrange dispositivos de todas as formas, tamanhos e capacidade de modificação do usuário, além de milhares de sabores exclusivos adicionados às soluções de nicotina. Dispositivos NVP e soluções de nicotina são fabricados por corporações multinacionais e empresas independentes<sup>22</sup>.

Os ambientes de varejo comuns de NVP incluem 'lojas de vaporizadores' de tijolo e argamassa, postos de gasolina, lojas de conveniência, farmácias, supermercados e vários fornecedores baseados na Internet, dependendo do país/região. As empresas de tabaco comercializaram a tecnologia HTP pela primeira vez na década de 1980. Esses HTPs anteriores não conseguiram atrair um interesse significativo do consumidor. Em 2014, uma nova geração de HTPs foi lançada com o lançamento do IQOS da Philip Morris International (PMI) no Japão, seguido logo em seguida pelo Glo da British American Tobacco (BAT) e pela Ploom TECH da Japan Tobacco International (JTI). A partir de fevereiro de 2021, o IQOS está disponível nos principais canais em 62 mercados nacionais de nicotina. O mercado global de HTP é significativamente menos desenvolvido do que para NVPs e é dominado por corporações multinacionais, com a IQOS mantendo as maiores participações de mercado internacionalmente. Os dispositivos são vendidos principalmente em lojas 'boutique' de marcas específicas que lembram as vitrines de empresas de tecnologia populares (por exemplo, Apple, Microsoft)<sup>22</sup>.

Em 2019, mais da metade das vendas de HTP em todo o mundo ocorreram no Japão, que continua sendo o principal mercado de HTP desde a introdução do IQOS. A República da Coreia é o segundo maior mercado de HTP, onde a linha de produtos da Korea Tobacco & Ginseng (KT&G) concorre com outras grandes marcas de HTP. Embora o IQOS tenha ganhado popularidade em alguns centros metropolitanos da Europa Central e Oriental, o uso de HTP permanece incomum nos países ocidentais, onde o IQOS é comercializado há vários anos (por exemplo, Canadá, Inglaterra, Alemanha, Espanha, Polônia). A venda de HTPs continua proibida na China – o maior mercado de cigarros do mundo – no entanto, a China National Tobacco Corporation testou várias marcas de HTP em mercados vizinhos, incluindo a República da Coreia, Filipinas e Laos<sup>22</sup>.

Semelhanças no design de produtos de nicotina Os desafios de medição apresentados por produtos eletrônicos inaláveis derivam de uma série de características sobrepostas e da falta de características distintivas entre classes de produtos individuais. Isso é mais evidente entre HTPs e NVPs devido a semelhanças marcantes nas características de design do dispositivo, incluindo a dependência de componentes eletrônicos alimentados por bateria, componentes de 'alta tecnologia' (por exemplo, luzes LED [diodo emissor de luz] ativadas por inalação), esquemas de cores elegantes, e corpos de dispositivos de metal ou plástico rígido. As emissões exaladas podem ser visualmente semelhantes entre certas marcas de dispositivos NVP e HTP, e os subtipos populares de ambos os produtos exigem que os usuários comprem materiais pré-fabricados de uso único para consumo durante o uso. Os vários subtipos de dispositivos NVP já disponíveis (por exemplo, tanques, pods, mods de pods, etc.) podem levar os consumidores a pensar nos HTPs como uma categoria adicional de dispositivos NVP, em vez de uma classe de produtos totalmente separada. Outra complicação adicional vem de um punhado de dispositivos HTP ' híbridos ' disponíveis regionalmente, principalmente Ploom TECH, glo Sens e lil Hybrid. Esses produtos são comumente regulamentados como HTPs e tratados como tal em ambientes de pesquisa, mas diferem do IQOS e da série glo original por usarem simultaneamente um bastão/cápsula de tabaco e uma cápsula contendo líquido<sup>22</sup>.

Ploom TECH da JTI parece quase idêntico aos seus populares dispositivos NVP (Logic). Nos EUA, a Ploom TECH é renomeada como Logic Vapeleaf, o que pode confundir ainda mais os usuários ao diferenciar as duas classes de produtos. Também pode haver confusão decorrente dos bastões de tabaco semelhantes a cigarros que muitos dispositivos HTP aquecem. Em alguns países (por exemplo, Japão, República da Coreia, EUA), os sticks de tabaco compartilham a identidade da marca e o design da embalagem com marcas populares de cigarros convencionais, incluindo Marlboro, Mevius, Kent e Dunhill<sup>22</sup>.

## 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 disponíveis<sup>23-25</sup>.

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 MPOWER<sup>23-27</sup>.

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 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)<sup>26</sup>.

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 são<sup>26</sup>:

- 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 tóxicos e / ou a lista FDA de constituintes de risco de dano;
- 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 tabaco<sup>28</sup>.

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)<sup>28</sup>.

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 influência sobre o público, em processos regulatórios de saúde e eliminando (ou pelo menos limitando) o efeito de “gateway”<sup>28</sup>.

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 produtos<sup>28</sup>.

São passos possíveis para avaliação da segurança dos dispositivos eletrônicos de fumar do tipo tabaco aquecido (adaptado da avaliação de sistemas de tabaco aquecido)<sup>29</sup>:

- 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 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 monitoramento<sup>27</sup>.

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 tabaco<sup>20</sup>.

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 tabaco<sup>30</sup>.

### **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<sup>31,32</sup>.

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 temperatura<sup>18</sup>.

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 nicotina<sup>33</sup>.

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 mercúrio<sup>34</sup>.

#### **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 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 tabaco<sup>35</sup>.

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 IQOS<sup>36</sup>.

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 convencional<sup>36</sup>.

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 eletrônico<sup>36</sup>.

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 HCl 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 usados para os produtos de tabaco aquecidos e cigarro eletrônico, às vezes com adaptações<sup>20</sup>.

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%<sup>20</sup>.

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"<sup>20</sup>.

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 µm, > 0,3 µm 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 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 cigarro<sup>20</sup>.

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 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 IQOS<sup>37</sup>.

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-cigarros<sup>37</sup>.

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 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 combustíveis<sup>37</sup>.

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 tabaco<sup>37</sup>.

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 convencional<sup>37</sup>.

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 ratas expostas 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 tabaco<sup>37</sup>.

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 tabaco<sup>37</sup>.



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 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 iFuse<sup>38</sup>.

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%)<sup>38</sup>.

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%)<sup>38</sup>.

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 tabaco<sup>38</sup>.

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 financiados 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 detectou<sup>38</sup>.

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 saúde<sup>38</sup>.

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 pulmonar<sup>39</sup>.

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 HTPs<sup>40</sup>.

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 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 AECs<sup>41</sup>.

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 associadas<sup>42</sup>.

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 cigarros<sup>43</sup>.

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. Concomitantemente, 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-cig<sup>44</sup>.

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 (Juil, SREC, box mod e-cig) e dispositivos híbridos (Ploom) (40 pmol / sopra), 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 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 nicotina<sup>45</sup>.

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 tabagismo<sup>46</sup>.

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 camundongos<sup>47</sup>.

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 / cigarro<sup>48</sup>.

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 combustão<sup>49</sup>.

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 envelhecimento<sup>50</sup>.

Recentemente, desenvolvemos um aparelho de exposição animal customizado para aerossóis HTPs que era aplicável para analisar o efeito biológico da exposição IQOS. Embora os efeitos de longo prazo, como genotoxicidade e carcinogênese, sejam importantes para estudar, também é crucial avaliar os efeitos de curto prazo, como o estresse oxidativo. Neste estudo, expusemos camundongos a aerossóis IQOS usando o aparelho de exposição animal desenvolvido e exploramos os efeitos biológicos do IQOS para identificar seus riscos à saúde. Nós nos concentramos em três parâmetros para analisar a exposição à fumaça de cigarro combustível, geração de estresse oxidativo, formação de espuma de macrófagos alveolares e aumento na secreção de citocinas. A exposição foi com cinco “Heatsticks” regular por dia durante 1 (o grupo 5s1d), 2 (5s2d), ou 4 dias (5s4d)<sup>51</sup>.

Normalmente, a glutathione existe como glutathione reduzida (GSH) no corpo. No entanto, GSH é convertido em glutathione oxidada (GSSG) quando ocorre estresse oxidativo. Assim, uma diminuição nas concentrações de GSH pode indicar a remoção do estresse oxidativo. Inicialmente, quantificamos as concentrações intracelulares de GSH em macrófagos alveolares e encontramos a diminuição nas concentrações de GSH dependente da extensão da exposição ao IQOS. Essa observação é consistente com os resultados de experimentos *in vitro*, nos quais células epiteliais de pulmão humano foram expostas a extratos de aerossóis IQOS. Como os aerossóis IQOS contêm peróxido de hidrogênio, o GSH intracelular dos macrófagos alveolares provavelmente atua como um cofator na remoção do peróxido de hidrogênio. As concentrações de glutathione total, GSSG e GSH nos tecidos pulmonares também foram quantificadas. Os resultados mostraram que a concentração total de glutathione tendeu a aumentar com a exposição ao IQOS, embora não houvesse diferença significativa entre as diferentes exposições. Além disso, a porcentagem de GSSG aumentou significativamente no grupo exposto ao IQOS em comparação com o grupo controle, mas foi maior no grupo 5s1d do que no grupo 5s2d. Esses dados

sugerem que o estresse oxidativo causado pela exposição ao IQOS promove a biossíntese de GSH nos tecidos pulmonares, diminuindo a porcentagem de GSSG<sup>51</sup>.

Neste estudo, também demonstramos que a exposição ao IQOS induziu a formação de espuma de macrófagos alveolares. Os resultados dos exames de esfregaço do lavado bronco alveolar mostraram que os macrófagos alveolares no grupo exposto ao IQOS apresentaram várias morfologias; em particular, muitos macrófagos tinham espuma intracelular. Esses macrófagos de espuma provavelmente eram macrófagos ativados que reconheceram os aerossóis IQOS inalados nos alvéolos como uma substância estranha. Esta observação foi muito semelhante ao acúmulo de lipídios em macrófagos alveolares observado em camundongos expostos à fumaça de cigarros combustíveis e aerossóis de cigarro eletrônico<sup>51</sup>.

Os efeitos do aumento do estresse oxidativo exercido pela exposição aos aerossóis de HTPs na produção de citocinas inflamatórias também foram examinados. Neste estudo, observamos que os níveis de IL-6 e GM-CSF no plasma aumentaram após a exposição ao IQOS. Os níveis de IL-6 foram significativamente elevados nos grupos 5s2d e 5s4d em comparação com o grupo controle, e o nível de GM-CSF foi significativamente aumentado no grupo 5s4d em comparação com o grupo controle. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em citocinas, como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , conforme relatado na literatura; no entanto, isso pode ser devido às diferenças no período de exposição e no sistema. Neste estudo, o nível de IL-6 no grupo 5s1d não foi significativamente diferente do grupo controle devido à alta variabilidade dos dados; no entanto, mesmo o menor valor de IL-6 na faixa de erro foi maior do que no grupo controle, sugerindo que a produção de IL-6 foi aumentada pela exposição a aerossóis de HTPs<sup>51</sup>.

Em conclusão, descobrimos que a exposição aos aerossóis IQOS aumentou o estresse oxidativo em tecidos pulmonares e macrófagos alveolares e promoveu a secreção de mediadores, como citocinas inflamatórias. Estes resultados

sugerem que a exposição a longo prazo ao IQOS pode causar danos no tecido pulmonar<sup>51</sup>.

Ratos Sprague-Dawley foram expostos em modo de corpo inteiro ao aerossol IQOS por 4 semanas. Realizamos a caracterização química do IQOS “mainstream” e estudamos as alterações ultraestruturais na traqueia e parênquima pulmonar de ratos expostos ao “stick IQOS mainstream” e marcadores pró-inflamatórios teciduais. Investigamos a quantidade de espécies reativas de oxigênio junto com os marcadores de dano oxidativo tecidual e de DNA. Além disso, testamos a genotoxicidade putativa do IQOS mainstream através de Ames e ensaios de mutagenicidade com alcalinos. Aqui, identificamos compostos irritantes e cancerígenos, incluindo aldeídos e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos no mainstream do IQOS, como sinal de combustão incompleta e degradação do tabaco, que levam a uma remodelação severa das vias aéreas de ratos menores e maiores. Demonstramos que o IQOS mainstream induz enzimas pulmonares que ativam carcinógenos, aumenta a concentração de radicais reativos nos tecidos; promove quebras oxidativas do DNA e danos no DNA ao nível do gene; e estimula a via da proteína quinase ativada por mitógeno que está envolvida na progressão convencional do câncer induzida pela fumaça do tabaco. Coletivamente, nossas descobertas revelam que o IQOS causa graves danos aos pulmões e promove fatores que aumentam o risco de câncer<sup>52</sup>.

A viabilidade de fibroblastos gengivais humanos e queratinócitos humanos foi determinada por um ensaio colorimétrico medindo a atividade da desidrogenase mitocondrial (ensaio MTT); após uma exposição in vitro de 24 h, a morfologia celular foi analisada com microscópio eletrônico de varredura e a migração celular foi testada pelo ensaio clínico, um método para mimetizar a migração das células durante a cicatrização de feridas in vivo. A apoptose e o ciclo celular foram analisados com citometria de fluxo, e a expressão de genes relacionados (p53, Bcl2, p16 e p21) foi indagada por meio da reação em cadeia da polimerase em tempo real<sup>53</sup>.

Os extratos de IQOS aumentaram tanto a viabilidade celular (23%-41% com fibroblastos e 30%-79% com queratinócitos) quanto a migração. Não foram observadas alterações morfológicas. Os extratos de IQOS não induziram um aumento na morte celular, mas aumentaram o número de células nas fases S e G2/M. Os extratos de IQOS também aumentaram significativamente a expressão de p53 por fibroblastos (diluição não diluída e 6,25%, 2 e 3,6 vezes maior, respectivamente) e reduziram as expressões de Bcl2 (cerca de duas e cinco vezes, respectivamente) e p21 (cerca de duas vezes com ambos os extratos), enquanto em queratinócitos tanto os extratos não diluídos quanto os de diluição de 6,25% aumentaram a expressão de Bcl2 (cerca de quatro e três vezes maior, respectivamente) e reduziram a expressão de p53 (cerca de duas e cinco vezes, respectivamente)<sup>53</sup>.

A fumaça do IQOS pareceu induzir a proliferação, conforme destacado por um ensaio de viabilidade, migração e análise do ciclo celular. O aumento da proliferação celular induzida por dispositivos IQOS deve ser cuidadosamente investigado por seus possíveis efeitos clínicos nas populações de células orais<sup>53</sup>.

Camundongos Diabéticos Tipo II (Diab) e Não Diabéticos (Não Diab) foram divididos em grupos Controle, ECIG, HTP e CS. Os animais foram expostos foi determinada por a) histopatologia, b) proporção úmida para seca, c) concentração de albumina no líquido do lavado broncoalveolar, d) expressão de TNF -  $\alpha$ , IL-6 e IL-1  $\beta$ , e) produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e f) avaliação da apoptose celular<sup>54</sup>.

Este estudo destaca a importância das condições de saúde comórbidas na amplificação da lesão pulmonar inalatória em consumidores de ECIG, HTP e produtos de tabaco combustível. Embora achados limitados ou inexistentes tenham sido observados nos camundongos não-Diab expostos a HTP ou ECIG por uma semana de exposição, foi observada lesão pulmonar significativa com exposição a ECIG e, em menor grau, com HTP, resultando em lesão alveolar, aumento de OS e apoptose e um aumento significativo em alguns dos marcadores inflamatórios em camundongos diabéticos<sup>54</sup>.



Uma limitação do nosso estudo inclui a duração aguda da exposição animal, pois nosso estudo não explorou os efeitos crônicos da exposição prolongada. É possível que estudos crônicos possam revelar adaptações e ajustes de animais reativos resultando em observações diferentes. Outra limitação deste estudo é a quantidade atribuída de exposição diária ao ECIG, HTP e CS e o ponto de tempo de sete dias após o qual o experimento foi concluído. Mais estudos com exposição prolongada, diferentes regimes de exposição e vários pontos de tempo precisam seguir este estudo<sup>54</sup>.

À medida que mais novos produtos de tabaco são introduzidos nos mercados globais, é fundamental avaliar seus danos e efeitos à saúde não apenas em indivíduos saudáveis, mas também estender a avaliação a indivíduos com condições de saúde comórbidas adicionais, como diabetes<sup>54</sup>.

Numerosos marcadores de dano pulmonar e inflamação, incluindo albumina e infiltrados pulmonares de células imunes, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas foram quantificados em pulmões e fluido broncoalveolar (BAL) de camundongos expostos ao IQOS, CS ou ar (controle negativo)<sup>55</sup>.

É importante ressaltar que, como um marcador substituto de danos nas células epiteliais do pulmão, detectamos níveis significativamente aumentados de albumina no líquido BAL de camundongos expostos a HTP e CS em comparação com controles negativos. O número total de leucócitos infiltrados nos pulmões foi equivalente após a inalação de aerossóis IQOS e CS e aumentou significativamente em comparação com controles expostos ao ar. Também observamos um aumento significativo do número de células T CD4+IL-17A+, um marcador de resposta imune de células T, em ambos os grupos em comparação com controles aéreos; no entanto, os números foram os mais altos após a exposição à CS. Finalmente, o número de células T CD4+ROR $\gamma$  t+, um subtipo de células T inflamatórias que expressa o fator de transcrição que é essencial para promover a diferenciação em células Th17 pró-inflamatórias, aumentou significativamente em ambos os grupos em comparação com os controles expostos ao ar. Os níveis de várias citocinas no LBA estavam significativamente elevados, refletindo um ambiente pró-inflamatório<sup>55</sup>.

Nosso estudo demonstra que a inalação a curto prazo de aerossóis do IQOS gera danos e alterações pró-inflamatórias no pulmão que são substancialmente semelhantes às aquelas provocadas pela exposição ao CS. A exposição de camundongos ao IQOS, um dos 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 BA. Esse microambiente pró-inflamatório pulmonar exacerbado está associado a danos nas células epiteliais pulmonares em camundongos expostos ao IQOS, sugerindo uma potencial associação com o comprometimento da função pulmonar<sup>55</sup>.

Neste estudo observacional transversal, o uso crônico de cigarros Heat-not-burn (HNBC) foi associado à redução da função endotelial, aumento do estresse oxidativo e ativação plaquetária. Em particular, descobrimos que os níveis de sNox2-dp estavam aumentados em usuários crônicos de HNBC, confirmando o efeito persistente na ativação de Nox2 no estresse oxidativo, conforme documentado pelo aumento dos níveis séricos de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. O aumento do estresse oxidativo derivado da ativação do Nox2 pode reduzir a biodisponibilidade do NO e pode contribuir para a progressão da aterosclerose por disfunção endotelial<sup>56</sup>.

De fato, em comparação com os controles, os usuários crônicos de HNBC tiveram redução mediada pelo fluxo de dilatação (FMD) e biodisponibilidade de NO, sugerindo um desequilíbrio entre estresse oxidativo e NO responsável pela disfunção endotelial. Por outro lado, não foi observada diferença significativa entre usuários de HNBC e fumantes de cigarros de combustão tradicionais (TCC). Outro resultado interessante foi a estreita associação entre cotinina e febre aftosa<sup>56</sup>.

As plaquetas desempenham um papel crítico na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, pois desempenham um papel principal na formação de trombos patológicos. É bem conhecido que a fumaça de TCC aumenta a agregação plaquetária espontânea (PA) ex vivo e PA in vitro e aumenta a expressão de sP-selectina<sup>56</sup>.

Demonstramos anteriormente que os biomarcadores de ativação plaquetária aumentaram após o uso agudo de um único dispositivo HNBC. Neste estudo, mostramos que, em comparação com não fumantes, os usuários crônicos de HNBC tiveram um aumento significativo de PA, sCD40L e níveis circulantes de sP - selectina, em comparação com não fumantes, confirmando o impacto negativo da função plaquetária<sup>56</sup>.

Este trabalho tem muitas limitações, incluindo a falta de randomização, risco de confusão residual e também o risco de erro tipo I devido aos muitos testes estatísticos realizados com vários grupos de estudo, apesar do pequeno tamanho da amostra. Outra limitação do estudo é representada pelo fato da ausência de duplo tabagismo ter sido autorreferida. Por fim, os fumantes de TCC eram mais jovens e tinham um histórico de anos-maço menor em comparação com os usuários de HNBC, possivelmente devido ao fato de HNBCs estarem disponíveis comercialmente<sup>56</sup>.

### **Inflamação**

Várias linhagens de células pulmonares (A549, HFL1, NCI-H292, HBE, murinas e células alveolares primárias humanas tipo II (ATII) e macrófagos alveolares) expostas a ENDS e HTPs produziram níveis aumentados de interleucina pró-inflamatória (IL) 8 e IL -6. Outras diferenças relatadas em marcadores relacionados a processos inflamatórios incluem IL-1, IL-1, IL-10, IL-13, ligante 1 de quimiocina de motivo CXC (CXCL1), proteína alfa regulada por crescimento (GRO-), CXCL2, CXCL10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-). A maioria desses achados inclui níveis aumentados desses biomarcadores inflamatórios. Alguns estudos mostram que a secreção desses biomarcadores parece totalmente inibida por um efeito citotóxico aumentado, inibindo as vias responsáveis pela ativação da resposta inflamatória. A família de proteínas S100 inclui proteínas de ligação ao cálcio que participam da inflamação, defesa do hospedeiro e carcinogênese. A proteína A7 de ligação ao cálcio S100 (S100A7) e a proteína A12 de ligação ao cálcio S100 (S100A12) pertencem a um grupo de proteínas associadas ao perigo, que se ligam a receptores de superfície celular, como o receptor de produtos finais de glicação avançada (RAGE) e induzem a inflamação. Além disso, o S100A12 produz mucina 5AC secretada (MUC5AC) a

partir de células epiteliais das vias aéreas, o que está relacionado a um aumento da produção de mucina intracelular que pode predispor os usuários de cigarros eletrônicos à obstrução das vias aéreas semelhante aos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>57</sup>.

### **Infecções das Vias Aéreas**

A inalação de contaminantes aumenta o risco de infecção bacteriana das vias aéreas; in vitro: a exposição ao extrato de vapor de cigarro eletrônico aumenta a expressão do receptor do fator ativador de plaquetas (PAFR) e aumenta a adesão pneumocócica e as células de infecção. Após a exposição, as células epiteliais humanas no ALI reduziram a atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* (SA) e induziram a formação de biofilme em SA resistentes à metilina. A exposição aguda de macrófagos alveolares humanos e neutrófilos a vários e-líquidos com sabor reduziu a fagocitose de SA; a exposição de macrófagos alveolares ao condensado de vapor de cigarro eletrônico (ECVC) reduziu a fagocitose de biopartículas de *Escherichia coli* em 41,7%, e a exposição a ECVC sem nicotina (nfECVC) reduziu a fagocitose em 48,5%. Os macrófagos THP-1 expostos a extrato de e-vapor reduziu a fagocitose de *Mycobacterium tuberculosis* e *Haemophilus influenzae*. Os macrófagos expressam uma variedade de receptores de superfície celular para reconhecer alvos fagocitários, incluindo bactérias; O vapor do cigarro eletrônico também reduz a expressão do receptor de fagocitose, receptor scavenger (SR)-A1 e receptor “Toll-like” (TLR)-2<sup>57</sup>.

### **Modelos de animais**

Estudos que usam modelos animais (principalmente modelos murinos) se concentraram em danos pulmonares, cardiovasculares e do sistema nervoso central. Essas observações incluíram alterações nos mecanismos pró-inflamatórios e inflamatórios, danos ao DNA e mecanismos de reparo prejudicados pela exposição ao cigarro eletrônico. Esta seção inclui achados sobre o sistema pulmonar após exposição a ENDS ou HTP em modelos animais<sup>57</sup>.

### **Pulmão prejudicado**

A exposição ao extrato de vapor de cigarro eletrônico foi associada ao aumento da virulência e potencial inflamatório de patógenos comuns envolvidos em infecções respiratórias (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*). Em um modelo de larvas de *Galleria mellonella*, o meio contendo *S. aureus* teve um aumento significativo na formação de biofilme. O estabelecimento do biofilme está associado à persistência da infecção, resistência aos antibióticos e evasão do sistema imunológico do hospedeiro, levantando preocupações sobre o uso de cigarros eletrônicos em grupos suscetíveis a infecções, como pacientes com DPOC<sup>57</sup>.

A exposição aguda (2 h por dia durante três dias) a aerossóis de cigarro eletrônico contendo propilenoglicol (PG) com nicotina induz aumento do influxo de células inflamatórias (neutrófilos e linfócitos T CD8a +) e liberação de citocinas pró-inflamatórias no lavado broncoalveolar (BALF) de ratos. Alguns autores relataram que, em LBA de camundongos expostos ao aerossol de cigarro eletrônico, os níveis de IL-6, IL-1, IL-13, IL-4 e IL-5 estavam aumentados e os níveis de glutathione diminuídos. A exposição subaguda ao cigarro eletrônico (2 h por dia, 5 dias por semana durante 30 dias) avaliada no BALF de camundongos mostrou níveis elevados de TNF- e proteínas inflamatórias de macrófagos (MIP)-1 e IL-1; esse comprometimento da resposta inflamatória produz remodelação da matriz extracelular do tecido afetado<sup>57</sup>.

A inalação crônica de vapor de cigarro eletrônico levou à diminuição dos níveis circulantes de metaloproteinase-3 da matriz (MMP-3); níveis mais baixos dessa proteína podem ser evidência de risco aumentado de carcinogênese. Macrófagos alveolares de camundongos com exposição crônica por inalação ao vapor do cigarro eletrônico mostraram biossíntese lipídica intracelular alterada e aumento da camada de surfactante pulmonar, resultando em imunidade inata regulada negativamente contra patógenos virais por macrófagos residentes. A exposição de camundongos ao cigarro eletrônico produziu maior suscetibilidade à infecção por influenza, aumento percentual de perda de peso e mortalidade<sup>57</sup>.

Pulmões de ratos expostos ao vapor gerado por cigarros eletrônicos por 28 dias em uma voltagem fixa (3,5 V) e duas bobinas diferentes (1,5 W e 0,25 W) viram

aumentos de ROS (1,5 vezes) no grupo exposto a 1,5 W e 2 -fold aumenta em 0,25 W, ambos comparados ao controle. Este modelo mostrou aumento na expressão de IL1- e IL-6 no grupo de 0,25 W e maior contagem de neutrófilos. Com base nessas descobertas, os autores sugerem que os consumidores de cigarros eletrônicos precisam ser cautelosos com dispositivos de baixa tensão. Este modelo compartilhou alguns achados com outro estudo com características semelhantes (cigarro eletrônico de 3,7 V, bobina de 2 W, e-líquido com sabor de frutas vermelhas, nicotina 18 mg/dL, exposição de 4 semanas ao vapor do cigarro eletrônico em uma câmara de máquina de sopro), relatando superprodução de ROS e indução de citocromo P450 (CYP) A1/2, CYP2B1/2 e CYP3A em um modelo de pulmão de rato<sup>57</sup>.

A família do citocromo P450 está relacionada à bioativação de arilaminas, dioxinas, aminas aromáticas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs), que podem culminar em adutos de DNA, desequilíbrio redox e peroxidação lipídica nas membranas eritrocitárias, com atividade mutagênica e carcinogênica. A histologia pulmonar de camundongos expostos ao aerossol de cigarro eletrônico apresentou um foco limitado de infiltração de células inflamatórias observada após exposição aguda. Camundongos expostos ao aerossol de cigarro eletrônico apresentaram diminuição da função pulmonar parenquimatosa tanto na capacidade residual funcional quanto na alta pressão trans-respiratória<sup>57</sup>.

### **Doença Pulmonar Associada ao Consumo de ENDS**

Existem evidências claras para a associação entre o tabagismo convencional e doenças pulmonares; entretanto, poucos estudos em modelos animais avaliam o risco entre o consumo de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares. Os efeitos dos cigarros eletrônicos contendo nicotina na asma do modelo murino aumentaram as citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), responsáveis pela inflamação alérgica. A exposição ao aerossol do cigarro eletrônico em camundongos com sensibilização à ovalbumina apresentou aumento de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e IL-13, mas um nível reduzido de TGF-1 [67]. O BALF de um modelo animal de acetato de vitamina E inalado e lesão pulmonar semelhante a EVALI relatou níveis mais elevados de albumina, leucócitos e numerosos macrófagos

carregados de lipídios; os autores propuseram que o acetato de vitamina E era provavelmente uma possível causa de EVALI<sup>57</sup>.

### **Estudos Humanos**

O estudo de danos por ENDS e HTP em humanos é complicado. Esses dispositivos têm vários sabores e aditivos. Exemplos de ENDS em e-líquidos incluem VG, PG e outras substâncias não identificadas. Os consumidores de cigarros eletrônicos podem alterar a temperatura e a tensão da bobina; essas modalidades afetam os compostos produzidos por altas temperaturas (100–250 oC). No sistema HTP, o tabaco obstrui os chars; esta carbonização aumenta quando o dispositivo não é limpo entre os bastões de calor. Esses dispositivos liberam formaldeído cianohidrina a 90 o C. Mesmo que o HTP opere por tempo limitado, isso é preocupante, pois é altamente tóxico em baixas concentrações<sup>57</sup>.

### **Danos nos Pulmões Humanos**

Biomarcadores de inflamação em amostras de plasma de usuários de cigarros eletrônicos apresentaram níveis elevados de IL-6, IL-8, IL-13, IFN, MMP-9 e IL-1 e níveis mais baixos de CXCL1, RAGE e GM-CSF. Biomarcadores para função vascular (ICAM-1) e quebra da matriz extracelular (desmosina) foram significativamente maiores em usuários de cigarros eletrônicos em comparação com indivíduos não usuários. Aumentos significativos nos níveis de IFN-, 8-isoprostano e 8-oxo-dG estão presentes em amostras de urina de usuários de cigarros eletrônicos. Em amostras de BALF de usuários de cigarro eletrônico, há aumento da contagem de macrófagos, linfócitos e citocinas pró-inflamatórias (IL8, IL13 e TNF-), e uma correlação positiva foi demonstrada com os níveis de PG nas amostras de urina. A análise da expressão de usuários de cigarros eletrônicos mostra a regulação positiva de citocinas inflamatórias nas células epiteliais brônquicas e está associada ao inflamassoma. A análise proteômica do escarro induzido de consumidores de cigarros eletrônicos mostrou aumentos significativos de MMP-9, mieloperoxidase e proteína-arginina desaminase 4, bem como uma concentração elevada de MUC5AC; estes resultados indicam uma defesa inata alterada e estrutura pulmonar. No escarro de vapers, o aumento da secreção de proteases, mucinas e NETs contribuiu para a inflamação crônica<sup>57</sup>.

Os usuários de ENDS apresentam redução da função endotelial e aumento dos marcadores séricos de inflamação e estresse oxidativo, particularmente NOX2 (uma isoforma reduzida de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato); isso se relaciona com o desenvolvimento de disfunção endotelial e progressão para aterosclerose. Curiosamente, no soro de pessoas passivamente expostas à fumaça do cigarro eletrônico, a capacidade antioxidante total, a atividade da catalase e a glutatona são reduzidas, semelhante ao fumo passivo de cigarros convencionais. Na amostra de urina de usuários de cigarro eletrônico, há uma correlação positiva entre a concentração de cotinina e a concentração total de metais, especificamente zinco. Este metal se correlaciona com o dano oxidativo do DNA<sup>57</sup>.

### **Patologia Pulmonar**

As consequências clínicas da desregulação nos mecanismos de imunidade são exemplificadas em um relato de caso de traqueomalácia grave. Homem de 53 anos, usuário exclusivo de cigarro eletrônico há sete anos, apresentava episódios frequentes de bronquite; os autores argumentaram que a exposição ao vaping combinada com defesa imunológica potencialmente alterada levou a insuficiência respiratória grave. Os estados pró-inflamatórios induzidos por esses dispositivos e os depósitos lipídicos no tecido podem produzir apresentações clínicas como o caso de uma consumidora de cigarro eletrônico de 45 anos. Sua imagem inicial mostrou nódulos pulmonares imitando câncer metastático; a biópsia pulmonar do paciente revelou área com células gigantes multinucleadas sugestivas de reação de corpo estranho a um material lipofílico. Após a interrupção do uso de cigarros eletrônicos, os nódulos pulmonares desapareceram<sup>57</sup>.

Em 2019, surgiram alguns relatos nos EUA sobre pacientes que tiveram EVALI. Entre janeiro de 2018 e agosto de 2019, 53 jovens em Wisconsin e Illinois apresentaram infiltrados pulmonares bilaterais; 80% dos pacientes fumaram e-líquidos contendo tetrahydrocannabinol (THC) e 17% usaram nicotina exclusivamente. A maioria dos pacientes EVALI eram adolescentes e adultos jovens saudáveis. A fisiopatologia não é bem compreendida; no entanto,



especulações apontam para certas substâncias, como acetato de vitamina E, em cartuchos de vape contendo maconha<sup>57</sup>.

Desde então, mais de 2.800 casos foram relatados ao CDC, resultando em pelo menos 68 mortes. Os pacientes com EVALI apresentavam leucocitose, velocidade de hemossedimentação elevada e níveis elevados de proteína C reativa no sangue periférico. O BALF apresentou predominância de macrófagos e neutrófilos; a radiografia de tórax revelou opacidades multifocais, multilobares, de extensão e distribuição variáveis, compatíveis com focos de consolidação alveolar, com presença de acetato de vitamina E em alguns relatos<sup>57</sup>.

A apresentação clínica mais frequente inclui falta de ar, tosse, dor torácica, sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, náusea e vômito, e sintomas neurológicos, incluindo dor de cabeça, letargia e confusão. Danos neurológicos graves foram relatados em um caso de lesão citotóxica do esplênio do corpo caloso em um paciente de 17 anos, consumidor diário de vaping de THC. Os benefícios da cessação de curto prazo do cigarro eletrônico em usuários regulares incluem a melhoria do estado de saúde das vias aéreas<sup>57</sup>.

Os cigarros eletrônicos (e-cigs) e, mais recentemente, os produtos de tabaco aquecido (HTP) oferecem alternativas para os fumantes, pois geralmente são percebidos como menos prejudiciais do que os cigarros convencionais. No entanto, é crucial 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, ecigs e cigarros convencionais, em relação a compostos nocivos ou potencialmente nocivos selecionados, e seus impactos tóxicos nas células BEAS-2B epiteliais brônquicas humanas. O HTP emitiu menos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e carbonilas do que o cigarro convencional. No entanto, as quantidades desses compostos em aerossóis HTP ainda eram maiores do que em vapores de e-cig. Concordantemente, o aerossol HTP mostrou citotoxicidade reduzida em comparação com a fumaça do cigarro, mas superior aos vapores de e-cig. HTP e e-cig tiveram o potencial de aumentar o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, de maneira semelhante à fumaça

do cigarro, mas após exposições mais intensas. Além disso, o aumento da potência do e-cig afetou os níveis de certos compostos tóxicos e o estresse oxidativo relacionado. Este estudo fornece dados importantes necessários para a 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-cig<sup>58</sup>.

Dentro da estrutura de redução de danos do tabaco, em que os fumantes idealmente deveriam poder escolher livremente entre uma variedade de alternativas para fumar, produtos de tabaco emergentes (como HTP) e e-cig parecem ter potencial de uma nova oferta promissora. No entanto, é fundamental que os fumantes conheçam e comparem os riscos à saúde desses diferentes dispositivos emergentes para determinar qual produto deve ser preferido para a cessação do tabagismo. Nosso estudo fornece dados comparativos sobre a composição química das emissões de HTP, e-cig e cigarro de tabaco e seus impactos toxicológicos nas células epiteliais brônquicas humanas. Primeiro relatamos que o HTP fornece um pouco menos de nicotina e emite quantidades muito menores de compostos carbonil e PAH do que o cigarro de tabaco. No entanto, as emissões de HTP ainda contêm compostos cancerígenos ( por exemplo , formaldeído, acetaldeído e benzo[a]pireno) e as quantidades de carbonilas e PAHs em aerossóis de HTP são maiores do que em vapores de e-cig . De acordo com os níveis de compostos tóxicos em cada aerossol, o aerossol HTP apresenta citotoxicidade reduzida em comparação com a fumaça do cigarro, mas superior aos vapores de e-cig . HTP e e-cig têm o potencial de aumentar o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, de maneira muito semelhante à fumaça do cigarro, mas somente após uma exposição mais intensa. Além disso, nossos dados confirmam que o uso de e-cig em configurações de potência mais altas emite compostos carbonila e PAH mais altos e, conseqüentemente, gera mais estresse oxidativo<sup>58</sup>.

Finalmente, este estudo contribui para uma melhor compreensão das propriedades de emissão de HTP e e-cig e seus impactos toxicológicos relacionados e fornece dados importantes necessários para fins de avaliação de risco, demonstrando que HTP pode ser menos prejudicial que o cigarro de

tabaco, mas consideravelmente mais prejudicial que o ecig . Outros estudos de longo prazo em modelos animais devem ser realizados para confirmar esses achados in vitro e permitir a avaliação de exposições crônicas a produtos de tabaco emergentes. Além dos impactos tóxicos desses produtos, a comparação de sua dependência é outro elemento-chave a ser considerado na estratégia de redução de danos do tabaco<sup>58</sup>.

Estudos epidemiológicos sugeriram que o tabagismo pode aumentar o risco de uma pessoa desenvolver vários tipos de câncer, incluindo câncer de pulmão. O câncer de pulmão se origina de células-tronco cancerígenas (CSCs), que constituem uma população de células menor em tumores e contribuem para a resistência e a recorrência dos medicamentos. Produtos de tabaco aquecidos (HTPs) produzem aerossóis que contêm nicotina e produtos químicos tóxicos. As evidências atuais, no entanto, são insuficientes para determinar com precisão se os HTPs são menos prejudiciais do que os cigarros queimados. Este estudo investigou os efeitos do extrato de fumaça de cigarro (CSE) de HTPs em CSCs de pulmão em linhas celulares de câncer de pulmão. Descobrimos que as CSCs induziram a proliferação de CSCs pulmonares e aumentaram os níveis de expressão de marcadores de células-tronco. Além disso, a CSE induziu a expressão da transição epitelial-mesenquimal (EMT) e a produção de citocinas. Esses resultados sugerem que HTPs podem induzir CSCs pulmonares in vitro<sup>59</sup>.

Camundongos machos C57BL6/J com doze semanas de idade foram divididos em três grupos e expostos ao ar, aerossol IQOS ou CS por seis meses. Os pesos corporais foram medidos mensalmente. Contagens de células totais no líquido de lavado broncoalveolar (LBA) foram determinadas nos pulmões, juntamente com exames histopatológicos e morfológicos. Análises de microarranjo e vias foram realizadas em espécimes de pulmão inteiro para determinar a expressão gênica, imuno-histoquímica e a apoptose. O ganho de peso foi suprimido e as contagens de neutrófilos e linfócitos aumentaram no BALF dos grupos CS e IQOS em comparação com o grupo controle. A exposição crônica ao IQOS levou ao enfisema pulmonar na mesma extensão que o observado no grupo CS, e os níveis de expressão gênica nas vias relacionadas à apoptose foram significativamente regulados nos pulmões dos camundongos expostos ao IQOS.

Os níveis de citocromo c, caspase-9 e -3 clivada e poli (ADP-ribose) polimerase-1 clivada e DNA de fita simples e números de células septais alveolares positivas para TUNEL foram significativamente aumentados no grupo IQOS em comparação com aqueles no controle. A exposição crônica ao enfisema pulmonar induzido por aerossol IQOS predominantemente por vias relacionadas à apoptose<sup>60</sup>.

A patogenicidade da doença cardiovascular (DCV) por fumar tabaco é bem conhecida, mas os efeitos CV de vaping de produtos de tabaco não combustíveis, como cigarros eletrônicos e produtos que não queimam (por exemplo, IQOS), e fumar maconha (MJ), são menos estudados. Perguntamos se 8 semanas de uso crônico de e-cigs, IQOS ou MJ em ratos causariam menos efeitos cardíacos adversos do que os cigarros de tabaco. Expusemos ratos SD a 1 sessão/dia (10 baforadas em 5 min) por 8 semanas com cigarros Marlboro Red (Cig), JUUL, IQOS, 10% THC MJ (MJ), MJ “placebo” com depleção de canabinóides (pb-MJ), ou ar. Realizamos ecocardiograma e medimos a pressão arterial sistólica consciente (PAS) a cada 2 semanas. Em seguida, realizamos telemetria de ECG consciente de 24 horas e mapeamento óptico ex vivo (OM) de arritmias e analisamos a fibrose intersticial. Por 1 hora após a exposição, a PAS foi agudamente aumentada por todos os produtos de tabaco e pb-MJ, enquanto apenas a maconha reduziu a PAS. A PAS de todos os grupos sem ar aumentou progressivamente ao longo de 8 semanas, excedendo 130 mmHg após 2 semanas e 140 mmHg após 4 semanas. A PAS aumentada por MJ foi maior do que por JUUL, IQOS ou pb-MJ. O desempenho cardíaco diminuiu e a massa ventricular aumentou. Todas as condições não aéreas levaram à redução da variabilidade geral da frequência cardíaca, incluindo a potência total, baixa e alta frequência do espectro de potência e SDNN, RMSSD e NN9 do método de domínio do tempo. O gráfico de Poincaré sugeriu um padrão de distribuição semelhante do intervalo RR. Curiosamente, quando comparado com o ar, a atividade física reduzida foi encontrada em todos os grupos experimentais. OM revelou que mais arritmias foram induzidas por estimulação elétrica: Cig, JUUL, IQOS, pb-MJ, MJ teve fibrilação atrial de 50%, 85,71%, 50%, 50%, 37,5% e taquicardia do ventrículo esquerdo (VE) de 62,5% , 71,43%, 37,5%, 37,5%, 75% respectivamente vs. 0% no ar,  $P < 0,05$ . A coloração fibrótica Sirius red mostrou

significativamente mais fibrose intersticial dos átrios e VE em todos os grupos em comparação com o ar. Embora não tenha sido encontrada diferença significativa na fibrose intersticial entre os produtos do tabaco, o MJ promoveu mais fibrose do VE do que o pb-MJ. Portanto, o uso de diferentes produtos de tabaco não-cigarro e maconha pode aumentar os riscos de DCV por causar hipertensão, redução do desempenho cardíaco, aumento da hipertrofia do VE e suscetibilidade a arritmias<sup>61</sup>.

Os dispositivos Heat-Not-Burn (HNB) são aprovados pela FDA como alternativas aos cigarros combustíveis, pois aquecem um líquido sem nicotina que passa pelo tabaco ou aquecem diretamente o tabaco a menos de 350 OC e, portanto, não entram em combustão. Especificamente, o IQOS (I-Quit-Ordinary-Smoking) é um dispositivo comercializado para reduzir significativamente a produção de produtos químicos nocivos e potencialmente nocivos em comparação com cigarros combustíveis. Esses produtos, que não são familiares para a maioria dos urologistas, podem produzir biomarcadores carcinogênicos de exposição (BoE) ligados ao câncer de bexiga durante o tabagismo semelhante aos cigarros combustíveis. Revisamos a literatura para avaliar as exposições a substâncias tóxicas e cancerígenas relacionadas ao câncer de bexiga de dispositivos HNB em comparação com cigarros combustíveis<sup>62</sup>.

BoE são medidas de exposição a constituintes nocivos e potencialmente nocivos em produtos de tabaco alternativos. BoE foram classificados de acordo com as Monografias da Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) sobre a Avaliação de Riscos Carcinogênicos para Humanos e referenciados usando o Collaborative on Health e o Banco de dados de ambiente, tóxicos e doenças para determinar uma ligação ao câncer de bexiga, agrupados por força de evidência. A quantidade de BoE foi avaliada com base em uma escala de 5 pontos<sup>62</sup>.

Nossa busca identificou 591 artigos, dos quais 16 preencheram os critérios finais de inclusão e foram incluídos para análise. Esses estudos descreveram 37 diferentes substâncias tóxicas de BoE, das quais 11 são BoE carcinogênicas (IARC Grupo 1 Carcinogênica para humanos), incluindo 7 que estão ligadas ao

câncer de bexiga. Especificamente, os dispositivos HNB produziram pireno, 4-aminobifenil, naftaleno, fluoreno, fenantreno, O-toluidina e 2-naftilamina, todos com forte associação ao câncer de bexiga, embora em níveis mais baixos do que os cigarros combustíveis (a quantidade de BoE foi 1,0 vs 3,3, respectivamente)<sup>62</sup>.

Os produtos HNB produzem BoE cancerígeno com uma forte ligação ao câncer de bexiga. As implicações a longo prazo do risco para esses carcinógenos são desconhecidas, mas preocupantes, dadas as semelhanças com a fumaça do cigarro combustível e sua relação estabelecida com o câncer de bexiga<sup>62</sup>.

### **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 àsquelas 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 casos<sup>63</sup>.

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 convencional<sup>63</sup>.

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 prazo<sup>64</sup>.

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 avaliaram<sup>20</sup>.

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 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 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 cigarros<sup>20</sup>.

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 significativas<sup>20</sup>.

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 (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 subescalas<sup>20</sup>.

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, 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 fumo<sup>20</sup>.

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 clara<sup>20</sup>.

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 significativamente<sup>65</sup>.

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 $\alpha$ -VI, 8-epi-PGF2 $\alpha$ , 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 $\alpha$ , sICAM1, 11-DTX-B2, macrófagos e IL1 $\beta$ . Houve apenas um estudo que mediu e registrou diferenças em relação aos fatores de crescimento<sup>65</sup>.

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 0,25<sup>66</sup>.

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 observado<sup>37</sup>.

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 semanas<sup>37</sup>.

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 desconhecido<sup>37</sup>.

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 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 asma<sup>67</sup>.

Vinte fumantes ativos e saudáveis (10 homens e 10 mulheres;  $21,9 \pm 2,6$  anos;  $1 \pm 1$  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 <sup>TM</sup>, Omron, Kyoto, Japão), enquanto a pressão arterial central e os parâmetros de rigidez arterial foram medidos por Mobil-O-Graph <sup>TM</sup> (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 aumentado<sup>68</sup>.

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 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 calor<sup>69</sup>.

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-fumantes<sup>70</sup>.

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 os sujeitos fumaram aleatoriamente: (a) HNBC (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 Alx @ 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 Alx @ 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 Alx @ 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 arterial<sup>71</sup>.

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 (SaO<sub>2</sub>%), 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, SaO<sub>2</sub>%, 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 SaO<sub>2</sub>% 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, SaO<sub>2</sub>% 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 respiratórias<sup>72</sup>.

Cento e sessenta fumantes americanos adultos saudáveis participaram deste estudo randomizado, três braços, grupo paralelo, estudo clínico controlado. Os 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 F<sub>2</sub>) e cardiovascular F<sub>2</sub>. 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 B<sub>2</sub>) 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 fumar<sup>73</sup>.

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 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, triglicerídeo, sICAM-1, contagem de leucócitos, 11-DHTXB2, 2,3-d-TXB2, 8-epi-PGF2 $\alpha$ , 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 tabaco<sup>74</sup>.

Aquecer em vez de queimar o tabaco pode reduzir ou eliminar a formação de constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais (HPHC) que são 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 CHTP<sup>75</sup>.



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/ m<sup>3</sup> e para TCC > 1000 microgramas/ m<sup>3</sup>). 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/m<sup>3</sup> para Glo, vs. 25 (15; 57) micrograma/m<sup>3</sup> para IQOS, e 73 (15; 559) micrograma/m<sup>3</sup> 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 HNBC na poluição interna<sup>76</sup>.

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 (PM<sub>1</sub>, PM<sub>2.5</sub> e PM<sub>10</sub>), carbono negro, monóxido de carbono (CO) e dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) 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 CO<sub>2</sub> 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 interno<sup>77</sup>.

O uso generalizado do dispositivo JUUL desencadeou uma discussão sobre os efeitos que esses produtos têm na redução de danos. Portanto, realizamos um estudo comparando diretamente o dispositivo JUUL com um cigarro, um produto de tabaco aquecido e um cigarro eletrônico sem nicotina para examinar os efeitos agudos na rigidez arterial. Este estudo cruzado examina 20 fumantes ocasionais. Os participantes do estudo usaram cada um dos quatro dispositivos para fumar por 5 minutos seguindo um protocolo. A pressão arterial periférica e os parâmetros de rigidez arterial e função vasodilatadora endotelial, como o índice de hiperemia reativa e o índice de aumento, foram medidos usando o EndoPAT2000 antes e depois<sup>78</sup>.

Além de alterações hemodinâmicas periféricas significativas após 5 e 10 min ( $p < 0,05$ ), o índice de hiperemia reativa apresentou diminuição significativa para todos os dispositivos 15 min após o consumo e permaneceu significativamente diminuído após 60 min ( $p < 0,01$ ). O índice de aumento ajustado para uma frequência cardíaca de 75 bpm aumentou significativamente para todos os dispositivos 15 e 60 minutos após o consumo ( $p < 0,01$ ). Em conclusão, os aumentos na pressão arterial e rigidez arterial são semelhantes após fumar, JUULing, aquecimento e vaping. Essas alterações podem estar associadas ao aumento dos riscos cardiovasculares; no entanto, é necessária uma avaliação dos efeitos a longo prazo do JUULing, vaping e aquecimento<sup>78</sup>.

O IQOS é um novo produto de tabaco que se afirma ser mais seguro do que o cigarro convencional devido ao sistema de aquecimento sem queima. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos agudos do tabagismo IQOS nas funções sistólica e diastólica do miocárdio e também comparar os impactos agudos do IQOS com o tabagismo. Neste estudo prospectivo, vinte e sete participantes saudáveis que usavam o IQOS foram incluídos. O ecocardiograma trans torácico foi realizado três vezes para cada participante; antes de fumar qualquer produto do tabaco (grupo 1), após fumar IQOS (grupo 2), após fumar cigarro (grupo 3). Além das medidas ecocardiográficas convencionais, foram realizadas análises de deformação do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD) por ecocardiografia. Em comparação com o status de não fumante, o “strain” longitudinal global (GLS) do VE diminuiu após o IQOS e o tabagismo ( $-18,9 \pm 2,4\%$  na linha de base vs.  $-17,9 \pm 2,4\%$  no IQOS vs.  $-17,9 \pm 2,8\%$  no tabagismo;  $p = 0,003$ ,  $p = 0,001$ ; respectivamente). O strain circunferencial global (GCS) do VE reduziu após IQOS e tabagismo ( $-19,8 \pm 4,4\%$  na linha de base vs.  $-18,3 \pm 3,9\%$  no IQOS vs.  $-17,5 \pm 3,9\%$  no tabagismo;  $p = 0,005$ ,  $p < 0,001$ ; respectivamente). O RV GLS foi significativamente menor nos grupos que fumavam IQOS e cigarro ( $-23,2 \pm 4,6\%$  na linha de base vs.  $-21,4 \pm 4,1\%$  no IQOS vs.  $-19,4 \pm 4,1\%$  no tabagismo;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ; respectivamente). O tabagismo IQOS (calor não queimado) prejudica as funções sistólica e diastólica do miocárdio na fase aguda, como o tabagismo convencional. O uso do IQOS está aumentando entre adultos jovens nos últimos anos, portanto, mais estudos devem ser projetados para avaliar os efeitos crônicos do IQOS na função miocárdica<sup>79</sup>.

Os produtos de tabaco aquecidos (HTPs) são promovidos como menos nocivos do que os cigarros combustíveis, mas as evidências epidemiológicas são escassas, especialmente em jovens. Investigar as associações de sintomas respiratórios persistentes com uso de HTP, uso de cigarro e uso duplo entre jovens de Hong Kong. Esta foi uma pesquisa de base escolar transversal em todo o território, realizada de outubro de 2018 a julho de 2019, usando um questionário anônimo. As escolas foram convidadas aleatoriamente de uma amostra estratificada proporcional em todos os 18 distritos de Hong Kong. Produziram razões de prevalência ajustadas (APRs) de sintomas respiratórios

em (1) usuários de HTP anteriores e atuais (vs. nunca) em toda a amostra e estratificados por status de uso de cigarro e (2) HTP exclusivo e usuários duplos vs. usuários exclusivos de cigarros<sup>80</sup>.

Uso anterior e atual de cigarros, HTPs, cigarros eletrônicos e outros produtos de tabaco. Sintomas respiratórios por 3 meses consecutivos nos últimos 12 meses. O estudo incluiu 33.627 estudantes com idade média (DP) de 14,8 (1,9) anos; 51,3% (18.171) eram meninos. Os sintomas respiratórios foram relatados por 16,3% (n = 5.549) de todos os alunos, 29,3% (n = 226) dos usuários atuais de cigarros eletrônicos, 31,2% (n = 314) dos usuários atuais de cigarros e 33,5% (n = 179) dos usuários atuais de HTPs. Os sintomas respiratórios foram associados ao uso anterior (APR, 1,30; IC 95%, 1,06-1,59) e atual (APR, 1,59; IC 95%, 1,23-2,06) versus nunca uso de HTP e uso atual versus nunca cigarro (APR, 1,50; 95% CI, 1,30-1,74) após ajuste para vários usos de tabaco. Associações entre sintomas respiratórios e uso atual vs. nunca HTP foram observadas em nunca (APR, 1,88; IC 95%, 1,36-2,59) e ex. (APR, 2,15; IC 95%, 1,12-4,12) usuários de cigarros, mas não em usuários de cigarros atuais usuários (APR, 1,24; IC 95%, 0,97-1,59). Os sintomas respiratórios foram associados ao uso exclusivo de HTP (APR, 1,46, 95% CI, 1,15-1,86) e ao uso duplo (APR, 1,29; 95% CI, 1,08-1,54) versus uso exclusivo de cigarros. Não houve associação entre uso atual exclusivo de HTP (vs. cigarro) e sintomas respiratórios (1,40; IC 95%, 0,93-2,11)<sup>80</sup>.

Este estudo transversal constatou que o uso anterior e atual de HTP foram associados a sintomas respiratórios persistentes entre os jovens, especialmente entre nunca e ex-usuários de cigarro. Os sintomas respiratórios foram mais prevalentes em usuários exclusivos de HTP e usuários duplos do que em usuários exclusivos de cigarros. Esses achados sugerem que o uso de HTPs em vez de cigarros pode não reduzir os riscos à saúde<sup>80</sup>.

Os produtos de tabaco aquecido (HTP) são uma forma de entrega de nicotina destinada a ser uma alternativa aos cigarros tradicionais. Os produtos de tabaco HTP são vendidos aos consumidores como uma alternativa menos prejudicial aos cigarros tradicionais, tanto para usuários quanto para espectadores. O real

impacto do HTP na saúde dos usuários e seu impacto geral na saúde pública ainda não é totalmente conhecido. Foi realizada uma busca sistemática da literatura para identificar estudos relevantes publicados em inglês de 2015 a fevereiro de 2021. Foram considerados 25 estudos (independentes e patrocinados pela indústria do tabaco). A análise dos biomarcadores de exposição e biomarcadores cardiovasculares e respiratórios mostrou diferenças entre fumantes e usuários de produtos de tabaco aquecidos. Melhorias nos marcadores de risco clinicamente relevantes, especialmente colesterol, sICAM-1, 8-epi-PGF2, 11-DTX-B2, HDL e VEF1, foram observadas em comparação com fumantes persistentes. Por outro lado, foi relatado que a exposição ao IQOS altera a função mitocondrial, o que pode exagerar ainda mais a inflamação das vias aéreas, a remodelação das vias aéreas e o câncer de pulmão. Esses produtos têm o potencial de aumentar o estresse oxidativo e aumentar as infecções do trato respiratório, aumentando a adesão microbiana ao trato respiratório. Nossa revisão sugere que os produtos HTP podem ser produtos com risco reduzido de doenças crônicas, incluindo doenças respiratórias e cardiovasculares e câncer em comparação com o tabagismo tradicional, embora no caso de não fumantes até agora, possam representar um risco de sua ocorrência. Pesquisas parecem ser necessárias para avaliar a frequência do uso de HTP e seus potenciais efeitos negativos para a saúde<sup>81</sup>.

## **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 THC<sup>82</sup>.

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 semelhantes<sup>83</sup>.

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 possível<sup>84</sup>.

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 PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> 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 sequelas<sup>85</sup>.

## 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  $< 0,001$ )<sup>86</sup>.



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), respectivamente<sup>86</sup>.

### **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 HTPs<sup>87</sup>.

## 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 discrição 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, 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%)<sup>88</sup>.

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%**<sup>36</sup>.

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 aquecidos<sup>36</sup>.

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 (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 anos<sup>36</sup>.

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 fumar<sup>36</sup>.

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 iQOS<sup>36</sup>.

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%), tabaco sem fumaça (3,1%), narguilé (2,7%), produtos de fumo aquecido (1,4%) e fumo para cachimbo (0,7%)<sup>89</sup>.

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%)<sup>89</sup>.

No Canadá entre 2018 e 2019, o uso de qualquer produto de tabaco era de 22,8%, e 2,2% de produtos de tabaco aquecido<sup>90</sup>.

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 / plom TECH** e 0,8% para **glo** (o mesmo entrevistado pode ter usado mais de um produto). As taxas de tabagismo 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 graves<sup>20</sup>.

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 diário<sup>20</sup>.

Para a pergunta "Você já usou HTPs?", 36,8% do total de usuários de tabaco foi 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%)<sup>91</sup>.

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  $\geq 55$  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 eletrônicos<sup>92</sup>.

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%: 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  $\geq 65$  anos de idade; p para tendência <0,001)<sup>93</sup>.

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 mentolados<sup>94</sup>.

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 2019<sup>95</sup>.

A porcentagem 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 porcentagem de alunos que já experimentaram o IQOS era maior entre meninos, alunos na 12ª 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-tabaco<sup>96</sup>.

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 fumo<sup>96</sup>.

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 relataram apenas falar inglês em casa eram mais propensos a relatar conhecimento sobre HTPs<sup>87</sup>.

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 HTPs<sup>87</sup>.

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 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 vida<sup>87</sup>.

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 2020<sup>97</sup>.

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%)<sup>98</sup>.

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 idade<sup>99</sup>.

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 introdução<sup>99</sup>.

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 fizeram<sup>100</sup>.

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 2016<sup>100</sup>.

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 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%, respectivamente<sup>100</sup>.

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 glo<sup>101</sup>.

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%)<sup>102</sup>.

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%)<sup>102</sup>.

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 tabaco<sup>103</sup>.

O monitoramento regular do uso do tabaco é uma ferramenta básica da política de controle do tabagismo. Este estudo teve como objetivo (1) avaliar a prevalência atual e os padrões de uso de tabaco e cigarro eletrônico, bem como (2) identificar fatores socioeconômicos associados ao comportamento de fumar entre adultos na Polônia. Este estudo transversal foi realizado em março de 2022 em uma amostra representativa nacional de 1.090 adultos na Polônia. Foi utilizada a técnica de entrevista na web assistida por computador. Tabagismo diário foi declarado por 28,8% dos entrevistados (27,1% do sexo feminino e 30,8% do sexo masculino;  $p = 0,2$ ) e 4,2% eram fumantes ocasionais (4,2% do sexo feminino e 4,3% do sexo masculino;  $p = 0,8$ ). A maioria dos fumantes atuais (62,1%) fumava cigarro normal e 25,2% fumavam cigarro enrolado à mão. A prevalência de uso diário de cigarro eletrônico foi de 4,8% (4,0% no sexo feminino e 5,6% no sexo masculino;  $p = 0,2$ ). O uso diário de tabaco aquecido foi declarado por 4,0% dos entrevistados (5,1% do sexo feminino e 2,9% do sexo masculino;  $p = 0,07$ ). Idade, ter filhos e escolaridade foram significativamente associados ao tabagismo diário atual. Este estudo revelou uma alta prevalência de uso de tabaco e cigarro eletrônico entre adultos na Polônia. Os dados apresentados ressaltam a importância de mais melhorias na adoção de uma estratégia abrangente de controle do tabagismo na Polónia<sup>104</sup>.

Os produtos de tabaco aquecidos (HTP) são uma classe relativamente nova de produtos de tabaco, com dados limitados sobre padrões de uso. Avaliamos a prevalência e os motivos de uso entre pessoas de 15 anos em 27 estados membros da União Europeia e no Reino Unido. Foi analisado o inquérito Euro barômetro de 2020 (93,2) ( $n=28.300$ , com 15 anos). As análises de regressão multinível avaliaram as diferenças sociodemográficas em uso, enquanto análises separadas investigaram as razões para começar a usar HTP. Os resultados são apresentados como Odds Ratios (aOR) ajustados e porcentagens ponderadas com Intervalos de Confiança de 95% (IC95%). No geral, 6,5% (IC 95% 6.1;7.0) dos participantes já usaram um HTP. 1,3% (1,1%;1,5%) dos participantes eram usuários atuais de HTP e 0,7% (0,6% a 0,9%) de usuários diários. Fumantes de

tabaco atuais e ex-fumantes eram mais propensos do que nunca fumantes de tabaco a usar HTP (aOR 36,3 (22,9;57,5) e 7,3 (4,3;12,3), respectivamente. Este é o aOR para uso diário = 7,77 (6,56;9,21) em comparação com aqueles com 55 anos. 51,3% dos usuários de HTP relataram pelo menos uso concomitante semanal de tabaco combustível. Entre aqueles que relataram uso de HTP, mas não cigarros eletrônicos, o motivo mais popular para o uso foi a percepção de que os HTP são menos prejudiciais do que fumar tabaco (39,5%), seguido pelo uso por amigos (28,4%) e parar ou reduzir o tabagismo (28,2%), embora o uso atual e diário permaneça baixo. O uso atual é mais comum entre pessoas mais jovens, fumantes atuais e ex-fumantes<sup>105</sup>.

O Japão é o principal mercado de produtos de tabaco aquecidos (HTPs). Avaliamos a prevalência mais recente do uso de HTP, incluindo novos produtos (Ploom S, glo sens e Pulze). Os dados foram obtidos a partir de uma pesquisa autorrelatada na Internet realizada durante fevereiro-março de 2020 com indivíduos de 15 a 74 anos no Japão (n = 9.044). A prevalência de uso de HTP atual (últimos 30 dias) e tabagismo foi computada. A análise de regressão foi realizada para examinar os preditores do uso de HTP entre os fumantes de cigarro atuais (n = 1.478). Todas as análises foram ponderadas para levar em conta o viés de seleção na pesquisa na internet usando uma amostra nacionalmente representativa da população japonesa. Em 2020, a prevalência de uso atual de HTP e tabagismo foi de 10,9% e 25,9% no Japão, respectivamente. A marca HTP mais utilizada foi a IQOS (5,7%), seguida pela Ploom TECH/ Ploom TECH+ (5,4%) e glo (2,6%). O uso de Ploom S, glo sens e Pulze foi de 1,6%, 0,8% e 0,6%, respectivamente. Entre os fumantes atuais, 34,9% dos que tinham interesse em parar de fumar e 30,5% dos que não tinham interesse em parar relataram uso concomitante de HTP, respectivamente (diferença não significativa). Fumantes que relataram ter múltiplas condições crônicas (aPR = 2,31), consumo de álcool (aPR = 2,07) e uso de cigarro eletrônico (aPR = 1,88) foram mais propensos a usar um HTP em comparação com aqueles que não relataram essas características. O uso de HTP permaneceu predominante no Japão. Um em cada três fumantes atuais usava HTPs, independentemente de estar interessado em parar de fumar. A vigilância

contínua é importante para informar as estratégias nacionais e globais de controle do tabaco<sup>106</sup>.

Vários produtos de tabaco sem fumaça e/ou contendo nicotina (HTP) surgiram nos últimos anos para apoiar as estratégias de redução de danos do tabaco e reduzir os riscos à saúde individual e os danos da população em relação ao tabagismo contínuo. Este artigo descreve a prevalência nacional e os padrões de uso de HTP no Japão após a comercialização de um HTP livre de fumaça, o produto de tabaco aquecido IQOS (Philip Morris International). Analisamos os primeiros dados anuais (2016–2017) de duas pesquisas transversais repetidas realizadas em uma amostra representativa da população japonesa geral adulta ( $\geq 20$  anos de idade) (N = 4.878) e uma amostra de usuários adultos do IQOS (N = 2.000). Avaliamos a prevalência do uso atual de HTP de acordo com o tipo de produto (cigarros, IQOS, cigarros eletrônicos e outros HTPs) na população geral e padrões de uso de HTP na amostra de usuários do IQOS. A prevalência de uso atual em todos os HTP na população geral amostrada foi de 18,5% (intervalo de confiança de 95% 17,2–19,5%), com 17,5% (16,4–18,6%) para tabagismo e 1,8% (1,4–2,2%) para IQOS usar. Relativamente à distribuição dos padrões de utilização no inquérito aos utilizadores do IQOS, a maioria (63,4% [61,2–65,6%]) eram utilizadores exclusivos do IQOS, seguidos por 20,6% (18,7–22,5%) dos indivíduos que referiram dupla utilização do IQOS e cigarros. No Japão, o tabagismo continua sendo a forma mais prevalente de consumir HTP; no entanto, o IQOS está sendo adotado por um número crescente de fumantes japoneses adultos. Essas descobertas servem como dados de base para monitorar as tendências ao longo do tempo no uso e adoção do potencial HTP sem fumo no Japão<sup>107</sup>.

## 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 fumantes<sup>36</sup>.

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 fumar<sup>36</sup>.

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 por qualquer outro motivo. Entre nunca fumantes e ex-fumantes de longa data (n = 9.777), cinco disseram que estavam usando produtos de tabaco aquecidos<sup>36</sup>.

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 aquecidos<sup>20</sup>.

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 HTPs<sup>108</sup>.

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 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 mês<sup>91</sup>.

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 referência<sup>92</sup>.

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 país<sup>93</sup>.

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 2018<sup>109</sup>.

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%, respectivamente<sup>109</sup>.

O uso de produtos de tabaco aquecido (HTP) no Japão aumentou rapidamente. Apesar dessa rápida disseminação, pouco se sabe sobre os efeitos na saúde do uso de HTP. Realizamos um estudo de coorte longitudinal para investigar a mudança nos hábitos de fumar após a disseminação do uso de HTP e seu efeito

no declínio do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1). Os participantes consistiam em uma população residente (n = 2.612; idade média, 67,7 anos) com medição de VEF1 em 2012–2014 e 2018–2019, e uma população local de trabalho (n = 722; idade média de 49,3 anos) sem dados de VEF1. Os participantes foram categorizados como fumantes apenas de cigarros combustíveis, usuários apenas de HTP, usuários duplos, ex-fumantes e nunca fumantes. A associação entre o grupo de fumantes e a mudança no consumo de fumo em uma média de 5,6 anos foi examinada. As diferenças na variação anual do VEF1 entre os grupos de fumantes foram examinadas na população residente. A prevalência de usuários únicos e duplos de HTP em 2018-2019 foi de 0,8% e 0,6% na população residente e 5,0% e 1,9% na população do local de trabalho, respectivamente. O número total de produtos de tabaco fumados = usados aumentou em usuários duplos em comparação com a linha de base, mas não em outros. O declínio anual do VEF1 em usuários duplos tendeu a ser maior do que em fumantes apenas de cigarro. Os participantes que mudaram para o uso apenas de HTP 1,7 anos antes tiveram um declínio de VEF1 semelhante ao dos fumantes apenas de cigarro. O uso de HTP, incluindo o uso duplo, é prevalente mesmo em uma região rural do Japão. Os usuários duplos parecem fumar = usar mais produtos de tabaco e ter um declínio maior do VEF1. A política de tabaco deve considerar o uso duplo como de alto risco<sup>110</sup>.

Os produtos de tabaco aquecido (HTPs) estão disponíveis no mercado coreano desde junho de 2017. Neste estudo, examinamos a prevalência e os preditores de uso de HTP entre adolescentes coreanos e a associação entre HTP e uso de cigarro eletrônico (EC) e tentativas de parar de fumar convencional tabagismo (CC). Analisamos os dados de uma amostra representativa (n = 60.040) de alunos de 13 a 18 anos do ensino fundamental e médio na Coreia que participaram da 14<sup>a</sup> Pesquisa baseada na Web de comportamento de risco para jovens da Coreia em 2018. A prevalência de uso de HTP entre adolescentes coreanos foi de 2,9% (homens: 4,4%, mulheres: 1,2%), um ano após a introdução de HTPs no mercado coreano. Além disso, 81,3% dos 1.568 usuários de HTP já foram usuários triplos de HTPs, ECs e CCs. A análise multivariada revelou que o uso de HTP sempre foi maior entre homens, estudantes de nível superior, usuários atuais de CC e/ou CE e bebedores de álcool. Entre os

fumantes atuais de CC, já usuários de CEs (28%-30%) e usuários de HTP e usuários atuais de CE (48%) foram mais propensos a tentar parar de fumar CC do que aqueles que nunca usaram HTPs e CEs. No entanto, houve menos usuários de HTP e/ou EC entre os fumantes de CC que pararam de fumar com sucesso. Muitos adolescentes, principalmente usuários de CC e CE, já haviam usado HTPs logo após a introdução de HTPs na Coreia. O uso de novos tipos de produtos de tabaco está associado a menores chances de abstinência de CCs; portanto, é importante proteger os adolescentes deles<sup>111</sup>.

Este estudo examinou fatores sociodemográficos e relacionados ao tabaco do uso de produtos de tabaco aquecido (HTPs) entre fumantes adultos na Coreia do Sul, onde as vendas de HTPs têm aumentado rapidamente desde seu lançamento em junho de 2017. Antes do lançamento de HTPs na Coreia, os participantes eram homens que nunca fumaram (234 fumantes atuais e 37 desistentes) que participaram da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia de 2015 a 2017 por meio de entrevista individual e concordaram em participar das pesquisas de acompanhamento por telefone em dezembro de 2017. Os dados foram analisados por meio de regressão logística, para explorar fatores sociodemográficos e relacionados ao comportamento de fumar do uso de HTPs. No geral, 10,7% (29/271) dos participantes responderam usando HTPs e 8,1% (22/271) eram usuários atuais de HTPs no momento da pesquisa de acompanhamento. A análise multivariada mostrou que o uso de HTPs está associado à meia-idade (36 a 49 anos) (aOR = 3,72, IC = 1,16–12,0) (vs.  $\geq$  50 anos), maior renda (4T vs. 1Q: aOR = 2,71, IC = 1,16–6,34) e nível educacional superior (universidade ou superior: aOR = 2,40, IC = 0,87–6,60). Além disso, a experiência de vaping na linha de base foi altamente associada ao uso de HTPs (aOR = 3,11, CI = 1,22-7,93 para a experiência anterior; aOR = 9,14, CI = 2,34-35,6 para atual). No entanto, a quantidade de fumo e o nível de motivação para parar de fumar não foram preditores do uso futuro de HTPs quando limitados aos fumantes atuais no início do estudo. Os resultados mostraram que a experiência de vaping, independentemente do comportamento atual de fumar e do status socioeconômico mais alto, foi associada ao uso subsequente de HTPs entre os fumantes. Mais estudos são necessários para explorar se essa associação é causal<sup>112</sup>.

## 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 insignificante<sup>113</sup>.

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 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 depois<sup>114</sup>.

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 atuais<sup>98</sup>.

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 HTPs<sup>102</sup>.

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 razão<sup>115</sup>.

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 HTPs<sup>116</sup>.

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 fumantes<sup>116</sup>.

O grupo de participantes foi composto por 3.903 nunca fumantes e 2.044 ex-fumantes (1.850 fumantes que deixaram de fumar há muito tempo e 194 que deixaram de fumar recentemente). Destes, 308 (5,2%) usaram HTPs na linha de base. Mais especificamente, 39 (1,0%) nunca fumaram, 170 (9,2%) fumantes que deixaram de fumar há muito tempo e 99 (51,0%) fumantes que deixaram de fumar recentemente usaram HTPs. Participantes de meia-idade, homens, de alta renda, casados ou divorciados/viúvos, com um membro da família fumante, etilista e fumante que parou de fumar recentemente foram mais propensos a usar HTPs. Um ano depois, 97 (1,7%) usuários não-HTP e 39 (12,6%) usuários HTP fumaram cigarros combustíveis. Na pesquisa de 2020, 283 (4,8%) usaram HTPs; destes, 235 (83,0%) também usaram HTPs em 2019<sup>116</sup>.

Após o ajuste para covariáveis, exceto para o status de tabagismo combustível, os usuários de HTP eram mais propensos a recair/iniciar o tabagismo (modelo 1: OR = 5,54, IC 95% 3,62 a 8,48). A associação foi explicada principalmente



pelo status de consumo de cigarros combustíveis 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 depois do que nunca fumaram (OR = 4,33, IC 95% 2,56 a 7,30 para fumantes que deixaram de fumar há muito tempo; OR = 28,53, IC 95% 15,06 a 54,03 para fumantes que deixaram de fumar recentemente). Idade mais jovem, homens, menor escolaridade e divorciados/viúvos também foram associados à recaída/início do tabagismo<sup>117</sup>.

Entre os fumantes que deixaram de fumar recentemente, o uso de HTP não foi associado à recaída/início do tabagismo combustível 1 ano depois (OR = 0,59, IC 95% 0,28 a 1,26). Por outro lado, entre os fumantes que deixaram de fumar há muito tempo e os que nunca fumaram, aqueles que usaram HTPs foram mais propensos a recair/iniciar o uso de cigarros combustíveis (OR=2,80, IC 95% 1,42 a 5,52 e OR=9,95, IC 95% 3,39 a 29.16, respectivamente). Além do uso de HTP, o menor nível educacional foi associado à recaída do tabagismo combustível, enquanto a idade mais jovem e o uso de maconha no ano foram associados à iniciação do tabagismo combustível<sup>117</sup>.

### **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 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%)<sup>94</sup>.

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)<sup>94</sup>.

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%)<sup>97</sup>.

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 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 HTPs<sup>98</sup>.

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 HTPs<sup>99</sup>.

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 uso<sup>99</sup>.

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  $\geq 50$  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%)<sup>118</sup>.

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  $\geq 50$  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 CC<sup>118</sup>.

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 geral<sup>102</sup>.

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%)<sup>103</sup>.

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)<sup>119</sup>.

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%)<sup>115</sup>.

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%)<sup>115</sup>.

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])<sup>116</sup>.

Entre os adultos pesquisados, as maiores proporções foram observadas no respondentes do sexo feminino (51,6%), idade entre 25 e 55 anos (55%), residência urbana (56,9%), escolaridade até o ensino médio ou superior (66,9%), categoria ocupacional de não governamental ou autônomo (39,3%), e categoria de riqueza dos mais pobres e mais pobres (46,2%)<sup>120</sup>.

O uso atual total de CS é de 30,2% (IC 95%: 28,1, 32,3), com uso de CE maior que HTP em 3,4% (IC 95%: 2,6, 4,1). A consciência para CE em 76,4% (IC 95%: 74,3, 78,6) foi mais que o dobro para HTP, o que corresponde a mais da população ter tentado usar CE em 7,8% (IC 95%: 6,8, 8,9) quando comparado ao HTP. A idade média de início do CS foi geralmente menor em 21,1 anos (IC 95%: 16,8, 25,4), em comparação com EC e HTP, que atrai um público um pouco mais velho. Os escores médios de conhecimento sobre as complicações de saúde do tabagismo foram semelhantes entre os indivíduos cientes de CS, EC e HTP<sup>120</sup>.

O uso de CE e HTP (mesmo uma vez) foi muito maior entre os indivíduos que eram atualmente CS em comparação com aqueles não envolvidos em CS (ex-CS, nunca CS). Por exemplo, a proporção de usuários atuais de CE foi de 8,13, 1,25 e 0,37 entre CS atual, ex-CS e nunca CS, respectivamente. O mais notável foi o atual 'uso duplo' de produtos de tabaco, que inclui o uso de CS juntamente com EC ou HTP, que é de 8,1% e 3,6%, respectivamente. O uso de politabaco (CS + EC + HTP) foi de 2,9%<sup>120</sup>.

Do total de 4.571 pesquisados, 1.243 (27,3%) estavam envolvidos em SC atual. Apenas 300 (24,4%) dos atuais CS haviam 'tentado parar de fumar' nos últimos

12 meses. Destes 300, apenas 38 (12,5%) e 26 (8,6%) tentaram usar CE e HTP, respectivamente, para sair do CS. Entre os CS atuais, 512 (41,2%) não estavam com 'nenhum interesse' em parar de fumar. Os motivos mais comuns citados para isso foram 'gostar de fumar' (86,4%), 'fumar ajuda a reduzir o estresse' (65,9%), 'fumar ajuda a ficar alerta' (45,1%), 'não ter a confiança de que podem parar' (44,7%) e 'não acreditam que fumar seja prejudicial à saúde' (39,8%)<sup>120</sup>.

Dos 4.571 adultos pesquisados, 3.271 (70,8%) e 1.085 (23,7%) estavam cientes de CE e HTP, respectivamente. Desses cientes, 113 (3,7%) e 47 (2,0%) eram usuários atuais de CE e HTP, respectivamente. As principais razões citadas para as informações sobre os perigos do tabagismo e o maior escore de conhecimento das complicações de saúde do tabagismo tiveram 0,8 (IC 95%: 0,6, 1,0) e 0,9 (IC 95%: 0,9, 1,0) menores chances de se envolver em CS, enquanto aqueles indivíduos expostos a pelo menos um material promocional de cigarro tiveram 1,7 chance maior (IC 95%: 1,3, 2,1) de participar de CS em comparação com adultos que não foram expostos a nenhum. Após o ajuste para fatores individuais e relacionados ao tabaco, 'já usou' (mesmo uma vez) de CE ou HTP foi associado com área de residência, riqueza, escolaridade, tentativa de parar de fumar e número de cigarros fumados por dia. Indivíduos de áreas urbanas tiveram 1,7 (IC 95%: 1,1, 2,7) maiores chances de usar CE do que aqueles de áreas rurais. Da mesma forma, os indivíduos mais ricos tiveram 2,7 (IC 95%: 1,2, 6,1) maiores chances de 'usar sempre' de CE e os indivíduos mais ricos tiveram chances 0,01 vezes menores de usar HTP (aOR 0,01, IC 95%: 0,01, 0,3) comparado aos mais pobres. Indivíduos que atingiram o ensino superior tiveram 13 vezes mais chances de 'usar sempre' de CE (aOR 13,5, IC 95%: 1,3, 142,7), enquanto adultos com educação até o ensino médio tiveram 3,7 vezes mais chances de 'usar' de HTP (aOR 3,7, 95% CI: 1,1, 11,6). Adultos que tentaram parar de fumar nos últimos 12 meses tiveram 1,8 (IC 95%: 1,0, 3,0) maior chance de 'usar sempre' CE. Indivíduos que fumavam mais de 20 cigarros por dia tinham 2,5 (IC 95%: 1,2, 5,1) maiores chances de 'usar sempre' CE<sup>120</sup>.

Os produtos de tabaco aquecido (HTP) diversificaram os mercados globais de tabaco e as características do usuário permanecem pouco estudadas. Este estudo avaliou características sociodemográficas, percepções relacionadas à

nicotina e comportamentos de usuários atuais de HTP em uma amostra de usuários de nicotina adultos (18+ anos) em quatro países<sup>121</sup>.

Os dados foram de fumantes atuais ou usuários de produtos vaping de nicotina (NVP; conhecidos como “cigarros eletrônicos”) do Canadá, Inglaterra, Estados Unidos e Austrália (n = 11.421) que participaram da Pesquisa de Fumo e Vaping em Quatro Países da ITC de 2018. Os usuários de HTP atuais (pelo menos mensalmente) foram caracterizados (n = 441), e regressões logísticas multivariáveis ponderadas examinaram os correlatos do uso de HTP<sup>121</sup>.

Comparados aos não usuários, os usuários atuais de HTP eram mais jovens (média de idade: 44,4 vs. 31,0 anos;  $p < 0,001$ ) e tinham status socioeconômico mais alto ( $p < 0,001$ ). A maioria dos usuários atuais de HTP usa HTPs não diariamente (diariamente: 40,3% vs. não diariamente: 59,7%). A maioria dos usuários de HTP usava simultaneamente cigarros e NVPs (90,5%). Entre os usuários simultâneos de cigarro-HTP-NVP, 36,2% usavam todos os três produtos diariamente. O uso de outros produtos de tabaco queimado (charutos, cigarrilhas, cachimbo, narguilé/narguilé), cannabis e consumo excessivo de álcool foram associados ao uso atual de HTP. O uso de HTP foi mais comum entre fumantes que pretendiam parar dentro de 6 meses ou relataram uma tentativa de parar nos últimos 18 meses e vapers que experimentaram efeitos colaterais negativos<sup>121</sup>.

Os usuários de HTP nesta amostra tendiam a ser mais jovens e mais ricos. A maioria relatou uso concomitante de vários produtos de nicotina e outras substâncias. Os fumantes de cigarro que usavam HTPs pareciam mais interessados em parar de fumar, enquanto algumas características dos usuários concomitantes de HTP-NVP eram sugestivas de insatisfação com NVPs<sup>121</sup>.

Poucos estudos examinaram minuciosamente as características dos adotantes iniciais de HTP em mercados emergentes. Nossos resultados indicam que, em 2018, as características dos usuários de nicotina estabelecidos que adotaram o uso de HTP em quatro países ocidentais de alta renda espelham as dos usuários de HTP nos mercados do Leste Asiático (Coreia do Sul e Japão), onde os HTPs



são populares. Os usuários de HTP relataram altos níveis de uso simultâneo de produtos de tabaco não queimados por cigarro (por exemplo, charutos, tabaco para cachimbo). Esses achados apontam para a necessidade de futuros estudos longitudinais do uso de HTP, dadas as implicações desses padrões de uso no potencial de redução de danos dos HTPs. As características do usuário de HTP podem fornecer informações importantes a serem consideradas na regulamentação desses produtos<sup>121</sup>.

Os produtos de tabaco aquecidos (HTP) são uma classe relativamente nova de produtos de tabaco e existem dados limitados sobre seu uso, principalmente de estudos transnacionais. Na Europa, há dois estudos relevantes: um comparou os níveis de conscientização e uso entre 2016 e 2018 em 6 países europeus; e outro de 2017/18 em 11 países da UE. Esses estudos indicam que os níveis de uso são baixos e mais comuns entre os mais jovens, mas o potencial de crescimento rápido significa que são necessários dados mais atualizados. 6,5% dos participantes na UE já usaram um HTP. 1,3 % dos participantes eram atuais e 0,7% eram usuários diários. Fumantes atuais e ex-tabagistas eram mais propensos a usar HTP, assim como os mais jovens. 51,3% dos usuários de HTP relataram pelo menos uso concomitante semanal de tabaco combustível. Entre aqueles que relataram uso de HTP, mas não cigarros eletrônicos, o motivo mais popular para o uso foi a percepção de que HTP é menos prejudicial do que fumar tabaco. Embora o uso atual de HTP na Europa permaneça baixo, um número considerável de pessoas os usou, e isso está concentrado em certos grupos<sup>105</sup>.

Analisamos a Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2019 (n = 19018) e conduzimos uma série de modelos de regressão logística sobre conscientização e uso de HTPs em função do status de uso de tabaco (nenhum, único, duplo/poli) e uso de tabaco com sabor nos últimos 30 dias (por exemplo, uso de cigarros mentolados, cigarros eletrônicos com sabor), controlando por dados sociodemográficos. Em análises multivariáveis, o conhecimento de HTPs foi associado ao uso habitual de cigarro mentolado (AOR=1,77; IC 95%: 1,23–2,53) e uso de tabaco com sabor nos últimos 30 dias (AOR=1,44; IC 95%: 1,16–1,80). Os fatores de risco para o uso de HTP incluíram uso único (AOR=2,52; IC 95%: 1,19–5,33) e uso duplo/poli (AOR=4,94; IC 95%: 2,56–9,54), uso habitual de

cigarro mentolado (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). Os fatores de risco para o uso atual de HTP incluíram o uso de tabaco único (AOR=10,84; IC 95%: 6,72–17,49) e duplo/poli (AOR=31,96; IC 95%: 17,79–57,43) e uso habitual de cigarro mentolado (AOR=2,50; IC 95%: 1,63–3,85). Este estudo documenta o uso de HTP em adolescentes e contribui com insights e urgência para priorizar adolescentes em risco para intervenções, incluindo usuários atuais de outros produtos de tabaco e usuários de tabaco aromatizado<sup>122</sup>.

O uso furtivo implica o uso de produtos de tabaco onde seu uso é proibido. Este trabalho teve como objetivo investigar o uso furtivo de produtos de tabaco aquecido (HTPs) em termos de sua prevalência e fatores associados. Uma pesquisa online foi realizada para investigar o uso de HTPs em 7.000 participantes selecionados aleatoriamente (2.300 homens e 4.700 mulheres, com idades entre 20 e 69 anos) do banco de dados registrado em uma empresa de pesquisa online; usamos uma razão sexual de 1:2, considerando uma baixa prevalência feminina de uso de tabaco na Coreia. Do total de participantes, 574 (8,2%) eram usuários atuais de HTP<sup>123</sup>.

Um total de 574 participantes foram identificados como usuários atuais de HTP e 455 (79,2%) relataram uso furtivo de HTPs durante o mês anterior à pesquisa. O uso furtivo foi mais frequente em usuários de dois cigarros (HTPs e cigarros eletrônicos (ECs); razão de prevalência ajustada (aPR) 1,33, IC 95% 1,16 a 1,52) e usuários triplos (HTPs, ECs e cigarros combustíveis; aPR 1,18, IC 95% 1,04 a 1,33), em comparação com usuários single-HTP. O uso furtivo foi mais prevalente entre os participantes que concordaram em permitir o uso interno de HTP (aPR 1,18, IC 95% 1,11 a 1,26). O uso furtivo foi prevalente entre os usuários atuais de HTP, especialmente entre os poli usuários de produtos de tabaco. Considerando a relação positiva entre um acordo para permitir o uso interno de HTPs e o uso furtivo, uma campanha para promover a mudança de atitudes dos usuários de HTP sobre seu uso interno pode ser justificada para proteger os não usuários<sup>123</sup>.

---

#### **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-cigarros<sup>124</sup>.

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 / vapors<sup>98</sup>.

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 mensais<sup>125</sup>.

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%, respectivamente<sup>125</sup>.

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 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 ECs<sup>125</sup>.

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% 0,12–0,28)<sup>125</sup>.

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%)<sup>102</sup>.

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 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%)<sup>103</sup>.

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)<sup>103</sup>.

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 tabaco<sup>116</sup>.

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%)<sup>91</sup>.

Neste estudo, a proporção de uso duplo foi de 20 a 30% em usuários de HTP com idades entre 34 e 49 anos, enquanto era quase metade entre aqueles com 50 anos ou mais. Uma pesquisa na Internet realizada no Japão em 2017 relatou que a prevalência de HTP ou uso de cigarro eletrônico nos 30 dias anteriores foi de 4,7%. O uso duplo de cigarros combustíveis e HTPs foi de 3,4%. A prevalência de usuários duais sem cigarros eletrônicos não foi clara, mas a proporção de usuários duais em usuários de HTP foi maior do que em nosso estudo, acima de 75% entre os participantes com 30 anos ou mais. Nesse relatório, a prevalência do uso de cigarros eletrônicos apareceu alta, em 1,9%, apesar da proibição da venda de cigarros eletrônicos com nicotina por regulamentação governamental no Japão, indicando que os participantes

provavelmente classificaram incorretamente esses dois novos produtos de tabaco<sup>110</sup>.

O número de produtos de tabaco usados por dia diminuiu ao longo dos 6 anos do período de observação para fumantes de cigarros combustíveis e usuários de HTP, e o grau de redução foi comparável. Esse achado sugere que a mudança para HTPs não afetou o número de produtos de tabaco fumados. No entanto, alguns fumantes de cigarros combustíveis começaram a usar tanto cigarros combustíveis quanto HTPs. Esses usuários duplos tenderam a fumar um número maior de produtos do que na linha de base e mostraram um declínio maior no VEF1 durante o período de observação em comparação com os usuários apenas de cigarro combustível ou somente HTP. Considerando muitos usuários duplos entre os usuários de HTP, os efeitos adversos à saúde do uso de HTP e do uso duplo devem ser considerados quando as políticas de controle de HTPs são estabelecidas<sup>110</sup>.

Ainda não está claro se a mudança de cigarros combustíveis para HTPs causa uma diminuição no consumo de fumo. Em nosso estudo, os fumantes que mudaram para HTPs usaram um número muito semelhante de produtos de tabaco aos fumantes que continuaram a fumar cigarros combustíveis desde a linha de base até o acompanhamento. Esse resultado sugere que a mudança para HTPs não contribuiu para a redução do número de produtos fumados e, portanto, o presente estudo fornece uma nova visão sobre a mudança do hábito de fumar. Além disso, nossos resultados também sugerem que os usuários duplos tendem a fumar mais do que antes de iniciar o uso de HTPs. Uma explicação provável para isso é que o uso de HTP pode levar a uma diminuição na hesitação em fumar em espaços públicos, uma vez que as empresas de tabaco tendem a enfatizar a menor possibilidade de exposição ao fumo passivo com o uso de HTP. De fato, 16 de nossos 30 usuários duplos relataram que inicialmente começaram a usar HTPs porque não incomodavam as pessoas ao seu redor. É possível que dois usuários fumem cigarros combustíveis ou HTPs, dependendo da situação, resultando em mais oportunidades de uso de produtos de tabaco do que antes. Uma segunda possibilidade é que os usuários duplos fumaram mais para compensar a menor concentração de nicotina fornecida

pelos HTPs. É bem conhecido que os cigarros com baixo teor de nicotina podem produzir um fumo compensatório. Dado que a concentração de nicotina no aerossol IQOS é de apenas 84% ou 71% da fumaça convencional de cigarros combustíveis, o comportamento de fumar compensatório pode ter ocorrido. Um estudo controlado randomizado conduzido pela Philip Morris International de fumantes de cigarros combustíveis versus usuários dominantes de HTP que usaram um número quase igual de produtos de tabaco relataram que os níveis urinários de metabólitos de nicotina após o teste de 6 meses foram muito semelhantes. Em caso afirmativo, pode-se considerar que os usuários de HTP compensam a nicotina reduzida usando HTPs por mais tempo ou mais fundo do que os cigarros combustíveis<sup>110</sup>.

A análise transversal mostrou que ser mulher foi inversamente associado à probabilidade de uso do produto HNB na vida. Com exceção da idade mais avançada na Onda 2, nenhuma outra variável demográfica foi estatisticamente significativamente associada ao aumento da probabilidade de uso do produto HNB ao longo da vida. Em ambos os momentos, o uso apenas de cigarro foi o correlato mais forte de maior probabilidade de uso do produto HNB, seguido pelo uso duplo e uso apenas de cigarro. Por exemplo, na Onda 2, aqueles que eram fumantes apenas de cigarro, em relação aos não usuários de cigarro ou E-cigarette, eram 10 vezes mais propensos a experimentar um produto HNB. Da mesma forma, usuários duplos e usuários apenas de cigarro eletrônico tiveram 7 e 5 vezes mais chances de experimentar um produto HNB, respectivamente<sup>126</sup>.

A análise longitudinal não encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o uso apenas de cigarro na linha de base e o início do uso do produto HNB 6 meses depois. O uso duplo inicial e o uso apenas de cigarros foram preditores significativos do início do uso do produto HNB 6 meses depois. Aqueles que eram usuários duplos na linha de base, em relação aos não usuários de cigarro ou E-cigarette, eram 9 vezes mais propensos a iniciar o uso do produto HNB. Da mesma forma, aqueles que eram usuários apenas de cigarros na linha de base eram quase 3 vezes mais propensos a iniciar o uso do produto HNB<sup>126</sup>.



## 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 HNB<sup>114</sup>.

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%,  $p < 0,001$ )<sup>97</sup>.

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 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 HTP<sup>119</sup>.

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)<sup>119</sup>.

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)<sup>119</sup>.

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 o maior entre os usuários do CE (30,9%) e o menor entre os usuários de HTP (15,9%)<sup>119</sup>.

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 mês<sup>91</sup>.

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 cessação<sup>127</sup>.

Incluímos 13 estudos completos, dos quais 11 eram ECRs avaliando a segurança (2.666 participantes) e dois eram estudos de séries temporais. Julgamos oito RCTs com risco incerto de viés e três com alto risco. Todos os ECRs foram financiados por empresas de tabaco. A duração mediana do acompanhamento foi de 13 semanas. Nenhum estudo relatou resultados de cessação do tabagismo. Não havia evidências suficientes para uma diferença no risco de eventos adversos entre fumantes randomizados para mudar para tabaco aquecido ou continuar fumando cigarros, limitada pela imprecisão e risco de viés (RR 1,03, IC 95% 0,92 a 1,15; I<sup>2</sup> = 0%; 6 estudos, 1713 participantes). Havia evidências insuficientes para determinar se o risco de eventos adversos graves diferia entre os grupos devido à imprecisão muito grave e risco de viés (RR 0,79, IC 95% 0,33 a 1,94; I<sup>2</sup> = 0%; 4 estudos, 1.472 participantes). Houve evidência de certeza moderada para tóxicos/carcinogênicos (NNAL e COHb) mais baixos no acompanhamento em grupos de fumantes de tabaco aquecido do que de cigarro, limitado pelo risco de viés (NNAL: LMD -0,81, IC 95% -1,07 a -0,55; I<sup>2</sup> = 92%; 10 estudos, 1959 participantes; COHb: LMD -0,74, 95% CI -0,92 a -0,52; I<sup>2</sup> = 96%; 9 estudos, 1807 participantes)<sup>128</sup>.

Não havia evidência suficiente para uma diferença no risco de eventos adversos em fumantes randomizados para mudar para tabaco aquecido ou tentar abstinência de todo o tabaco, limitado pelo risco de viés e imprecisão (RR 1,12, IC 95% 0,86 a 1,46; I<sup>2</sup> = 0%; 2 estudos, 237 participantes). Cinco estudos relataram que nenhum evento adverso grave ocorreu em nenhum dos grupos (533 participantes). Houve evidência de certeza moderada, limitada pelo risco de viés, de que as concentrações urinárias de NNAL no acompanhamento foram maiores no uso de tabaco aquecido em comparação com o grupo de abstinência (LMD 0,50, IC 95% 0,34 a 0,66; I<sup>2</sup> = 0%; 5 estudos, 382 participantes). Além disso, havia evidência de qualidade muito baixa, limitada pelo risco de viés, inconsistência e imprecisão, para maior COHb no uso de tabaco aquecido em comparação com o grupo de abstinência para análises de intenção de tratar

(LMD 0,69, IC 95% 0,07 a 1,31; 3 estudos, 212 participantes), mas menor COHb em análises por protocolo (LMD -0,32, 95% CI -1,04 a 0,39; 2 estudos, 170 participantes)<sup>128</sup>.

Dados de dois estudos de séries temporais mostraram que a taxa de declínio nas vendas de cigarros acelerou após a introdução do tabaco aquecido no mercado no Japão. Essa evidência foi de muito baixa certeza, pois havia risco de viés, incluindo possível confusão, e as vendas de cigarros são uma medida indireta da prevalência do tabagismo<sup>128</sup>.

Não há estudos relatados sobre a cessação do tabagismo, portanto, a eficácia do tabaco aquecido para esse fim permanece incerta. Não havia evidências suficientes para diferenças no risco de eventos adversos ou graves entre pessoas randomizadas para mudar para tabaco aquecido, fumar cigarros ou tentar abstinência de tabaco em curto prazo. Houve evidência de certeza moderada de que os usuários de tabaco aquecido têm menor exposição a substâncias tóxicas/cancerígenas do que os fumantes de cigarro e evidência de certeza muito baixa a moderada de exposição maior do que aqueles que tentam abstinência de todo o tabaco. É necessária investigação financiada de forma independente sobre a eficácia e segurança dos HTPs. A taxa de declínio nas vendas de cigarros acelerou após a introdução do tabaco aquecido no mercado no Japão, mas, como os dados foram observacionais, é possível que outros fatores tenham causado essas mudanças. Além disso, as quedas nas vendas de cigarros podem não se traduzir em declínio na prevalência do tabagismo, e as mudanças no Japão podem não se generalizar em outros lugares. Para esclarecer o impacto do aumento do uso de tabaco aquecido na prevalência do tabagismo, há necessidade de estudos de séries temporais que examinem essa associação<sup>128</sup>.

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA autorizou a comercialização de produtos de tabaco aquecido (HTPs) com informações de risco modificado para adultos em 7 de julho de 2020. No entanto, os efeitos do uso de HTP na cessação do cigarro entre jovens fumantes permanecem obscuros. Este estudo teve como objetivo explorar a associação do uso de HTP com abstinência de

cigarro e resultados de cessação entre jovens fumantes em Hong Kong que estavam dispostos a receber aconselhamento por telefone para parar de fumar. Este estudo de coorte prospectivo incluiu jovens fumantes com idade  $\leq 25$  anos que estavam inscritos no serviço Hong Kong Youth Quitline. De 1º de dezembro de 2016 a 30 de setembro de 2019, este estudo identificou como usuários de HTP 106 jovens fumantes de cigarros que relataram usar HTPs em pelo menos 1 dos últimos 30 dias no momento da inscrição e identificou como não usuários de HTP 473 fumantes que relataram fumar pelo menos um cigarro convencional nos últimos 30 dias e nunca usando HTPs. Os participantes receberam acompanhamento em 1 semana e 1, 3 e 6 meses após a inscrição. O desfecho primário foi autorrelato de prevalência pontual de 7 dias de abstinência de cigarro (PPA) no seguimento de 6 meses. Os desfechos secundários incluíram a redução do tabagismo (excluindo os desistentes), o número de tentativas de cessação e o nível de prontidão para parar. O PPA de 7 dias autorrelatado foi estatisticamente significativamente menor entre usuários de HTP do que entre não usuários de HTP após 6 meses (19,0% vs. 34,2%;  $p = 0,009$ ), com um risco relativo ajustado de 0,47 (95% de confiança intervalo: 0,24-0,91;  $p = 0,03$ ). O estudo não identificou diferenças significativas nos desfechos secundários entre os dois grupos. Jovens usuários de HTP eram menos propensos a se abster do uso de tabaco do que seus colegas não usuários de HTP. Esses resultados sugerem que os HTPs não devem ser promovidos como auxiliares de cessação ou redução do tabagismo entre a população jovem<sup>129</sup>.

1.213 fumantes de cigarros diários com intenção de parar ou reduzir o tabagismo foram recrutados proativamente em locais comunitários em Hong Kong. Na linha de base, 201 (16,6%) e 60 (4,9%) eram usuários de HTP e atuais, respectivamente. Durante o período de acompanhamento de 6 meses, 110 de 1012 (10,9%) nunca usuários na linha de base iniciaram HTPs. A idade mais jovem e o ensino superior predisseram significativamente a iniciação. Após o ajuste para fatores sociodemográficos, relacionados ao tabagismo e ao abandono, o uso atual de HTP no início do estudo não foi associado à abstinência do cigarro em 6 meses (razão de prevalência ajustada (aPR) 1,08, IC 95% 0,63 a 1,85). Os resultados foram semelhantes em usuários persistentes desde a linha de base até o acompanhamento de 1 mês/3 meses (vs. não

usuários; aPR 1,14, IC 95% 0,57 a 2,29). O uso do serviço de cessação do tabagismo entre a linha de base e o acompanhamento de 3 meses previu significativamente a abstinência do cigarro (aPR 1,70, IC 95% 1,26 a 2,30). O uso de HTP não foi associado à abstinência do cigarro aos 6 meses em uma coorte comunitária de fumantes com intenção de parar ou reduzir o tabagismo<sup>130</sup>.

Conduzimos uma pesquisa online com 7.000 adultos (homens, 2.300; mulheres, 4.700; com idades entre 20 e 69) de 70.000 indivíduos pareados por idade, sexo e distribuição provincial com base em (estatísticas da população nacional (2018)). As mulheres foram super amostradas porque a prevalência de o uso de produtos de tabaco é muito baixo entre as mulheres na Coreia. A prevalência de uso atual de CC, cigarro eletrônico (CE) e HTP foi de 24,8% (homens, 40,4%; mulheres, 9,3%), 6,8% (homens, 10,1%; mulheres, 3,4%) e 10,2% (homens, 16,2%; mulheres, 4,3%), respectivamente. Entre os 574 usuários atuais de HTP, 77 (13,4%) eram apenas HTP usuários e >80% eram usuários duplos de HTP e CC/EC, ou usuários triplos de HTP, EC e CC. Entre os atuais usuários de CC, as chances de ter tentado sair de CCs no ano passado foram maiores entre usuários apenas de EC (aOR 2,92; IC 95% 1,81–4,69) e usuários duplos de HTPs e ECs (aOR 8,42; IC 95% 4,85–14,62) do que entre usuários não-HTP e não-EC. Dentre 2.121 fumantes de CC, a probabilidade de ser um ex-fumante de CC foi de 0,19 (IC 95% 0,15–0,24) para usuários HTP, 0,29 (IC 95% 0,20–0,42) para usuários EC e 0,03 (IC 95% 0,01–0,06) para usuários de HTPs e ECs em comparação com usuários não-HTP e não-EC. O uso apenas de EC e o uso duplo de HTPs e ECs foram associados ao aumento das tentativas de parar CC; no entanto, o uso de HTP e EC foi associado a menores chances de fumar CC Abstinência<sup>131</sup>.

Produtos de tabaco aquecido (HTPs), como IQOS e Ploom Tech, rapidamente se tornaram populares no Japão, mas seu impacto nas práticas de cessação do tabagismo não é totalmente compreendido. Para considerar a influência dos HTPs nas práticas de cessação do tabagismo, comparamos a proporção de diferentes métodos usados por fumantes em suas tentativas de parar durante 2016 e 2018, ou seja, antes e depois do uso generalizado de HTPs no Japão. Realizamos uma pesquisa na internet com a população geral japonesa de janeiro

a março de 2016 e 2018 (o estudo JASTIS 2016, 2018) e analisamos 133 (2016) e 376 (2018) fumantes que tentaram parar de fumar pelo menos uma vez no ano anterior (desistir de tentativas). As porcentagens de cada método para parar de fumar implementados pelas 133 tentativas de parar em 2016 foram de 21,8% para medicamentos de venda livre, 14,3% para tratamento de cessação do tabagismo em clínicas de cessação do tabagismo, 25,6% para cigarros eletrônicos e/ou HTPs e 72,2 % de abandono não assistido (ou seja, abandono sem ajuda farmacológica ou outras intervenções). Em seguida, as porcentagens de cada método para parar de fumar entre os 376 que tentaram parar em 2018 foram de 22,9% para medicamentos de venda livre, 15,2% para tratamento de cessação do tabagismo em clínicas de cessação do tabagismo, 51,6% para HTPs, 27,7% para cigarros eletrônicos e 42,3% para parar de fumar sem ajuda. Coletivamente com "cigarros eletrônicos e/ou HTPs", o número foi de 64,1%. De 2016 a 2018, o percentual de cigarros eletrônicos e/ou HTPs usados como métodos para parar de fumar aumentou de 25,6% para 64,1%, sendo os HTPs o método mais comum em 2018 em 51,6%. Tem havido uma tendência decrescente no número de visitas para parar de fumar no Japão à medida que os HTPs se tornaram mais populares. Isso pode ser devido em parte à promoção de HTPs pela indústria do tabaco, que resultou em tentativas de parar de fumar HTPs em vez de parar de fumar<sup>132</sup>.

## 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 ano<sup>124</sup>.

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 fumar<sup>102</sup>.

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 entrevista<sup>102</sup>.

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%<sup>133</sup>.

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 / péssima<sup>133</sup>.

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 significativa<sup>133</sup>.

Usando dados mensais de 2014 a 2018 do painel varejista do Japão, analisou-se diferentes datas de introdução do IQOS nas regiões refletem produzir 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 HTP<sup>134</sup>.

Este estudo teve como objetivo comparar os níveis de biomarcadores relacionados ao tabagismo de fumantes coreanos por tipo de produto de tabaco, incluindo cigarros que não queimam (HNBC), cigarros eletrônicos líquidos (EC) e cigarros tradicionais (TC). Os níveis de dependência de nicotina foram avaliados em participantes do estudo adulto coreano, incluindo usuários e não fumantes apenas de TC, EC, HNBC (n = 1586) de março de 2019 a julho de 2019 em Seul e Cheonan/Asan Coreia do Sul usando o Fagerström Test Score. Além disso, amostras de urina (n = 832) foram coletadas para a medição de nicotina urinária, cotinina, OHcotinina, NNAL (4-( metilnitrosamino) -1- (3-piridil) -1-butanol), CYMA(N-acetil-S -(2-cianoetil)-L-cisteína), ou CEMA (ácido 2-cianoetilmercaptúrico) usando LC–MS/MS. A mediana (intervalo interquartil) do nível de dependência de nicotina não foi diferente entre os três tipos de fumantes, sendo 3,0 (2,0-5,0) para TC- (n = 726), 3,0 (1,0-4,0) para EC- (n = 316), e 3,0 (2,0–4,0) para apenas usuários HNBC- (n = 377). Usuários apenas de HNBC apresentaram níveis de biomarcadores semelhantes em comparação com usuários apenas de TC, exceto para NNAL (HNBC: 14,5 (4,0–58,8) pg /mL, TC: 32,0 (4,0–69,6) pg /mL; p = 0,0106) e CEMA (HNBC: 60,4 (10,0-232,0) ng/mL, TC: 166,1 (25,3-532,1) ng/mL; p = 0,0007). Usuários de TC e HNBC mostraram níveis aumentados de cotinina urinária logo após a primeira fumaça do dia. Os níveis de biomarcadores dos usuários de CE foram possivelmente inferiores aos dos usuários de TC ou HNBC, mas superiores aos dos não fumantes<sup>135</sup>.

O Japão é atualmente o maior mercado de produtos de tabaco aquecido (HTPs) do mundo. Pouco se sabe sobre a dependência de nicotina entre usuários de HTP. Assim, objetivou-se avaliar a associação do tipo de uso do tabaco e o tempo de primeiro uso, um marcador de dependência de nicotina<sup>136</sup>.

Foi realizada uma análise transversal dos dados de 2019 de um estudo de coorte na internet. A amostra analítica foi composta por 2.147 usuários atuais ( $\geq 1$  dia de uso nos últimos 30 dias) de HTP e/ou cigarro convencional, com idade superior a 25 anos. A regressão binomial estrutural marginal foi usada para estimar as razões de prevalência de dependência de nicotina (RPs) para cada categoria de uso de tabaco (cigarro diário exclusivo, HTP exclusivo ( $\geq 1$  dia), HTP

duplo + cigarro diário, HTP duplo + não diário cigarro), em relação ao tabagismo exclusivo e não diário<sup>136</sup>.

Usando um corte de 5 minutos para o primeiro uso, a prevalência de dependência de nicotina foi maior entre usuários duplos de HTP e cigarros diários (RP = 1,38; IC 95%: 1,05 a 1,82) e usuários exclusivos de cigarros diários (RP=1,48; IC 95%: 1,15 a 1,91), relativo a usuários exclusivos de cigarros não diários. No entanto, a dependência de nicotina entre usuários exclusivos de HTP e usuários de cigarros HTP duplos + não diários não diferiu da de usuários exclusivos de cigarros não diários. Ao usar 15 e 30 min nos pontos de corte, todos os tipos de usuários, incluindo HTP exclusivo, apresentaram níveis mais altos de dependência de nicotina em relação aos usuários exclusivos de cigarros não diários<sup>136</sup>.

Independentemente do uso de HTP, os usuários diários de cigarros apresentaram maior prevalência de dependência de nicotina em comparação aos usuários não diários de cigarros. Usuários exclusivos de HTP tiveram dependência semelhante (ou potencialmente maior) em comparação com usuários exclusivos de cigarros não diários. Estudos longitudinais são necessários para interrogar as implicações para a saúde pública do crescente uso de HTP em todo o mundo<sup>136</sup>.

### **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 oxidativo, 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), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $P = 0,522$ ), atividade de degradação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $P = 0,091$ ), 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 relevantes<sup>137</sup>.

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, 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 moderada<sup>137</sup>.

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 baixo<sup>137</sup>.

Em oito ensaios clínicos, eventos adversos (AEs) associados às exposições ao THS 2.2 foram semelhantes àsquelas 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<sup>63</sup>.

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%)<sup>37</sup>.

### **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%, respectivamente<sup>114</sup>.

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 HNB<sup>114</sup>.

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%)<sup>97</sup>.

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 sociais<sup>138</sup>.

## **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 combustíveis<sup>138</sup>.

**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 prejuízo<sup>138</sup>.

**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 IQOS<sup>138</sup>.

## **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 limitadas<sup>138</sup>.

## 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 IQOS<sup>138</sup>.

**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. Conseqüentemente, 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 contínuo<sup>138</sup>.

## 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 impedida<sup>138</sup>.

**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 eletrônico<sup>138</sup>.

**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 outro<sup>138</sup>.

## 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 IQOS<sup>138</sup>.

**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 IQOS<sup>138</sup>.

## **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 cigarro<sup>138</sup>.

**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 cigarro<sup>138</sup>.

Os produtos de tabaco aquecido, também chamados de tabaco que não queima, estão entre os mais recentes produtos introduzidos no mercado pela indústria do tabaco. No entanto, os dados sobre a conscientização e uso de produtos de tabaco aquecidos de pesquisas de probabilidade com base na população são limitados. Este estudo examina a conscientização e o uso de produtos de tabaco aquecidos entre os adultos dos EUA. Este estudo utilizou dados (n=42.477) do suplemento de Uso de Tabaco de 2019 da Pesquisa Populacional Atual, analisado em 2020. Foram estimadas estatísticas descritivas, incluindo uma



prevalência ponderada de conscientização e uso de produtos de tabaco aquecidos. A conscientização e o uso constante de produtos de tabaco aquecidos também foram estimados por idade, sexo, status de tabagismo, status de uso de cigarro eletrônico e status de uso de outros produtos de tabaco. A regressão logística multivariada examinou as características individuais associadas ao conhecimento e uso de produtos de tabaco aquecidos<sup>139</sup>.

No geral, aproximadamente 8,6% dos adultos dos EUA conheciam produtos de tabaco aquecidos. A consciência foi maior entre os participantes mais jovens, do sexo masculino, fumantes de cigarros, usuários de cigarros eletrônicos e outros usuários de produtos de tabaco. O uso de produtos de tabaco aquecidos era incomum entre adultos dos EUA (0,51%), mas mais prevalente entre usuários de cigarros eletrônicos e fumantes. Nas populações adultas em geral, as chances de uso de produtos de tabaco aquecidos foram significativamente maiores entre fumantes de cigarro (AOR=2,19, IC 95%=1,63, 2,94), fumantes de cigarro eletrônico (AOR=2,70, IC 95%=1,71, 4,25) e outros usuários de produtos de tabaco (AOR=1,69, IC 95%=1,30, 2,20). Embora o uso constante de produtos de tabaco aquecidos seja incomum entre adultos dos EUA, a recente aprovação regulatória da comercialização de IQOS como produtos de tabaco de risco modificado pode aumentar o uso. Portanto, o monitoramento contínuo do uso de produtos de tabaco aquecidos e suas consequências para a saúde a longo prazo são importantes para informar a tomada de decisões futuras<sup>139</sup>.

## 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 combustível<sup>95</sup>.

O presente estudo é o primeiro a mostrar o alto risco de reincidência/início do uso de cigarros combustíveis entre os atuais usuários de HTP no Japão, que é um dos maiores mercados de HTP do mundo. Mais pesquisas são necessárias para investigar o mecanismo pelo qual os usuários de HTP são levados a fumar cigarros combustíveis. Os riscos do uso de HTP, incluindo o uso subsequente de cigarros combustíveis, devem ser cuidadosamente avaliados<sup>95</sup>.

O presente estudo constatou que 5,2% dos participantes usavam HTPs: 51,0%, 9,2% e 1,0% dos fumantes recentemente parados, fumantes de longa data e nunca fumantes usavam HTPs, respectivamente. Os ex-fumantes de cigarros inflamáveis que usaram HTPs foram mais propensos a recair/iniciar o tabagismo do que os usuários não-HTP. Uma forte associação foi observada entre os que nunca fumaram e os que deixaram de fumar a longo prazo. A associação entre os fumantes que deixaram de fumar recentemente não foi significativa, o que pode refletir o pequeno número de fumantes que deixaram de fumar recentemente entre os participantes do estudo e sua probabilidade extremamente alta de recaída<sup>95</sup>.

## 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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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%) foi patrocinada 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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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

**9. Existem refis contendo plantas e drogas psicotrópicas e entorpecentes para uso por meio destes tipos de DEF? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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?**

**“SÍNTESE INALTERADA”**

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)? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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 autoeficácia 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 conseqüentemente 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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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? “SÍNTESE INALTERADA”**

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 [grade.pro.org](http://grade.pro.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\\_publications-on-related\\_files/2020\\_HIE/Evidence\\_Centre/Harms\\_and\\_benefits\\_of\\_e-cigarettes\\_and\\_heat-not-burn\\_tobacco\\_products\\_Literature\\_map.pdf](https://www.hrb.ie/fileadmin/2.Plugin_related_files/Publications/2020_publications-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/](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\\_ecigarettes\\_and\\_heated\\_tobacco\\_products\\_2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_ecigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf)

21. Lim HH, Choi KY, Shin HS. Qualitative and quantitative comparison of flavor chemicals in tobacco heating products, traditional tobacco products and flavoring capsules. *J Pharm Biomed Anal.* 2022 Jan 5; 207:114397. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114397. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34626940.

22. 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.* 2022 Jan;31(1):11-18. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-055985. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32994299; PMCID: PMC8005508.

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

24. 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](https://www.who.int/fctc/cop/sessions/cop8/documentation_main_documents/en)

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

26. 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>

27. 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>

28. 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.

29. 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>.

30. 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.

31. 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>



32. 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>.

33. 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.

34. Hitosugi M, Tojo M, Kane M, Shiomi N, Shimizu T, Nomiyama 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.

35. 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](https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_statement.pdf)

36. 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>

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. Dusautoir R, Zarccone 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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<sup>-/-</sup> 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.

51. Sawa M, Ushiyama A, Inaba Y, Hattori K. Increased oxidative stress and effects on inflammatory cytokine secretion by heated tobacco products aerosol exposure to mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Jun 25;610:43-48. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.04.042. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35462100.

52. Vivarelli F, Canistro D, Cirillo S, Elias RJ, Granata S, Mussoni M, et al. Unburned Tobacco Cigarette Smoke Alters Rat Ultrastructural Lung Airways and DNA. *Nicotine Tob Res.* 2021 Nov 5;23(12):2127-2134. doi: 10.1093/ntr/ntab108. PMID: 34036368.

53. Pagano S, Negri P, Coniglio M, Bruscoli S, Di Michele A, Marchetti MC, et al. Heat-not-burn tobacco (IQOS), oral fibroblasts and keratinocytes: cytotoxicity, morphological analysis, apoptosis and cellular cycle. An in vitro study. *J Periodontal Res.* 2021 Oct;56(5):917-928. doi: 10.1111/jre.12888. Epub 2021 May 21. PMID: 34018192; PMCID: PMC8518503.

54. Daou MAZ, Shihadeh A, Hashem Y, Bitar H, Kassir A, El-Harakeh M, et al. Role of diabetes in lung injury from acute exposure to electronic cigarette, heated tobacco product, and combustible cigarette aerosols in an animal model. *PLoS One.* 2021 Aug 10;16(8):e0255876. doi: 10.1371/journal.pone.0255876. PMID: 34375359; PMCID: PMC8354464.

55. 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.* 2021 Jun 8;23(7):1160-1167. doi: 10.1093/ntr/ntaa267. PMID: 33346355; PMCID: PMC8186425.

56. Loffredo L, Carnevale R, Battaglia S, Marti R, Pizzolo S, Bartimoccia S, et al.

Impact of chronic use of heat-not-burn cigarettes on oxidative stress, endothelial dysfunction and platelet activation: the SUR-VAPES Chronic Study. *Thorax*. 2021 Jun;76(6):618-620. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215900. Epub 2021 Apr 19. PMID: 34157671.

57. Bravo-Gutiérrez OA, Falfán-Valencia R, Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Ponciano-Rodríguez G, Pérez-Rubio G. Lung Damage Caused by Heated Tobacco Products and Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 13;18(8):4079. doi: 10.3390/ijerph18084079. PMID: 33924379; PMCID: PMC8070637.

58. Dusautoir R, Zarcone G, Verrièle 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.

59. Hirata N, Horinouchi T, Kanda Y. Effects of cigarette smoke extract derived from heated tobacco products on the proliferation of lung cancer stem cells. *Toxicology Reports* (2022) 9 (1273-1280). Date of Publication: 1 Jan 2022.

60. Nitta N, Sato T, Komura M, Yoshikawa H, Suzuki Y, Mitsui A, et al. Exposure to the heated tobacco product IQOS generates apoptosis-mediated pulmonary emphysema in murine lungs. *Respirology* (2021) 26: SUPPL 3 (257). Date of Publication: 1 Nov 2021.

61. Qiu H, Zhang H, Derakhshandeh R, Wang X, Wilson E, Rao P, et al. Increased susceptibility to arrhythmias, hypertension, and hypertrophy in a rat model of exposure to electronic, heat-not-burn, or conventional cigarettes, or marijuana. *Circulation* (2021) 144:SUPPL 1. Date of Publication: 1 Nov 2021.

62. James A, Svendsen C, Matulewicz R, Moreton E, Zambrano I, Sosnowski R, et al. Biomarkers of exposure associated with bladder cancer risk produced by

heat-not-burn devices compared to combustible cigarettes. *Journal of Urology* (2021) 206: SUPPL 3 (e695-e696). Date of Publication: 1 Sep 2021.

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

64. FDA Briefing Document. January 24-25, 2018. Meeting of the Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC). Modified Risk Tobacco Product Applications (MRTPA's). 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>

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. Benthien J, Meusel M, Cayo Talavera S, Eitel I, Drömann D, Franzen KF. JUUL™ing and Heating Lead to a Worsening of Arterial Stiffness. *Medicines (Basel).* 2022 Apr 5;9(4):28. doi: 10.3390/medicines9040028. PMID: 35447876; PMCID: PMC9025913.

79. Yaman B, Akpınar O, Kemal HS, Cerit L, Yüksek Ü, Söylemez N, et al. Comparison of IQOS (heated tobacco) and cigarette smoking on cardiac functions by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021 Jul 15;423:115575. doi: 10.1016/j.taap.2021.115575. Epub 2021 May 14. PMID: 34000265.

80. Wang L, Chen J, Leung LT, Mai ZM, Ho SY, Lam TH, et al. Characterization of Respiratory Symptoms Among Youth Using Heated Tobacco Products in Hong Kong. *JAMA Netw Open.* 2021 Jul 1;4(7):e2117055. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.17055. PMID: 34259848; PMCID: PMC8280960.



81. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 21;18(12):6651. doi: 10.3390/ijerph18126651. PMID: 34205612; PMCID: PMC8296358.

82. 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.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. Gentzke AS, Wang TW, Jamal A, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, et al. 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>

90. 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>

91. Park J, Kim HJ, Shin SH, Park E, Oh JK, Park EY, et al. 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.

92. 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.

93. 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.

94. 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.

95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.

102. 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.

103. 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.

104. Jankowski M, Ostrowska A, Sierpiński R, Skowron A, Sytnik-Czetwertyński J, Giermaziak W, et al. The Prevalence of Tobacco, Heated Tobacco, and E-Cigarette Use in Poland: A 2022 Web-Based Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 18;19(8):4904. doi: 10.3390/ijerph19084904. PMID: 35457771; PMCID: PMC9031359.

105. Lavery AA, Vardavas CI, Filippidis FT. Prevalence and reasons for use of Heated Tobacco Products (HTP) in Europe: an analysis of Eurobarometer data in 28 countries. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Jul 14;8:100159. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100159. PMID: 34557853; PMCID: PMC8454644.

106. Odani S, Tabuchi T. Prevalence of heated tobacco product use in Japan: the 2020 JASTIS study. *Tob Control*. 2022 Aug;31(e1):e64-e65. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056257. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33707176.

107. Afolalu EF, Langer P, Fischer K, Roulet S, Magnani P. Prevalence and patterns of tobacco and/or nicotine product use in Japan (2017) after the launch

of a heated tobacco product (IQOS(R)): A cross-sectional study. F1000Research (2022) 10 Article Number: 504. Date of Publication: 2022.

108. 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.

109. 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.

110. Harada S, Sata M, Matsumoto M, Iida M, Takeuchi A, Kato S, et al. Changes in Smoking Habits and Behaviors Following the Introduction and Spread of Heated Tobacco Products in Japan and Its Effect on FEV<sub>1</sub> Decline: A Longitudinal Cohort Study. J Epidemiol. 2022 Apr 5;32(4):180-187. doi: 10.2188/jea.JE20210075. Epub 2022 Feb 22. PMID: 34657910; PMCID: PMC8918621.

111. Kang SY, Lee S, Cho HJ. Prevalence and predictors of heated tobacco product use and its relationship with attempts to quit cigarette smoking among Korean adolescents. Tob Control. 2021 Mar;30(2):192-198. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055114. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32108085.

112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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.

116. 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.

117. 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.* 2022 Jul;31(4):520-526. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056168. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408121.

118. 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.

119. 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.

120. Hussain S, Sreeramareddy CT. Smoking cessation behaviors and reasons for use of electronic cigarettes and heated tobacco products among Romanian

adults. *Sci Rep.* 2022 Mar 31;12(1):5446. doi: 10.1038/s41598-022-09456-7. PMID: 35361852; PMCID: PMC8968304.

121. Miller CR, Sutanto E, Smith DM, Hitchman SC, Gravely S, Yong HH, et al. Characterizing Heated Tobacco Product Use Among Adult Cigarette Smokers and Nicotine Vaping Product Users in the 2018 ITC Four Country Smoking & Vaping Survey. *Nicotine Tob Res.* 2022 Mar 1;24(4):493-502. doi: 10.1093/ntr/ntab217. PMID: 34669964; PMCID: PMC8887594.

122. 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.

123. Lee JA, Lee C, Cho HJ. Use of heated tobacco products where their use is prohibited. *Tob Control.* 2021 Jul 13:tobaccocontrol-2020-056398. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056398. Epub ahead of print. PMID: 34257152.

124. 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.

125. 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.

126. 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; PMCID: PMC9236702.

127. 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.

128. Tattan-Birch H, Hartmann-Boyce J, Kock L, Simonavicius E, Brose L, Jackson S, et al. Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jan 6;1(1):CD013790. doi: 10.1002/14651858.CD013790.pub2. PMID: 34988969; PMCID: PMC8733777.

129. Xia W, Li WHC, Luo YH, Liang TN, Ho LLK, Cheung AT, et al. The association between heated tobacco product use and cigarette cessation outcomes among youth smokers: A prospective cohort study. *J Subst Abuse Treat.* 2022 Jan;132:108599. doi: 10.1016/j.jsat.2021.108599. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34419325.

130. 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.* 2021 Nov;30(6):653-659. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-055857. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32912861.

131. Kim J, Lee S, Kimm H, Lee JA, Lee CM, Cho HJ. Heated tobacco product use and its relationship to quitting combustible cigarettes in Korean adults. *PLoS One.* 2021 May 7;16(5):e0251243. doi: 10.1371/journal.pone.0251243. PMID: 33961641; PMCID: PMC8104442.

132. Tabuchi T. ES24.03 Current Status of Smoking Cessation with Heated Tobacco Products Use in Japan. *Journal of Thoracic Oncology (2021) 16:3 Supplement (S91).* Date of Publication: 1 Mar 2021.

133. 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

134. 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.

135. Rudasingwa G, Kim Y, Lee C, Lee J, Kim S, Kim S. Comparison of Nicotine Dependence and Biomarker Levels among Traditional Cigarette, Heat-Not-Burn Cigarette, and Liquid E-Cigarette Users: Results from the Think Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 29;18(9):4777. doi: 10.3390/ijerph18094777. PMID: 33947137; PMCID: PMC8124521.

136. Lau YK, Okawa S, Meza R, Katanoda K, Tabuchi T. Nicotine dependence of cigarette and heated tobacco users in Japan, 2019: a cross-sectional analysis of the JASTIS Study. *Tob Control*. 2022 Aug;31(e1):e50-e56. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056237. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33741741; PMCID: PMC9340029.

137. 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.

138. 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.

139. Azagba S, Shan L. Heated Tobacco Products: Awareness and Ever Use Among U.S. Adults. *Am J Prev Med.* 2021 May;60(5):684-691. doi: 10.1016/j.amepre.2020.11.011. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33518430.

## Diagrama de fluxo – Dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) tipo tabaco aquecido

Estudos recuperados, selecionados, incluídos e excluídos

